

Aus der Neurologischen Klinik der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Hans-Peter Hartung

**Pathogenetische Relevanz aktivierter Thrombozyten
beim akuten ischämischen Schlaganfall:**

Neue therapeutische Perspektiven

Habilitationsschrift

der Hohen Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
zur Erlangung der Venia legendi für das Fach
Neurologie

vorgelegt von

Dr. med. Ulrich Junghans
aus Bremen

Düsseldorf 2003

Eidesstattliche Erklärung:

Ich versichere an Eides statt, daß ich die vorliegende Habilitationsschrift ohne unerlaubte Hilfe angefertigt, das benutzte Schrifttum vollständig erwähnt habe, und daß die Habilitationsschrift noch von keiner anderen Fakultät abgelehnt worden ist.

Düsseldorf, den

0 **Inhaltsverzeichnis**

0	Inhaltsverzeichnis.....	3
1	Einleitung.....	6
1.1	Epidemiologie und strukturierte Versorgung des Schlaganfalles.....	6
1.2	Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie des ischämischen Schlaganfalles	7
1.3	Fragestellung der Arbeit.....	14
2	Patienten und Methodik.....	16
2.1	Patienten.....	16
2.1.1	Abschätzung des cerebralen Blutungsrisikos.....	16
2.1.2	Cerebrale Mikroembolien.....	17
2.1.3	Kritisch ischämisches Hirngewebe.....	18
2.1.4	Kombinierte thrombolytisch-antiaggregatorische Therapie.....	18
2.1.4.1	Akute Basilaristhrombosen.....	18
2.1.4.2	Akute Mediainfarkte.....	19
2.2	Methodik.....	21
2.2.1	Behandlungsprotokolle.....	21
2.2.1.1	Tirofiban-Monotherapie.....	21
2.2.1.2	Kombinierte thrombolytisch-antiaggregatorische Therapie.....	22
2.2.2	Skalen zur standardisierten Befunderfassung.....	22
2.2.3	Neuroradiologische Methodik.....	24
2.2.3.1	Quantifizierung der hämorrhagischen Infarkttransformation.....	24
2.2.3.2	Multimodale Kernspintomographie.....	25
2.2.3.3	Quantifizierung der Gefäßrekanalisation.....	29
2.2.4	Mikroembolie-Detektion.....	29
2.2.5	Thrombelastographie.....	30
2.2.6	Statistik.....	33

3	Ergebnisse	34
3.1	Abschätzung des cerebralen Blutungsrisikos von Tirofiban beim progredienten ischämischen Hirninfarkt	34
3.1.1	Patienten.....	34
3.1.2	Ergebnisse	34
3.2	Blockade cerebraler Mikroembolien durch spezifische Inhibition der Plättchen-Fibrinogen-Interaktion	39
3.2.1	Studienprotokoll	39
3.2.2	Ergebnisse	41
3.3	Die thrombozytenvermittelte mikrovaskuläre Thrombose ist Schrittmacher der ischämischen Hirngewebsschädigung	48
3.3.1	Ergebnisse	49
3.4	Kombinierte thrombolytisch-antiaggregatorische Therapie	55
3.4.1	Akute Basilaristhrombose.....	55
3.4.1.1	Ergebnisse	56
3.4.2	Akute Mediainfarkte	64
3.4.2.1	Blutungsrisiko und klinische Effizienz der kombinierten thrombolytisch-antiaggregatorischen Therapie	65
3.4.2.2	Rekanalisationsrate nach kombinierter thrombolytisch-antiaggregatorischer Therapie.....	67
3.4.3	Akut-Monitoring mittels Thrombelastographie.....	71
4	Diskussion	75
4.1	Anwendungssicherheit von GPIIb/IIIa-Antagonisten beim ischämischen Schlaganfall.....	75
4.2	Eigenschaften von MES: Fest oder gasförmig?.....	79
4.3	Pathogenetische Relevanz aktivierter Thrombozyten bei akuten neurovaskulären Syndromen.....	81
5	Zusammenfassung	91
6	Danksagung	93

7	Abkürzungsverzeichnis.....	94
8	Tabellenverzeichnis	96
9	Abbildungsverzeichnis.....	97
10	Literaturverzeichnis.....	99

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie und strukturierte Versorgung des Schlaganfalles

In den industrialisierten Ländern besitzen Schlaganfälle eine enorme sozioökonomische Bedeutung. So steht der Schlaganfall nach den kardiovaskulären- und hämato-onkologischen Erkrankungen an dritter Stelle der Todesursachenstatistik und ist wesentlichster Faktor für Morbidität und Langzeitbehinderungen. Die resultierende Dauer der Lebensjahre mit reduzierter Lebensqualität oder Behinderung wird in der Bevölkerungsgruppe über 60 Jahren nur noch von denjenigen mit Demenz übertroffen. Der Schlaganfall wird von Patienten und Angehörigen als Schicksalsschlag erlebt und stellt, aufgrund der sich abzeichnenden demographischen Entwicklung, eine zunehmende Herausforderung für unser soziales System dar (Taylor et al., 1996). Die im Erlanger Schlaganfall-Register prospektiv erfaßten Inzidenzen und Todesraten einer typischen deutschen Gemeinde lagen in der gleichen Größenordnung wie die anderer westlicher Industrienationen (Kolominsky-Rabas et al., 1998). Wurden transiente ischämische Attacken (TIA) mit berücksichtigt, so war mit einer jährlichen Inzidenz von etwa 280 Ereignissen pro 100.000 Einwohnern zu rechnen, davon etwa 18% TIAs. Die eigentliche Schlaganfall-Inzidenz betrug 233/100.000, mit 56/100.000 (24%) Rezidiv- und 177/100.000 (76%) Erstereignissen. Ätiopathogenetisch lagen den Schlaganfällen in 78,5% eine cerebrale Ischämie, in 13,6% eine intracerebrale Blutung, in 3,4% eine Subarachnoidalblutung und in 4,5% ein nicht klassifiziertes Ereignis zugrunde. Die fallbezogene Todesrate stieg von 19,4% nach 28 Tagen innerhalb eines Jahres auf 37,3% an. Etwa die Hälfte der Schlaganfälle ereignete sich bereits vor dem 75. Lebensjahr. Neue, in den vergangenen Jahren erarbeitete diagnostische und therapeutische Möglichkeiten finden mit zunehmender Sensibilisierung der Bevölkerung und des Rettungsdienstes vermehrt Eingang in die häufig noch wenig befriedigende Praxis der alltäglichen akuten Schlaganfallversorgung. Die

Europäische Schlaganfall-Initiative hat daher Konsensus-Empfehlungen zur Versorgung und Behandlung des Schlaganfalles erarbeitet (Hacke et al., 2000). Danach muß der Schlaganfall, wie der Herzinfarkt oder ein Polytrauma, als medizinischer Notfall wahrgenommen und behandelt werden. Dazu gehört, daß der Notfalldienst unverzüglich verständigt und die Einweisung in ein qualifiziertes Zentrum zu veranlassen ist. Die Behandlung auf einer spezialisierten Schlaganfallstation („Stroke Unit“) ist, verglichen mit der einer allgemeinen internistischen Klinik, sehr effektiv und reduziert die Mortalität um 18 – 46%, Tod oder Abhängigkeit um 29% und die erforderliche Weiterbehandlung in einem Pflegeheim bzw. vollständige häusliche Pflege um 25% (Langhorne et al., 1993; Stroke Unit Trialists' Collaboration, 1997). Dieser Effekt ist unabhängig von Geschlecht und Alter der Patienten sowie vom Typ des Schlaganfalles. Konzeptionell sind Schlaganfallstationen im Netzwerk der Notfall-, Akut- und rehabilitativen Versorgung eingebettet. Die im Laufe der neunziger Jahre bundesweit eingerichteten Stroke Units sind durch multidisziplinäre Teamarbeit charakterisiert und zielen darauf ab, durch rasche Stratifizierung akut erkrankter Patienten optimale Behandlungserfolge zu erzielen (Broderick und Hacke, 2002a; Busse, 2003).

1.2 Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie des ischämischen Schlaganfalles

Ursache des ischämischen Schlaganfalles ist eine fokale cerebrale Ischämie auf dem Boden eines embolischen oder thrombotischen cerebralen Gefäßverschlusses. Die Lokalisation und das Ausmaß der resultierenden Perfusionsstörung bestimmen das jeweilige klinische Syndrom. Bereits sehr früh entwickelt sich im Zentrum des perfusionsgestörten Areals ein irreversibel geschädigter ischämischer Kern, der von einer strukturell noch intakten, jedoch funktionell inaktiven Zone, der sog.

Penumbra, umgeben ist. Innerhalb der Penumbra führt eine komplexe Schädigungskaskade zum Wachstum der irreversibel geschädigten Läsion. Dieser Prozeß läuft rasch ab. Zahlreiche Einzelmechanismen greifen dabei ineinander und können sich in ihren gewebetoxischen Effekten gegenseitig verstärken. In den ersten Stunden stehen dabei die Exzytotoxizität und die Periinfarktdepolarisation im Vordergrund, nach wenigen Tagen sind eine verzögerte inflammatorische Reaktion und eine vermehrte Apoptose nachweisbar (Dirnagl et al., 1999). Das Konzept der ischämischen Penumbra geht auf tierexperimentelle Untersuchungen in den 70er Jahren zurück (Astrup et al., 1976). Nach Mediahauptstammverschluß konnte beim Pavian Hirngewebe identifiziert werden, das elektrisch inaktiv war, aber keine Kalium-Freisetzung als Zeichen des Zelltodes zeigte. Dieses funktionell stille Gewebe befand sich sozusagen zwischen „Leben und Tod“. Es konnte gezeigt werden, daß diese Gewebsareale potentiell vital waren und bei rechtzeitigem Eintreten einer ausreichenden Reperfusion nicht nekrotisierten, sondern ihre Funktion wiedererlangten. Dieses Gewebe wurde als ischämische Penumbra bezeichnet (Astrup et al., 1981). Es weist eine ca. 50%ige Reduktion des cerebralen Blutflusses (CBF) auf und kann so von einer früh irreversibel geschädigten Zone mit einer CBF-Minderung von über 80% diskriminiert werden. In den frühen 80er Jahren wurde demonstriert, daß die ischämische Penumbra im Hinblick auf die seit dem Gefäßverschluß verstrichene Zeit ein dynamisches Konzept darstellt: so kann eine nur für kurze Zeit bestehende schwere Perfusionsstörung ohne manifesten Infarkt verlaufen, während eine langanhaltende weniger ausgeprägte, aber kritische Perfusionsminderung zum progredienten Infarktwachstum führt (Jones et al., 1981; Garcia et al., 1983). Insofern läßt sich die Penumbra definieren als ausgeprägt ischämisches, funktionell inaktives Hirngewebe, das gefährdet ist, in den manifesten Infarkt miteinbezogen zu werden („tissue at risk“), wenn nicht rechtzeitig eine ausreichende Reperfusion eintritt. Klinisch bedeutet dies, daß der Anteil des durch therapeutische Interventionen potentiell rettbareren Gewebes mit

der Zeit abnimmt, so daß der Begriff „time is brain“ geprägt wurde (Heiss und Graf, 1994; Hossmann, 1994; Hakim, 1998). In den späten 80er und frühen 90er Jahren gelang der Gruppe um Baron mittels Positronenemissionstomographie der Nachweis, daß auch beim Menschen tatsächlich Gewebe existiert, das die Kriterien der Penumbra erfüllt (Baron, 1999). Interessanterweise konnte bei einigen Patienten auch 16 Stunden nach Beginn der neurologischen Symptomatik ein beträchtliches Penumbra-Areal nachgewiesen werden, während andere bereits fünf Stunden nach Symptombeginn keine Penumbra mehr zeigten (Furlan et al., 1996). Seit wenigen Jahren können die Befunde der Positronenemissionstomographie mit der sehr viel breiter einsetzbaren Kernspintomographie nachvollzogen werden (Baird und Warach, 1998). Ermöglicht wurde dies durch die Entwicklung und Validierung spezieller Untersuchungssequenzen (Hossmann und Hoehn-Berlage, 1995; Neumann-Haefelin et al., 2000a; Tong und Albers, 2000). Innerhalb von etwa 20 Minuten können heute kernspintomographisch das Ausmaß der bereits eingetretenen ischämischen Hirnläsion mittels diffusionsgewichteter Sequenzen erfaßt und die Größe der Penumbra in den perfusionsgewichteten Bildern abgeschätzt werden (vgl. Abschnitte 2.2.3.2 und 3.3). Gleichzeitig sind Verschlüsse der basalen Hirngefäße kernspintomographisch verlässlich nachweisbar (Schellinger et al., 2003).

Basierend auf diesen pathophysiologischen Konzepten stellen Neuroprotektion und Revaskularisation die beiden fundamentalen Prinzipien zur Behandlung des akuten ischämischen Hirninfarktes dar (Adams et al., 2003). Neuroprotektive Substanzen, die auf unterschiedlichsten Ebenen der eskalierenden Schädigungskaskade eingreifen und in zahlreichen tierexperimentellen Paradigmen des Schlaganfalles wirksam waren, haben bisher keinen Eingang in die klinische Behandlung gefunden. Aus heutiger Sicht wurden die Substanzen jedoch häufig zu spät eingesetzt, konnten bei fehlender Reperfusion den Wirkort nicht erreichen oder

zeigten in den für die Wirkung notwendigen Dosierungen limitierende toxische Effekte (De Keyser et al., 1999). Gegenwärtig wird die Wirksamkeit verschiedener Neuroprotektiva erneut in klinischen Studien geprüft, meist in Verbindung mit Revaskularisationsstrategien (Fisher und Brott, 2003). Andere auf Neuroprotektion abzielende Ansätze sind die konsequente Vermeidung einer Hyperthermie von über 38°C, experimentell auch die milde Hypothermie, die Gabe von Magnesium, Einhaltung von Blutzuckerwerten von unter 150 mg% sowie die osteoklastische Trepanation bei raumfordernden Infarkten (Adams et al., 2003). Aktuell besteht jedoch die einzige evidenzbasierte und zugelassene Therapieoption beim akuten ischämischen Schlaganfall in der systemischen Thrombolyse mit rekombinantem Gewebe-Plasminogen-Aktivator (rtPA) (Broderick und Hacke, 2002b). Im Vergleich zu Placebo ist rtPA klinisch effizient, es muß jedoch innerhalb der ersten drei Stunden nach Symptombeginn eingesetzt werden, sein Einsatz ist mit einem erhöhten Risiko für intracerebrale Blutungen verbunden und die therapeutische Effizienz nimmt mit zunehmendem Intervall zwischen Symptombeginn und Behandlungsbeginn ab. Patienten mit einem initial milden neurologischen Defizit und sekundär einsetzender, progredienter Verschlechterung (sog. „Progressive Stroke“) können wegen der Blutungsgefahr überhaupt nicht thrombolytisch behandelt werden. Nach primär erfolgreicher rtPA-Lyse mit Rückbildung von Diffusionsläsionen kommt es in über 50% der Patienten zu einem sekundären Läsionswachstum (Kidwell et al., 2002), bei etwa einem Drittel der primär erfolgreich rekanalisierten akuten Mediaverschlüsse treten zudem frühe Re-Verschlüsse mit sekundärer neurologischer Verschlechterung auf (Alexandrov und Grotta, 2002). Diese ungünstigen mit rtPA assoziierten Effekte sind wahrscheinlich auf eine rtPA-induzierte Aktivierung der zellulären und plasmatischen Gerinnung mit Störung der Makro- und Mikrozirkulation zurückzuführen (Fassbender et al., 1999).

Im Jahre 1882 berichteten Bizzozero und Hayem unabhängig voneinander über einen partikulären Blutbestandteil, den sie Hämatoblast oder Plättchen nannten (Bizzozero, 1882; Hayem, 1882). Bizzozero schrieb, die Akkumulation dieser Zelle erkläre die von Zahn publizierte Beobachtung (Zahn, 1875), die Blutstillung nach einer Gefäßverletzung werde initial durch einen weißen Thrombus vermittelt. Ihre Untersuchungen belegten, daß Plättchen mit Fibrin assoziiert waren und führten zur Hypothese, Plättchen lieferten einen für die Gerinnung notwendigen Faktor. Korrespondierend dazu konnte später wiederholt gezeigt werden, daß die Rate der Thrombusbildung sowie der Konversion von Prothrombin zu Thrombin in plättchenarmem Plasma reduziert war und mit ansteigender Plättchenzahl zunahm (Eagle, 1935; Quick et al., 1935; Buckwalter et al., 1949). Die klassische Darstellung der plasmatischen Gerinnung vermittelt den Eindruck zweier scheinbar unabhängig nebeneinanderstehender Aktivierungswege, die schließlich in eine gemeinsame Endstrecke mit der Generierung von Thrombin als Endpunkt der Reaktionen einmünden. Dieses Modell basiert auf der Vorstellung, die Gerinnung laufe wasserfallartig ab und entspricht den Prozessen, die den im klinisch-chemischen Labor durchgeführten Gerinnungstests zugrundeliegen (Davie und Ratnoff, 1964; MacFarlane, 1964). So mißt die Prothrombinzeit die am extrinsischen System beteiligten Faktoren, während die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) die Faktoren des intrinsischen Systems erfaßt. So gut dieses Modell einige der Gerinnungsprotein-Interaktionen beschreibt, so ungeeignet ist es als Modell der Hämostase *in vivo* (Monroe et al., 2002). Seit langem ist bekannt, daß Gerinnungsreaktionen physiologisch nicht in Lösung ablaufen, sondern an die Blutplättchenoberfläche gebunden sind (Buckwalter et al., 1949; Mertens und Bertina, 1984; Krishnaswamy et al., 1988; Bom und Bertina, 1990). Damit bleibt die Gerinnung auf den Ort der Gefäßverletzung begrenzt und läuft im Regelfall nicht disseminiert ab. Neuere Untersuchungen führten zur Entwicklung eines zellabhängigen Modells der Gerinnung, bei der drei überlappende Phasen

unterschieden werden: Initiation, Priming und Propagation (Monroe et al., 1994; Monroe et al., 1996; Kjalke et al., 1998; Hoffman und Monroe, 2001; Butenas et al., 2002). In der Initiations-Phase kommt es durch Gefäßwandverletzung zum Kontakt zwischen Plasma und Tissue Faktor-exprimierenden Zellen mit der Konsequenz, daß Faktor VII an Tissue Faktor bindet und schnell aktiviert wird. Der Faktor VIIa/Tissue Faktor-Komplex aktiviert die Faktoren X und IX. Daraufhin aktiviert der auf der Tissue Faktor-exprimierenden Zelle verbleibende Faktor Xa den Faktor V (Monkovic und Tracy, 1990), so daß durch den Faktor Xa/Va-Komplex geringe Mengen von Thrombin generiert werden können (Tracy et al., 1983). Diese Thrombinmenge reicht nicht aus, um innerhalb der Verletzung Fibrinogen in ausreichendem Ausmaß zu spalten (Monroe et al., 1996). In der Priming-Phase bindet dieses frischgebildete Thrombin an Blutplättchen, die im Bereich der Gefäßwandverletzung an die exponierte extravaskulärer Matrix adhären sind. Die Plättchenbindung an die subendotheliale Matrix, insbesondere die Bindung an Kollagen, konzentriert die Plättchenadhäsion in der Nähe des Tissue Faktors und führt zur partiellen Plättchenaktivierung (Baumgartner, 1977). Thrombin verstärkt die Plättchenaktivierung über den spezifischen proteaseaktivierten Thrombinrezeptor. Im Vergleich zur singulären Kollagen- oder Thrombin-Aktivierung führt diese duale Stimulation synergistisch zu einer verstärkten Plättchenaktivierung mit vermehrter Freisetzung von partiell aktiviertem Faktor V, der durch Thrombin vollständig aktiviert wird (Alberio et al., 2000). Am Ende der Priming-Phase stehen aktivierte Plättchen, die die Kofaktoren Va, VIIIa und Xa gebunden haben (Monroe et al., 1994). In der Propagationsphase kommt es durch Bildung des Faktor IXa/VIIIa-Komplexes an der Plättchenoberfläche zur nachfolgenden Aktivierung des Faktors X (Scandura und Walsh, 1996), so daß der entstehende Faktor Xa/Va-Komplex explosionsartig Thrombin generiert, das ausreicht, um größere Mengen Fibrin zu bilden. Parallel kommt es zur Aktivierung des thrombozytären Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptors, der die für die Ausbildung

eines festen Gerinnsels essentielle Blutplättchen-Aggregation vermittelt (Calvete, 1994; Lefkovits et al., 1995; Calvete, 1999). Dieser ausschließlich auf Thrombozyten exprimierte Fibrinogenrezeptor vernetzt benachbarte Plättchen über Fibrinogenbrücken und erzeugt damit den festen Plättchen-Fibrin-Thrombus. Die Klasse der GPIIb/IIIa-Antagonisten blockiert die Plättchenaggregation als funktionelle Endstrecke der Plättchenaktivierung, und damit die thrombozytär vermittelte ischämische Gewebeschädigung, spezifisch und hochselektiv (Schrör, 1999; Topol et al., 1999). Dieser Effekt wird möglicherweise dadurch verstärkt, daß GPIIb/IIIa-Antagonisten in der Propagationsphase die Thrombinbildung modifizieren (Butenas et al., 2001). Ein potentieller Zusammenhang zwischen Plättchenaktivierung und cerebraler Ischämie wurde erstmals in den 60er Jahren des vergangenen Jahrhunderts vermutet und durch spätere Untersuchungen bestätigt (Denny-Brown, 1960; Russell, 1961; Hollenhorst, 1966). So konnten bei Patienten mit Schlaganfall erhöhte Plasmaspiegel des während der Plättchenaktivierung freigesetzten Plättchenfaktors 4 sowie von β -Thromboglobulin nachgewiesen werden. Als Hinweis auf eine mögliche Thrombozytenaktivierung im ischämischen Gehirn zeigten Blutproben der V. jugularis interna höhere β -Thromboglobulinspiegel als korrespondierende Proben aus der V. antebrachii (Iwamoto et al., 1995). Im Vergleich zu gesunden Probanden wiesen Thrombozyten von Patienten mit ischämischem Schlaganfall eine erhöhte, durch Scher-Streß induzierbare, Aggregabilität auf (Konstantopoulos et al., 1995). Innerhalb von sechs Wochen kam es zu einer spontanen Normalisierung der in der Akutphase verstärkten Plättchenaggregabilität (Dougherty et al., 1977). Neuere durchflußzytometrische Befunde zeigten bei Patienten mit akuten ischämischen Schlaganfällen eine erhöhte Expression von p-Selektin (CD62p) und des lysosomenassoziierten Membranproteins (CD63) auf zirkulierenden Plättchen (Grau et al., 1998; Zeller et al., 1999). Beide Marker können ausschließlich bei aktivierten Thrombozyten nachgewiesen werden (Michelson und Furman, 1999). Während sich

die CD62p-Expression im Median nach zwei Wochen normalisierte, blieb die erhöhte CD63-Expression als Hinweis auf eine veränderte Plättchenaktivierung über den untersuchten Zeitraum von drei Monaten erhalten (Marquardt et al., 2002). In Übereinstimmung mit diesen experimentellen Befunden konnte eine Vielzahl klinischer Studien belegen, daß die orale Plättchenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure (ASS), Tiklopidin oder Clopidogrel das Rezidiv-Risiko nach einem ischämischen Schlaganfall signifikant senkt (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002). Im Gegensatz zu ASS und den Thienopyridinen, die jeweils mit nur einem spezifischen Plättchenaktivierungsweg interferieren, blockiert die Klasse der GPIIb/IIIa-Antagonisten die Plättchenaggregation unabhängig vom jeweiligen Stimulus effizient und hochselektiv (Vorchheimer et al., 1999; Schrör, 2001).

1.3 Fragestellung der Arbeit

Diese Arbeit untersucht durch selektive Blockade der Plättchenaggregation mittels Tirofiban – einem nicht-peptidergischen, kurzwirksamen GPIIb/IIIa-Antagonisten (Peerlinck et al., 1993) –, die pathogenetische Relevanz aktivierter Thrombozyten bei akuten neurovaskulären Syndromen. Die Therapie mit GPIIb/IIIa-Antagonisten imitiert den Phänotyp der Thrombasthenie Glanzmann, bei der die Plättchenaggregation durch loss-of-function Mutationen des GPIIb/IIIa-Rezeptors stark beeinträchtigt oder sogar aufgehoben, die Plättchenadhäsion jedoch intakt ist (French und Seligsohn, 2000). Interessanterweise werden bei dieser Form der hämorrhagischen Diathese keine parenchymatösen, sondern nur mukokutane Hämatome beobachtet (George et al., 1990). In einem Fall bei Thrombasthenie Glanzmann konnte ein symptomatisches Kavernom erfolgreich neurochirurgisch reseziert werden, ohne daß eine cerebrale Blutung auftrat (Miyagawa et al., 1990). Die Einführung der GPIIb/IIIa-Antagonisten hat die Prognose des akuten

Koronarsyndroms wesentlich verbessert (Crouch et al., 2003). Patienten mit Schlaganfällen waren jedoch aus Sicherheitsgründen von den kardiologischen Zulassungsstudien der GPIIb/IIIa-Antagonisten ausgeschlossen, so daß cerebrale Ischämien prinzipiell eine Kontraindikation für den Einsatz dieser Substanzklasse darstellen. Vor Beginn der hier vorgestellten Untersuchungen war nur bekannt, daß die kumulative Frequenz symptomatischer cerebraler Hämorrhagien in zehn randomisierten plazebokontrollierten kardiologischen Studien, die über 30.000 Patienten einschlossen, sowohl in der Gruppe mit GPIIb/IIIa-Antagonisten als auch in der Plazebo-Gruppe 0,1 % betrug (Topol et al., 1999; Vorchheimer et al., 1999). Darüberhinaus lag die Inzidenz für hämorrhagische und nicht-hämorrhagische Schlaganfälle in eine Subanalyse der PURSUIT-Studie (über 10.000 Patienten mit akutem Koronarsyndrom) gleichermaßen bei 0,7 % und dies sowohl in der Plazebo als auch in der Verum-Gruppe mit Eptifibatide, einem peptidergischen GPIIb/IIIa-Antagonisten (Mahaffey et al., 1999). Diese Zahlen lagen deutlich unter den Komplikationsraten, die bei systemischer Lyse des Myokardinfarktes beobachtet werden (Patel und Mody, 1999). Angesichts dieser Datenlage mußte zunächst das cerebrale Blutungsrisiko als wesentlicher Parameter der Anwendungssicherheit von Tirofiban beim akuten ischämischen Schlaganfall evaluiert werden. Diese Ergebnisse bildeten dann die Grundlage, um im zweiten Teil mit unterschiedlichen Paradigmen die Wirksamkeit der GPIIb/IIIa-Rezeptorblockade bei akuten neurovaskulären Syndromen zu untersuchen.

2 Patienten und Methodik

2.1 Patienten

Die in dieser Arbeit in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki (World Medical Association, 2000) durchgeführten Untersuchungen wurden von der Ethik Kommission der Heinrich-Heine-Universität zugelassen (Studiennummern 1563, 1754, 1947). Die Patienten bzw. die Angehörigen gaben ihre Zustimmung zur Teilnahme an der jeweiligen Untersuchung.

2.1.1 Abschätzung des cerebralen Blutungsrisikos

Die Studienpopulation für diese Untersuchung bestand aus 504 Patienten mit akutem ischämischem Hirninfarkt, die der Schlaganfall-Station der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf zwischen Januar 1999 und Juni 2000 konsekutiv zugewiesen wurden (Junghans et al., 2001a). Die initiale cerebrale Bildgebung mußte innerhalb der ersten 24 Stunden nach Symptombeginn erfolgt sein. Patienten, bei denen das Vorliegen einer intracerebralen Hämorrhagie ausgeschlossen war, wurden prospektiv evaluiert. Ausschlußkriterien waren Alter unter 18 Jahren, Schwangerschaft, ausgedehnte oder raumfordernde A. cerebri media-Infarkte, Thrombolyse, vorangegangenes Trauma, ausdehnte chirurgische Eingriffe, kardiopulmonale Reanimation, Niereninsuffizienz (S-Kreatinin ≥ 2 mg/dl) und Thrombozytopenie. Alle Patienten erhielten aPTT gesteuert (Ziel: 50 bis 70 Sekunden) unfraktioniertes Heparin intravenös. Patienten mit einer sekundären neurologischen Verschlechterung von mindestens vier Punkten, gemessen auf der Europäischen Schlaganfall-Skala (ESS, siehe 2.2.2), die nicht auf einer cerebralen Hämorrhagie, einem Ödem oder raumfordernden A. cerebri media-Infarkt beruhten, erhielten zusätzlich zum Heparin für mindestens 24 Stunden Tirofiban in körpergewichtsadaptierter Dosierung (siehe Behandlungsprotokolle, 2.2.1.1). Als

Kontrollgruppe dienten nach Alter, Geschlecht, Gefäßterritorium und Schwere des neurologischen Defizites angepaßte Patienten mit stabilem neurologischen Defizit unter i.v. Heparin-Therapie. Während der Studienphase wurden keine begleitenden Plättchenaggregationshemmer gegeben. Bei Aufnahme, vor Beginn der Tirofiban-Gabe sowie eine Woche nach Studieneinschluß wurden die Patienten mittels ESS klinisch evaluiert. Bei Aufnahme und vor Beginn der Tirofiban-Gabe erfolgte eine cerebrale Bildgebung mittels Computertomographie (Siemens Somatom Plus 4) oder Magnetresonanztomographie (1.5 T Siemens Magnetom Vision) zum Ausschluß einer cerebralen Hämorrhagie. Innerhalb von 6-10 Tagen nach Symptombeginn und frühestens 2 Tage nach Beendigung der Tirofiban-Gabe erfolgte bei jedem Patienten Verlaufskontrolle der cerebralen Bildgebung (nativ CCT bzw. T2*, T2 und T1-gewichtetes MRT) zur Evaluierung der hämorrhagischen Infarkttransformation (siehe 2.2.3.1).

2.1.2 Cerebrale Mikroembolien

In diese Untersuchung wurden Patienten eingeschlossen, die **erstens** kürzlich entweder eine transitorisch ischämische Attacke, eine Amaurosis fugax oder einen ischämischen Schlaganfall erlitten hatten und bei denen **zweitens** die initiale transkraniale Dopplersonographie eine aktive Embolisation mit > 6 mikroembolischen Signalen pro Stunde im korrespondierenden Stromgebiet detektierte ((Junghans und Siebler, 2003), siehe 2.2.4 und 3.2.1). Ausschlußkriterien waren potentielle kardiale Emboliequellen wie z.B. Vorhofflimmern, Zustand nach Herzklappenersatz sowie der Nachweis einer cerebralen Hämorrhagie mittels CCT oder MRT (vgl. 2.2.3). Die Diagnostik zur sicheren Bestimmung der jeweiligen Emboliequelle beinhaltete extra- sowie transkraniale Doppler- und Duplexsonographie, intracranielle Kernspin-Angiographie, transthorakale und ggf.

transösophageale Echokardiographie und in einigen Fällen die digitale Subtraktionsangiographie.

2.1.3 Kritisch ischämisches Hirngewebe

Für diese Untersuchung wurden konsekutive Patienten aus der im Abschnitt 2.1.1 beschriebenen Studienpopulation prospektiv rekrutiert, die innerhalb der ersten 24 Stunden nach Symptombeginn mittels perfusions- und diffusionsgewichteter Kernspintomographie evaluiert worden waren und ein relevantes Mismatch (PWI > DWI) aufwiesen (Junghans et al., 2002). Nach ~7 Tagen wurden Turbo Spinecho T2-gewichtete Sequenzen aquiriert. Die jeweilige Größe der akuten ischämischen Läsion und des resultierenden Infarktes wurde unter Verwendung der time to peak (TTP) Mappen bzw. der T2-gewichteten Daten volumetrisch von zwei erfahrenen, unabhängigen Untersuchern, die für die klinischen Daten geblindet waren, bestimmt (siehe auch 2.2.3.2). Patienten mit sekundärer neurologischer Verschlechterung oder stabilem Defizit erhielten zusätzlich zur i.v. Heparin-Therapie Tirofiban für mindestens 24 Stunden (Bereich: ein bis drei Tage). Als Kontrollgruppe dienten nach Alter, Geschlecht, Gefäßterritorium, Schwere des neurologischen Defizites und MR-Parametern angepaßte Patienten unter aPTT-gesteuerter i.v. Heparin-Therapie (siehe Behandlungsprotokolle, 2.2.1 und 2.2.1.1).

2.1.4 Kombinierte thrombolytisch-antiaggregatorische Therapie

2.1.4.1 Akute Basilaristhrombosen

In diese Untersuchung wurden klinisch schwer betroffene Patienten (NIHSS > 10) mit angiographisch oder MR-angiographisch gesicherter Basilaristhrombose eingeschlossen, bei denen innerhalb von 3 Stunden nach Symptombeginn eine fibrinolytische Therapie mit rtPA initiiert werden konnte ((Junghans et al., 2001b),

2.2.1.2). Für dieses seltene, auch heute noch mit einer sehr schlechten Prognose vergesellschaftete Krankheitsbild ist im Gegensatz zum akuten Mediahauptstammverschluß keine evidenzbasierte Standardtherapie verfügbar. Der klinische Befund wurde vor Therapiebeginn und im Verlauf mit Hilfe standardisierter Skalen (2.2.2) dokumentiert. Die Rekanalisation wurde in Anlehnung an die TIMI-Klassifikation wie unter 2.2.3.3 beschrieben quantifiziert.

2.1.4.2 Akute Mediainfarkte

Um den Effekt der systemischen kombinierten thrombolytisch-antiaggregatorischen Therapie auf den klinischen Verlauf und das Auftreten von Blutungskomplikationen beim akutem ischämischem Schlaganfall zu untersuchen, wurden innerhalb von drei Stunden nach Symptombeginn mit einer systemischen Thrombolyse behandelte (Gruppe 1 und 2) bzw. innerhalb von drei bis sechs Stunden nach Symptombeginn aufgenommene nicht-lysierte (Gruppe 3) Patienten rekrutiert (Seitz et al., 2003). Das Vorliegen einer cerebralen Hämorrhagie mußte mittels CCT oder MRT ausgeschlossen worden sein (2.2.3.1). Der klinische Befund wurde vor Therapiebeginn (NIHSS) und im Verlauf (mRS), d.h. im Mittel fünf Tage nach Symptombeginn, mit Hilfe standardisierter Skalen (2.2.2) prospektiv erfaßt und dokumentiert. In Abhängigkeit von der durchgeführten Therapie wurden drei Patientensubgruppen gebildet:

Gruppe 1 (rtPA + Tirofiban): Im Zeitraum von Januar 1999 bis Dezember 2001 erhielten von den 1006 insgesamt auf die Stroke Unit der Neurologischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf aufgenommenen Patienten 37 eine systemische kombiniert thrombolytisch-antiaggregatorische Therapie gemäß Abschnitt 2.2.1.2. Von diesen 37 Patienten, die akute Ischämien in verschiedenen Stromgebieten aufwiesen, wurden für den Gruppenvergleich 23 Patienten mit

akuter Ischämie im MCA-Stromgebiet selektioniert. 24 Stunden nach Therapiebeginn erfolgte eine cerebrale Kontrollbildgebung.

Gruppe 2 (rtPA): Im Zeitraum von Januar 1999 bis Dezember 2001 wurden an der kooperierenden Stroke Unit der Universitätsklinik in Heidelberg (Direktor: Universitätsprofessor Dr. W. Hacke) 119 Patienten mit akuter Ischämie im MCA-Stromgebiet mit rtPA in der dafür zugelassenen Dosierung von 0,9 mg/kg Körpergewicht (davon 10 % als Bolus) behandelt. Innerhalb der ersten 24 Stunden erhielten diese Patienten keine weiteren Antikoagulantien, im Anschluß jedoch low-dose Heparin und ASS bzw. wurden bei Vorliegen einer absoluten Arrhythmie oder einer Dissektion effektiv heparinisiert. 24 Stunden nach Therapiebeginn erfolgte eine cerebrale Kontrollbildgebung. Von diesen 119 Patienten wurden für die Subgruppen-Analyse 20 an Gruppe 1 nach Alter (± 3 Jahre), Geschlecht und Schwere des neurologischen Defizites (± 4 NIHSS Punkte) angepaßte Patienten ausgewählt.

Gruppe 3 (Kontrollen): Eine Gruppe von 41 Patienten mit akuter Ischämie im MCA-Stromgebiet, die später als drei aber früher als sechs Stunden nach Symptombeginn in der Klinik eintrafen und aufgrund des abgelaufenen therapeutischen Zeitfensters nicht systemisch lysiert werden konnten, dienten als Kontrollen. Für die Subgruppen-Analyse wurden 25 nach Alter (± 5 Jahre), Geschlecht und Schwere des neurologischen Defizites (± 4 NIHSS Punkte) an die Gruppen 1 und 2 angepaßte Patienten ausgewählt.

Die Rekanalisationsrate nach kombinierter thrombolytisch-antiaggregatorischer Therapie wurde mittels Subgruppenanalyse an Patienten der Gruppe 1 untersucht, bei denen kernspangiographisch vor Therapie ein totaler oder subtotaler Verschuß (TIMI-Fluß 0 oder I) der symptomatischen MCA vorlag und bei denen am Tag 1 eine zweite Kernspangiographie den Perfusionsstatus der MCA nach

Therapie prospektiv erfaßte. Die Quantifizierung der Gefäßrekanalisation erfolgte wie unter 2.2.3.3 beschrieben.

2.2 Methodik

2.2.1 Behandlungsprotokolle

Die standardisierte Basistherapie der in der Stroke Unit der Neurologischen Klinik versorgten Patienten mit akuten neurovaskulären Syndromen besteht aus einer intravenösen Magnesiumgabe (Mg Verla 10%, 3 ml/h) (Muir und Lees, 1998), bilanzierten Flüssigkeits-Substitution, Kontrolle und Einstellung des Blutdruckes, frühzeitiger Infektbehandlung, konsequenter Senkung von Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$, sowie Kontrolle und Senkung einer Hyperglykämie bei Werten ≥ 150 mg/dl (Broderick und Hacke, 2002a; Adams et al., 2003). Alle Patienten erhielten, wenn nicht anders angegeben, nach Ausschluß einer cerebralen Blutung 5000 IE unfraktioniertes Heparin (UFH) als Bolus, gefolgt von einer Dauerinfusion von 1000 IE UFH/h intravenös. Innerhalb von sechs Stunden nach Therapiebeginn erfolgte eine Laborkontrolle von Hämoglobin, Hämatokrit, kleinem Blutbild und aPTT. Die Heparindosis wurde an die aPTT angepaßt (Zielwert: 50 bis 70 Sekunden, entsprechend 2 bis 2,5facher Verlängerung gegenüber Basiswert).

2.2.1.1 Tirofiban-Monotherapie

Tirofiban (Merck, Sharp und Dome GmbH, Haar, Deutschland) wurde über einen separaten venösen Zugang zusätzlich zur standardisierten Basistherapie (2.2.1) gemäß der PRISM-PLUS Studie in körperrgewichtsadaptierter Dosierung gegeben (PRISM-PLUS Study Investigators, 1998). Die Patienten erhielten eine Bolus-Gabe von 0,4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht pro Minute für dreißig Minuten, anschließend eine Dauerinfusion mit 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht pro Minute. Innerhalb von sechs

Stunden nach Beginn der Tirofiban-Gabe erfolgten Kontrollen des Blutbildes einschließlich Hämoglobin und Hämatokrit sowie der aPTT. Diese Laborkontrollen wurden bis zwei Tage nach Beendigung der jeweiligen Therapie mindestens einmal täglich wiederholt.

2.2.1.2 Kombinierte thrombolytisch-antiaggregatorische Therapie

Diese Therapie mußte in jedem Fall innerhalb eines Zeitfensters von höchstens drei Stunden nach Symptombeginn initiiert worden sein. Als Thrombolytikum wurde rtPA (Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Deutschland) verwendet (NINDS rt-PA Stroke Study Group, 1995), entweder mit einer Dosierung von 20 mg im Bolus oder mit einer Gesamtdosis von 50 mg, davon 10 mg als Bolus und die übrigen 40 mg über eine Stunde i.v.. Tirofiban (Merck, Sharp und Dome GmbH, Haar, Deutschland) wurde über einen separaten venösen Zugang simultan zur Thrombolyse gemäß 2.2.1.1 in körperrgewichtsadaptierter Dosierung gegeben, d.h. die Patienten erhielten eine Bolus-Gabe von 0,4 µg/kg Körpergewicht pro Minute für dreißig Minuten, anschließend eine Dauerinfusion mit 0,1 µg/kg Körpergewicht pro Minute (McClellan und Goa, 1998). Innerhalb von sechs Stunden nach Lyse bzw. Beginn der Tirofiban-Gabe erfolgten Kontrollen des Blutbildes einschließlich Hämoglobin und Hämatokrit sowie der Gerinnungsparameter Quick, aPTT, Fibrinogen und D-Dimere. Diese Laborkontrollen wurden bis zwei Tage nach Beendigung der jeweiligen Therapie mindestens einmal täglich wiederholt.

2.2.2 Skalen zur standardisierten Befunderfassung

Skalen sind ein wesentliches Hilfsmittel, um den Ausprägungsgrad des neurologischen Defizites und dessen funktionelle Bedeutung für den Patienten relativ unabhängig vom jeweiligen Untersucher standardisiert zu erfassen (D'Olhaberriague et al., 1996). Schlaganfall-Skalen werden verwendet, um den

vorliegenden Schädigungsgrad („Impairment“) zu messen, Behinderungs-Skalen beschreiben den aus der vorliegenden Schädigung resultierenden Behinderungsgrad („Disability“) für das tägliche Leben auf einer funktionellen Ebene. Prinzipiell ordnen Skalen einer definierten spezifischen Fähigkeit einen Punktwert (Score) zu. Meist werden dazu Ordnungszahlen in einem Rangsystem verwendet. Die Abstände zwischen den Rängen sind nicht gleich groß, so daß für die statistische Analyse nicht-parametrische Tests für verbundene bzw. unverbundene Stichproben eingesetzt werden müssen (Armitage und Berry, 1994). Die in dieser Arbeit verwendeten Skalen sind bezüglich Validität, Sensitivität, Spezifität und Interobserver-Reliabilität gut charakterisiert. Als Skalen zur Erfassung des Schädigungsgrades wurden in dieser Arbeit die Europäische Schlaganfall Skala ((Hantson et al., 1994), European Stroke Scale, ESS; 100 Punkte: keine Symptome, 0 Punkte: maximale Symptomausprägung in allen Kategorien), die Amerikanische Schlaganfall Skala ((Brott et al., 1989), National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS; 0 Punkte: keine Symptome, 42 Punkte: maximaler Punktwert in allen Kategorien) und bei Patienten mit Basilaristhrombosen zusätzlich die Glasgow Coma Scale ((Teasdale und Jennett, 1974), GCS; 15 Punkte: voller Punktwert, 3 Punkte: niedrigster Punktwert) verwendet. Zur Erfassung des Behinderungsgrades dienen der Barthel Index ((Mahoney und Barthel, 1965), BI) sowie die modifizierte Rankin Skala ((Rankin, 1957), mRS). Der Barthel Index (Punktzahl 0 bis 100) fragt die erlangte Selbständigkeit in zehn für die tägliche Lebensführung relevanten Bereichen, wie z.B. Nahrungsaufnahme, Aufstehen, Gehen, Treppensteigen, Badbenutzung sowie Blasen- und Darmkontrolle ab. Als gutes Outcome gilt ein $BI \geq 95$. Hingegen mißt die modifizierte Rankin Skala nicht die Ausführung bestimmter Aufgaben, sondern den Grad der Unabhängigkeit. Auf diese Weise werden die Auswirkungen geistiger und körperlicher Veränderungen auf die Lebensführung infolge des eingetretenen neurologischen Defizites miterfaßt. Die mRS-Skala besteht aus sieben Stufen (von 0 bis 6), bei der 0 Punkte keinen

Symptomen, 5 Punkte einer schweren Behinderung und 6 dem Tod entsprechen. Der mRS erlaubt eine Dichotomisierung des klinischen Folgezustandes in vorteilhaft (0-1 Punkt) vs. unvorteilhaft (2-6 Punkte) oder unabhängig (0-2 Punkte) vs. abhängig (einschließlich Tod; 3-6 Punkte) und wurde z.B. zum Wirksamkeitsnachweis der systemischen rtPA-Lyse beim akuten ischämischen Schlaganfall erfolgreich eingesetzt (NINDS rt-PA Stroke Study Group, 1995; Kwiatkowski et al., 1999).

2.2.3 Neuroradiologische Methodik

Die computertomographischen Untersuchungen wurden mit dem Somatom Plus 4, die kernspintomographischen Untersuchungen mit dem 1,5 Tesla Magnetom Vision Ganzkörper MR-Scanner, beide von der Firma Siemens (Erlangen, Deutschland), im Institut für Diagnostische Radiologie (Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. U. Mödder) der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durchgeführt.

2.2.3.1 Quantifizierung der hämorrhagischen Infarkttransformation

Das Ausmaß der hämorrhagischen Infarkttransformation (HI) wurde gemäß der MAST-I Klassifikation evaluiert (MAST-I Group, 1995). Dabei ist die HI im CCT generell definiert als ein Areal mit erhöhter Dichte innerhalb eines hypodensen Areals in typischer vaskulärer Verteilung. Für T2*- und T2-gewichtete kernspintomographische Bilder wurde die hämorrhagische Infarkttransformation korrespondierend als ein Areal mit herabgesetzter Signalintensität innerhalb eines Areals mit hoher Signalintensität mit typischer vaskulärer Verteilung definiert (vgl. Abbildung 1). Die Klassifikation des HI-Types erfolgte nach folgender Einteilung: HI Typ I (petechial): kleine petechiale und lineare Region(en) mit erhöhter Dichte innerhalb eines typischen Infarktareals; HI Typ II (medium): homogene oder heterogene Region(en) mit erhöhter Dichte innerhalb eines Infarktareals; HI Typ III

(groß): homogene Region(en) mit hoher Dichte im gesamten anzunehmenden Infarktareal; intracerebrale Hämorrhagie (Hämatom): homogene Region mit hoher Dichte, die über das vaskuläre Territorium des anzunehmenden Infarktes hinausgeht, einschließlich der inkongruenten hämorrhagischen Läsion. Die cerebrale Bildgebung (siehe 2.1.1) wurde von zwei unabhängigen, erfahrenen Untersuchern ausgewertet. Beide waren für die klinischen Daten der Patienten und den Anfertigungszeitpunkt der jeweiligen Bildgebung geblindet. Bei strittigen Fällen erfolgte eine gemeinsame Diskussion des Befundes mit Einigung auf einen Schweregrad.

2.2.3.2 Multimodale Kernspintomographie

In den letzten Jahren hat die Einführung spezieller kernspintomographischer Untersuchungsprotokolle die frühzeitige Diagnosesicherung und damit auch die Therapiemöglichkeiten akuter neurovaskulärer Syndrome wesentlich verbessert (Schellinger et al., 2003). Darüberhinaus ermöglichen die gewonnenen Daten eine an Kernspinparametern orientierte Analyse der therapeutischen Effizienz neuer Therapieverfahren (Warach, 2001). Für diese sogenannte multimodale Kernspintomographie wurde der Kernspintomograph (1,5 Tesla Siemens Magnetom Vision) im Institut für Diagnostische Radiologie genutzt. Das verwendete Untersuchungsprotokoll beinhaltete als Standardsequenzen axiale T2-gewichtete, diffusions- und perfusionsgewichtete Bilder sowie eine intracranielle Kernspin-Angiographie in „time-of-flight“-Technik. Damit lassen sich bereits in der Frühphase des Hirninfarktes, d.h. innerhalb von ein bis drei Stunden nach Symptombeginn, wesentliche Informationen zum Ausmaß der Perfusionsstörung, zur Größe des wahrscheinlich schon irreversibel geschädigten Hirnareals und zur Frage intracranieller Gefäßverschlüsse gewinnen (Baird und Warach, 1998). Die Durchführung einer vollständigen Schlaganfallbildgebung mittels MRT („Stroke-

Imaging“) benötigt etwa 20 Minuten (Schellinger et al., 2000b). Hyperakute intracerebrale Blutungen können mit diesen Untersuchungssequenzen heute sicher erkannt werden und erfordern keine zeitaufwendige zusätzliche cerebrale Computertomographie (Schellinger et al., 1999). Patienten mit Herzschrittmachern sind von der Untersuchung ausgeschlossen. Im folgenden wird auf die drei wichtigsten Untersuchungstechniken kurz eingegangen.

Die *diffusionsgewichtete Kernspintomographie* (DWI) erlaubt die Messung der Braunschen Molekularbewegung des Wassers *in vitro* und *in vivo* (Stejskal und Tanner, 1965). Bei der DWI werden Spinechosequenzen mit eingeschobenen bipolaren Gradientenimpulsen verwendet. Die Bewegung der Wassermoleküle ist mit einer Dephasierung verbunden, die zu einer Signalabschwächung im DWI führen. Der relative Signalverlust (S/S_0) nimmt zu mit zunehmender Bewegung der Wassermoleküle und wird mathematisch mit folgender Formel beschrieben:

$$\frac{S}{S_0} = e^{-b \cdot ADC}$$

wobei b eine sequenzspezifische Variable darstellt, den sogenannten b -Wert. Dieser Parameter definiert den Grad der Bewegungssensitivität der entsprechenden Sequenz (Fiebach und Schellinger, 2003). Der „apparent diffusion coefficient“, ADC, ist eine gewebeabhängige Variable und beschreibt das Ausmaß der Molekularbewegung des Wassers entlang der Richtung des Diffusionsgradienten. S_0 ist die Signalintensität ohne Diffusionswichtung ($b = 0$) (Hossmann und Hoehn-Berlage, 1995). Die Messung der Wasserdiffusion liefert pathophysiologische Gewebeanforderungen, die mit anderen MRT Sequenzen nicht ermittelt werden können. Früher als jede andere verfügbare Bildgebungsmodalität ermöglicht die DWI die Identifikation ischämischer Gewebeeränderungen mit Verminderung des ADC innerhalb von Minuten nach eingetretenem Gefäßverschluss (Röther et al.,

1996). Eine fokale cerebrale Ischämie führt schon innerhalb weniger Minuten durch Verbrauch neuronaler Energiereserven zum Versagen energieabhängiger transmembranöser Transportprozesse. Der wesentliche Faktor, der zur Abnahme des ADC in ischämischem Hirngewebe führt, ist mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Shift von extrazellulärem Wasser ins intrazelluläre Kompartiment („cytotoxisches Ödem“) mit Abnahme der freien Wasserdiffusion.

Die *perfusionsgewichtete Kernspintomographie* (PWI) beruht auf der Veränderung der lokalen Magnetfeldinhomogenität nach Injektion eines paramagnetischen Kontrastmittelbolus (Rosen et al., 1990). Während der Passage des Kontrastmittels durch das Kapillarbett kommt es aufgrund des magnetischen Suszeptibilitätseffektes zu einer verstärkten Dephasierung der Protonenspins in und um die cerebralen Gefäße. Die Signaländerungen während der Kontrastmittelpassage werden mittels schneller, serieller Gradienten-Echo-Sequenzen gemessen (Villringer et al., 1988; Rosen et al., 1990). Der Ein- und Ausstrom des Kontrastmittels im cerebralen Gefäßbett kann für jedes Voxel in Form einer Signalintensitätskurve als Funktion der Zeit dargestellt werden. Aus der Kontrastmittelkurve lassen sich Parameterbilder der Boluspeakzeit (time to peak, TTP), der mittleren Transitzeit (rMTT), des regionalen Blutvolumens (rCBV) und des regionalen cerebralen Blutflusses (rCBF) in ml/100g Hirngewebe/min ermitteln (Baird und Warach, 1998). Die Berechnung dieser Parameter erfordert allerdings zum Teil die vorherige Bestimmung einer sog. arteriellen Inputfunktion und lässt sich daher (noch) nicht automatisch durchführen. Derzeitig sind die ohne solche Inputfunktion berechenbare TTP und rrCBV (*relatives* regionales Blutvolumen) die gebräuchlichsten Parameter des PWI (Tong und Albers, 2000). Nach einer Vorlaufzeit von einigen Sekunden werden 0,2 ml/kg Körpergewicht eines paramagnetischen Kontrastmittels intravenös als Bolus injiziert. Moderne MR-Tomographen mit starken Gradienten und der Möglichkeit der Echoplanar-Technik

gestatten die Multischicht-Aquisition, so daß die Perfusion des gesamten Gehirns dargestellt werden kann. In unserem Standardprotokoll werden 12 parallele Schichten an 40 verschiedenen Zeitpunkten interlaced im Abstand von ca. 2 Sekunden gemessen, so daß sich eine Gesamtdauer der PWI-Sequenz von etwa 80 Sekunden ergibt (Wittsack et al., 2002a). Grundlage für die Darstellung des Perfusionsdefizits bildet die TTP, für deren Erstellung die Signalintensitätskurve des Kontrastmittels in jedem Voxel in Abhängigkeit von der (Durchfluß-) Zeit herangezogen wird. Die TTP-Verzögerung von ≥ 4 bzw. ≥ 6 Sekunden wird unter Heranziehung des korrespondierenden kontralateralen Gefäßterritoriums berechnet. Hierbei wird über mehrere Schichten eine Referenzregion gelegt und der Mittelwert der Intensitätswerte dieser Regionen bestimmt. Zu dem berechneten Mittelwert muß noch die entsprechende Laufzeit von 4 bzw. 6 Sekunden addiert werden. Die Summe wird anschließend von der TTP-Karte subtrahiert. Übrig bleibt das Läsionsvolumen, mit einer TTP-Verzögerung von ≥ 4 bzw. 6 Sekunden, das genau ausgemessen werden kann (Abbildung 10) (Wittsack et al., 2002b). Vorangegangene Studien zeigten im Vergleich mit klinischen Parametern die beste Korrelation bei einer TTP-Verzögerung von ≥ 4 und ≥ 6 Sekunden, so daß sich die Untersuchungen auf diese Verzögerungsvolumina beziehen (Neumann-Haefelin et al., 1999; Neumann-Haefelin et al., 2000b).

Die *Kernspin-Angiographie* (MR-Angio) ermöglicht eine nichtinvasive Darstellung der intracraniellen Gefäße. Durch die Anwendung der „time-of-flight“-Technik wird dazu das statische Gewebe durch die schnelle Folge der MR-Pulse abgesättigt, so daß nur die zuvor angeregten Spins des fließenden Blutes detektiert werden. Die Darstellung des intracraniellen Gefäßbaums aus verschiedenen Blickwinkeln wird durch die Nachbearbeitung der dreidimensionalen Daten mit einem MIP („maximum intensity projection“)-Algorithmus ermöglicht (Warach et al., 1992; Johnson et al., 1994).

2.2.3.3 Quantifizierung der Gefäßrekanalisation

Die Rekanalisation wurde angiographisch oder MR-angiographisch in Anlehnung an die TIMI (Thrombolysis in myocardial infarction, (TIMI Study Group, 1985)) Klassifikation gemäß der folgenden Einteilung quantifiziert: TIMI 0-I: vollständige Gefäßokklusion, definiert als fehlende oder minimale Perfusion ohne Kontrastierung der distalen Gefäße in der DSA bzw. fehlendem distalen Flußsignal in der MR-A; TIMI II: partielle Gefäßokklusion definiert als Obstruktion, die in der DSA zu einer verzögerten Kontrastierung der distalen Gefäße bzw. in der MR-A zu einem distalen low-flow Signal mit abgeschwächter Intensität führt; TIMI III: vollständige Gefäßrekanalisation mit ungehinderter Perfusion der distalen Gefäße ohne residuelle Stenose. Der jeweilige TIMI-Grad wurde von zwei unabhängigen, erfahrenen Untersuchern, die für den Zeitpunkt der entsprechenden Bildgebung geblindet waren, bestimmt.

2.2.4 Mikroembolie-Detektion

Intravaskulär zirkulierende Mikroembolien führen zu einem kurzen, charakteristischen Intensitätsanstieg im Dopplerfrequenzspektrum und können mittels TCD nicht-invasiv detektiert werden ((Siebler et al., 1992; Markus, 1993; Siebler et al., 1993; Siebler et al., 1994a; Siebler et al., 1994b), siehe 3.2.1). Für die Untersuchungen wurde ein mit einer 2 Mhz-Sonde ausgestatteter EME/Pioneer 4040-Doppler eingesetzt. Bis auf einen Patienten wurde in allen Fällen die A. cerebri media ipsilateral zum qualifizierenden ischämischen Ereignis (9 Mal links, 14 Mal rechts) beschallt. Die Beschallungstiefe lag zwischen 45 und 55 mm, das Meßvolumen betrug 5 bis 9 mm, der Wandfilter wurde auf 100 Hz eingestellt. Bei einer Patientin mit symptomatischer Basilarisstenose erfolgte die Mikroembolie-Detektion in der linken A. cerebri posterior in einer Beschallungstiefe von 64 mm. Die Detektion cerebraler Mikroembolien erfolgte für die Dauer von 20 bis 30

Minuten zu drei verschiedenen Zeitpunkten: vor Beginn der Tirofiban-Gabe (iTCD), innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Tirofiban-Gabe, d.h. zum Abschluß der Phase I (Kontroll TCD-I), sowie wenigstens zwei Stunden nach Beendigung der Tirofiban-Gabe, d.h. zum Abschluß der Phase II (Kontroll TCD-II; vergleiche Abbildung 5). In allen Fällen wurden die Dopplerfrequenzspektren auf digitalen Audio-Tapes zur weiteren „off-line“ Analyse nach publizierten Konsensus-Richtlinien aufgenommen (Ringelstein et al., 1998). Die Bänder wurden von zwei erfahrenen, für die Studiengruppe und den Zeitpunkt der Messung geblindete Untersucher ausgewertet und die Messwerte als MES-Rate pro Stunde angegeben.

2.2.5 Thrombelastographie

Die klassische Thrombelastographie (TEG) wurde in den vierziger Jahren von Hartert entwickelt und basiert auf der kontinuierlichen graphischen Aufzeichnung der Festigkeit eines Blutgerinnsels während der Gerinnselbildung und der anschließenden Fibrinolyse (Hartert, 1948). Ursprünglich wurde eine mit nativem Vollblut gefüllte Küvette in einem kleinen Winkel kontinuierlich in Schwingung gesetzt. In die Küvette hing ein Torsionsdraht, der mit einem Zeiger verbunden war und so Informationen zur Aufzeichnung auf ein sich bewegendes Aufzeichnungsband weitergab. Solange das Blut in der Küvette flüssig war, blieb das Signal schwach, ausgedrückt in einer feinen Linie (Reaktionszeit, r). Mit zunehmender Fibrin-Blutplättchenbindung und Bindung von Fibrinfäden an den Draht wurde die daraus resultierende Bewegung der Küvette an den Zeiger übertragen. Eine Amplitudenhöhe von 20 mm wurde als Fibrinbildungszeit definiert (k-Zeit). Die erreichte maximale Amplitude nimmt mit Beginn der Fibrinolyse wieder ab (Salooja und Perry, 2001). Das hier verwendete ROTEG® Vollblut-Hämostase-System (Pentapharm, München) ist eine Weiterentwicklung der klassischen TEG, bei der die Meßzelle aus einer fixierten Küvette (cup) mit

einem sich darin permanent drehenden Stempel (pin) besteht, dessen Bewegung durch ein optisches Detektionssystem erfaßt wird (Calatzis et al., 2000). Die Blutprobe (300 µl Citratblut) wird in eine zylindrische Küvette mit 8 mm Durchmesser gefüllt. In diese Küvette wird der an das untere Ende einer senkrechten Achse angesteckte Stempel mit 6 mm Durchmesser gesetzt. Im mittleren Teil führt ein Kugellager die mittels Federzug nach links und rechts im Winkel von 4,75° rotierende Achse. Ein optisches System, bestehend aus einer Spiegelplatte am oberen Ende der Achse, einer Dioden-Lichtquelle und einem lichtempfindlichen Sensor mißt die Achsenrotation. Mit Beginn der Gerinnselformung wird die Rotationsbewegung der Achse durch die Quervernetzung zwischen Küvette und Stempel behindert. Im Ergebnis resultiert an der Achse ein Gleichgewicht zwischen den Drehmomenten, die einerseits durch die Federführung, andererseits durch die Vernetzung von Küvette und Stempel durch das Gerinnselformung erzeugt werden. Mit wachsender Gerinnselfestigkeit wird die Rotationsbewegung der Achse immer weiter reduziert. Die Änderungen der Rotationsbewegung wird als Kurve ausgegeben und damit in die sog. Amplitude umgewandelt. Bis zum Einsetzen des Gerinnselformungsprozesses beträgt die Amplitude 0 mm (ungehinderte Achsenrotation) und erreicht mit 100 mm, dem angenommenen Wert für unendliche Festigkeit, ihr Maximum. Aus historischen Gründen wird die Amplitude zwar doppelseitig dargestellt, die angegebenen Amplitudenwerte beziehen sich jedoch traditionell nur auf eine Ausschlagrichtung. Die wesentlichen mit dem ROTEG[®] automatisiert erfaßbaren Parameter beschreiben u.a. die Gerinnselformungszeit, die Dynamik der Gerinnselformung, die maximale Gerinnselfestigkeit sowie die Gerinnselformungsstabilität und sind folgendermaßen definiert:

1. Gerinnselformungszeit (CT, clotting time), definiert als Zeitspanne zwischen Startzeitpunkt und Beginn einer signifikant erkennbaren initialen Gerinnselformung; technisch wird die Zeit bis zum Auftreten einer 2 mm Amplitude gemessen. Die CT

wird in der Graphik durch einen Farbwechsel (von schwarz zu pink bzw. grau) angezeigt.

2. Gerinnselformierungszeit (CFT, clot formation time), definiert als Zeitspanne von der initialen Gerinnselformung bis zum Erreichen einer Amplitude von 20 mm (gemäß Definition der Gerinnselfestigkeit); bei deutlichem Überschreiten der 20 mm Amplitude (Farbwechsel von pink bzw. grau zu blau bzw. schwarz) beschreibt dieser Parameter die Dynamik der Gerinnselformung.

3. Alpha-Winkel (α), ergibt sich durch den Winkel zwischen der Mittellinie und einer Tangente an die Kurve durch den 2 mm Amplituden-Punkt und beschreibt die Kinetik der Gerinnselformung.

4. Maximale Gerinnselfestigkeit (MCF, maximum clot firmness), definiert als maximale vertikale Ausdehnung zwischen Nulllinie und TEG-Kurve; sie entspricht der maximalen Festigkeit, die das Gerinnselformung in der jeweiligen Messung erreicht hat.

Für die TEG wurden neun Teile Vollblut, abgenommen mit 19 oder 21 Gauge Butterfly-Kanülen unter minimaler venöser Stase, mit einem Teil 0,126 M Tris-Natriumcitrat-Lösung in silikonisierten Vakuum-Citratblutröhrchen (4,5 ml, BD Vacutainer™, Becton, Dickinson and Company, Plymouth, Großbritannien) gemischt und wie folgt verarbeitet: (I) je 300 μ l gut gemischte frische Citratblutproben wurden in vorgewärmte ROTEG® Kunststoff-Küvetten gegeben und 2 Minuten bei 37°C inkubiert; (II) in jede Probe wurden 20 μ l 0,9 % NaCl (NATEG) oder 20 μ l 1 mM Tirofiban-Hydrochlorid in 0,9% NaCl (NATEG + Tiro) zugegeben, gemischt und kurz bei 37°C inkubiert; im NATEG + Tiro-Ansatz betrug die Tirofiban-Endkonzentration ca. 60 μ M, dies entspricht bei einer mittleren Thrombozytenzahl von 300.000/ μ l und etwa 70.000 $\alpha_{IIb}\beta_3$ -Rezeptoren pro Plättchen einem mindestens 10^6 molaren Tirofiban-Überschuß im jeweiligen Ansatz; (III) nach Start der Gerinnungsreaktion durch Zugabe von 20 μ l 200 mmol CaCl₂ in HEPES-Puffer

pH 7,4/0,01% NaN₃ wurde der Ansatz unmittelbar in den dazu vorbereiteten Meßkanal des ROTEG[®]-Systems eingesetzt. CT, CFT und MCF wurden mit Hilfe der implementierten Software automatisiert registriert.

2.2.6 Statistik

Die statistischen Untersuchungen wurden mit Hilfe des Programmes SPSS für Windows[®], Versionen 9.0.1 und 10.1.3, (SPSS Inc., Chicago, U.S.A.) durchgeführt. Deskriptive Statistik diente der Beschreibung der Patientengruppen. Zum Vergleich von Daten mit unbekannter Verteilung dienten nicht-parametrische Testverfahren (Mann-Whitney-U Test für unverbundene, Wilcoxon Rangsummentest für verbundene Stichproben). Die Anwendung der Tests folgte den Vorgaben der medizinisch-statistischen Literatur (Sachs, 1992; Armitage und Berry, 1994).

3 Ergebnisse

3.1 Abschätzung des cerebralen Blutungsrisikos von Tirofiban beim progredienten ischämischen Hirninfarkt

3.1.1 Patienten

Die wesentlichen Charakteristika der Studienpatienten mit akutem ischämischem Schlaganfall, die in die systematisierte Untersuchung eingeschlossen wurden, sind in der Tabelle 1 zusammengefaßt. Die Behandlungsgruppen unterschieden sich nicht im Hinblick auf Alter, Geschlecht, Schwere des neurologischen Defizites, Gefäßterritorium und Seite der Infarzierung. Alle 35 Patienten erhielten innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn aPTT-gesteuert unfractioniertes Heparin i.v.. Die Ein- und Ausschlußkriterien sind im Kapitel 2.1.1 detailliert aufgeführt (Junghans et al., 2001a).

3.1.2 Ergebnisse

Achtzehn Patienten mit einem medianen ESS von 93,5 bei Aufnahme verschlechterten sich im klinischen Befund unter Standardtherapie auf einen medianen ESS von 83 ($p=0,002$) und erhielten zusätzlich Tirofiban in körpergewichtsadaptierter Dosierung, 10 ± 13 Stunden (Median 5; Bereich 2-51 Stunden) nach Beginn der sekundären neurologischen Verschlechterung (siehe 2.2.1). Bei allen bis auf einen Patienten wurde Tirofiban für mindestens 24 Stunden (Median 36; Bereich 15-132 Stunden) gegeben. Am Ende der Tirofiban-Gabe betrug das Infarktalter 87 ± 47 Stunden (Median 81, Bereich 17-176 Stunden). Die cerebrale Bildgebung zeigte weder in der Kontrollgruppe ($n=17$) noch in der Tirofiban-Gruppe ($n=18$) ein intracerebrales Hämatom. Klinisch asymptomatische hämorrhagische Infarkttransformationen wurden bei 6 von 17 Patienten (35%) der

Tabelle 1: Cerebrales Blutungsrisiko: Charakteristika der Studienpatienten

	Tirofiban	Kontrolle
N	18	17
Alter (Bereich)	61 ± 10 (36-80)	60 ± 14 (27-77)
Männlich, n	14	11
ESS (Median; Bereich)	76 ± 18 (83; 32-94)	69 ± 23 (72; 30-98)
Stromgebiet		
<i>vordere Zirkulation</i>	14	15
MCA, n	13	14
links, n	7	7
ACA, n	1	1
<i>hintere Zirkulation</i>	4	2
Risikofaktoren		
Hypertonus, n	12	9
Diabetes mellitus, n	4	1
Hypercholestinämie*, n	7	10
Rauchert†, n	8	7

*Serum Cholesterin Werte bestimmt nüchtern innerhalb der ersten Woche nach Infarkt > 5,7 mmol/l; † aktuelle Raucher

Kontrollgruppe und in 6 von 18 Patienten (33%) der Tirofiban-Gruppe in der cerebralen Bildgebung nachgewiesen (Odds Ratio 0,92; 95% Konfidenz-Intervall 0,4 bis 2,5; siehe Tabelle 2). Abbildung 1 zeigt für beide Gruppen die jeweils beobachtete ausgeprägteste hämorrhagische Infarkttransformation.

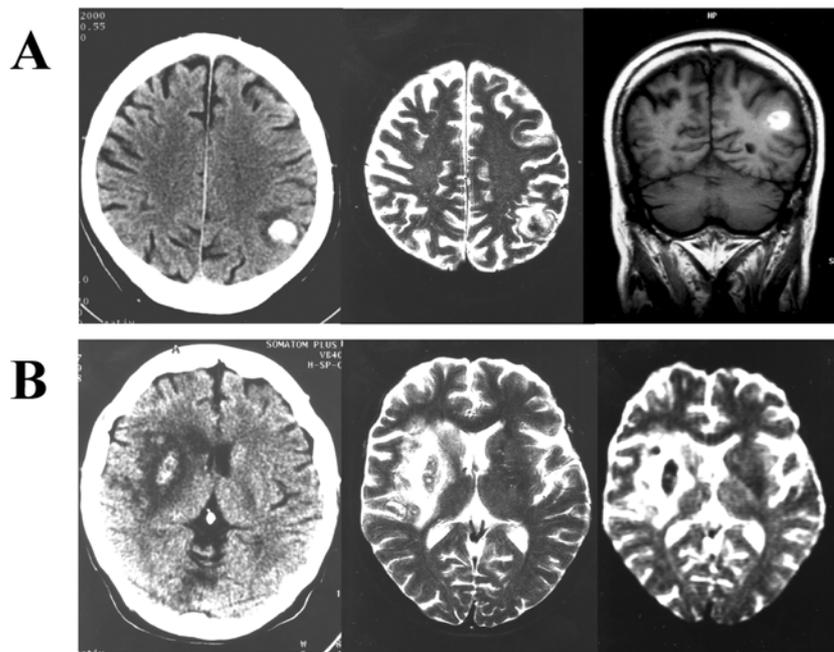


Abbildung 1: Exemplarisches craniales Computer- und Kernspintomographien mit hämorrhagischer Infarkttransformation (HI). A: HI Typ III, Tirofiban-Gruppe; CT, T2- und T1-gewichtete Bilder. B: HI Typ II, Kontrollgruppe; CT, T2- und T2*-gewichtete Bilder. Der Patient in A (67 Jahre, männlich, kardiogen-embolischer linkshemisphärischer A. cerebri media-Teilinfarkt) erhielt Tirofiban für 48 Stunden (Beginn der Tirofiban-Gabe 24 Stunden nach initialem Symptombeginn [ESS 88], 3 Stunden nach neurologischer Verschlechterung [ESS 84]). Der Patient war kontinuierlich intravenös antikoaguliert mit unfraktioniertem Heparin. Vor Anfertigung der CT-Aufnahme kam es über ca. 24 Stunden zu einer akzidentellen aPTT-Verlängerung, die 3,5fach über dem Ausgangswert lag. Die Tirofiban-Gabe war 7 Tage zuvor beendet worden. Zum Zeitpunkt der cerebralen Bildgebung hatte sich der Patient klinisch vollständig erholt.

Tabelle 2: Inzidenz (n) der hämorrhagischen Infarkt-Transformation

	Hämorrhagische Transformation				
	HI Typ			Hämatom	gesamt
	I	II	III		
Tirofiban (n = 18)	4	1	1	0	6
Kontrolle (n = 17)	4	2	0	0	6

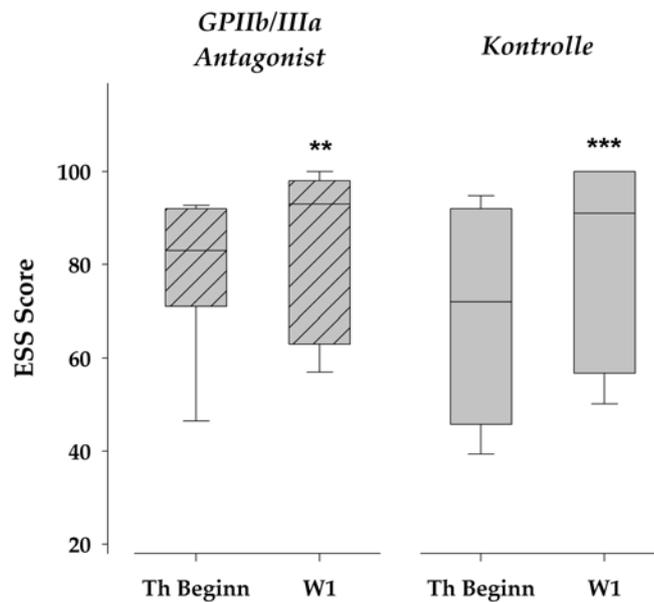


Abbildung 2: Klinischer Befund im Verlauf. Angegeben ist der ESS-Score vor und eine Woche nach Therapiebeginn (schraffierte graue Boxen: Tirofiban-Gruppe; graue Boxen: Kontrollgruppe). Der ESS zu Therapiebeginn (Th Beginn) und nach einer Woche (W1) war in beiden Gruppen gleich ($p=0,568$ und $p=0,858$, Mann-Whitney U Test). Für den statistischen Vergleich zwischen klinischen Scores zu verschiedenen Zeitpunkten in den jeweiligen Gruppen wurde der Wilcoxon Rangsummentest für verbundene Stichproben verwendet. ** $p=0,01$; *** $p=0,006$. Die Werte zeigen den Median sowie die 5., 25., 75. und 95. Perzentile.

Die Patienten ohne (Kontrollgruppe) bzw. mit sekundärer neurologischer Verschlechterung (Tirofiban-Gruppe) hatten, gemessen am ESS-Score, zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ein vergleichbar schweres neurologisches Defizit (siehe Tabelle 1, Abbildung 2). Innerhalb der folgenden Woche war das Verhältnis der Patienten mit Erholung, stabilem Defizit oder leichter Verschlechterung in beiden Gruppen nahezu gleich (65% vs. 67%, 29 vs. 28% und 6 vs. 5% in der Kontroll- vs. Tirofiban-Gruppe). Keiner der Patient verstarb. Der klinische Befund, gemessen am ESS-Score, besserte sich in beiden Gruppen signifikant ($p<0,01$; siehe Abbildung 2). Innerhalb der Behandlungsgruppen war der individuelle ESS-Score nicht unterschiedlich bei Patienten mit und ohne hämorrhagische

Infarkttransformation ($p=0,122$, Kontrollgruppe; $p=0,892$, Tirofiban-Gruppe; siehe Abbildung 3). Der Schweregrad der neurologischen Beeinträchtigung bei Patienten mit hämorrhagischer Infarkttransformation war in beiden Gruppen gleich ($p=0,180$). In der Tirofiban-Gruppe bestand kein Zusammenhang zwischen Inzidenz der hämorrhagischen Infarkttransformation und Infarktalter am Ende der Tirofiban-Gabe ($p=0,343$) bzw. Dauer der Tirofiban-Gabe ($p=0,682$; siehe Abbildung 4).

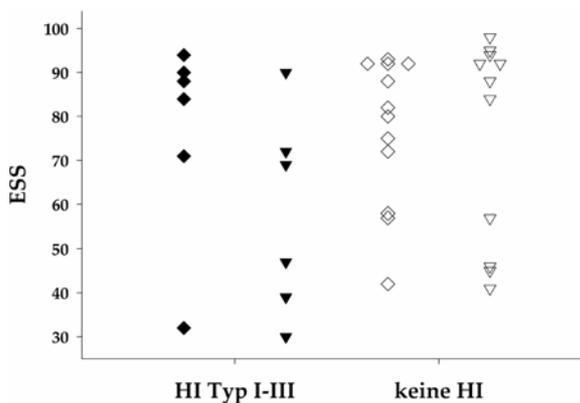


Abbildung 3: Zusammenhang zwischen hämorrhagischer Infarkttransformation (HI) und Schwere des neurologischen Defizites. Raute: Tirofiban-Gruppe. Dreieck: Kontrollgruppe.

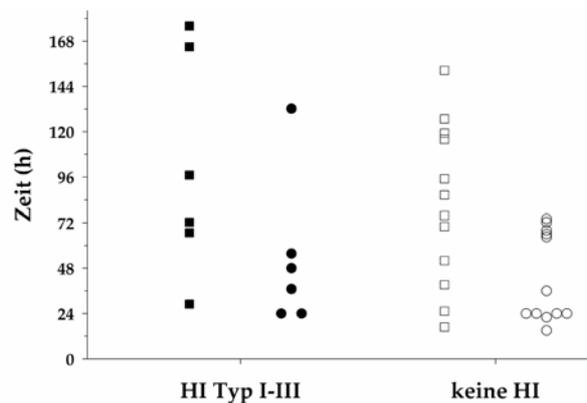


Abbildung 4: Zusammenhang zwischen hämorrhagischer Infarkttransformation (HI), Alter des Infarktes am Ende der Tirofiban-Gabe (Quadrates) und Dauer der Tirofiban-Gabe (Kreise).

In der Tirofiban-Gruppe entwickelten zwei mit transurethralem Blasen Katheter versorgte Patienten eine Makrohämaturie ohne assoziierten Hämoglobin-Abfall. Die Blutungen kamen nach Beendigung der Tirofiban-Gabe spontan zum Stillstand. Bei einem Patienten (52 Jahre, männlich, initial 320.000 Plättchen/ μl) trat eine Thrombozytopenie von $< 100.000/\mu\text{l}$ auf. Fünfundreißig Stunden nach Beginn der Tirofiban-Gabe betrug die Plättchen-Zahl 48.000/ μl in Ehtylendiamintetraessigsäure (EDTA) antikoaguliertem Blut und 44.000/ μl im korrespondierenden Zitratblut, so daß das Vorliegen einer EDTA-abhängigen Pseudothrombozytopenie ausgeschlossen werden konnte (Stiegler et al., 1999). Die Tirofiban-Gabe wurde

nach 15 Stunden beendet. Die Plättchenzahl erholte sich unter fortgesetzter Heparin-gabe auf 106.000/ μ l innerhalb von zwei Tagen und erreichte am dritten Tag mit 182.000/ μ l Normalwerte. Die Kontrollbildgebung zeigte bei diesem Patienten eine hämorrhagische Infarkttransformation vom Typ I.

Zusammenfassend zeigen die hier vorgestellten Untersuchungen zur Anwendungssicherheit, daß die Gabe des GPIIb/IIIa-Antagonisten Tirofiban bei Schlaganfallpatienten mit einem niedriggradigen cerebralen Blutungsrisiko verbunden ist. Dabei waren auch kontinuierliche Anwendungen über mehrere Tage nicht mit einer meßbaren Erhöhung des Blutungsrisikos assoziiert. Die Anwendbarkeit von GPIIb/IIIa-Antagonisten bei akuten neurovaskulären Syndromen ist daher, im Gegensatz zur Thrombolyse, nicht durch ein enges therapeutisches Zeitfenster limitiert.

3.2 Blockade cerebraler Mikroembolien durch spezifische Inhibition der Plättchen-Fibrinogen-Interaktion

3.2.1 Studienprotokoll

Mittels transkranieller Dopplersonographie (TCD) meßbare mikroembolische Signale (MES) sind bei symptomatischen Patienten mit arterio-arteriellen Emboliequellen als Risikomarker etabliert und gelten als Prädiktoren des künftigen Schlaganfall- und TIA-Risikos (Markus, 1993; Siebler et al., 1995; Babikian et al., 1997; Valton et al., 1998; Kaposzta et al., 1999; Molloy und Markus, 1999). Physikalisch führt der akustische Impedanzsprung an der Grenzfläche zwischen Embolus und umgebendem Blut zur starken Reflektion des Ultraschalles, so daß ein kurzer Intensitätsanstieg im Dopplerfrequenzspektrum resultiert (Spencer et al., 1990; Markus, 1993). Prinzipiell können mit dieser Methode feste und gasförmige Mikroembolien nachgewiesen werden, so daß auch der Begriff „High Intensity

Transient Signals“ (HITS) geprägt wurde (Wilson und Grosset, 1995; Ries et al., 1996; Droste und Ringelstein, 1998). Bei asymptomatischen Patienten mit Herzklappenersatz lassen sich häufig zahlreiche MES detektieren, die gasförmigen Charakter haben (Droste et al., 1997). Dagegen sprechen indirekte Hinweise bei Karotisstenosen für das Vorliegen korpuskulärer Mikroembolien, deren Zusammensetzung jedoch nicht bekannt ist (Sitzer et al., 1995; Fuster et al., 1997; Castellanos et al., 2001; Jander et al., 2001; Kaposzta et al., 2002).

Die folgende Untersuchung prüfte die Hypothese, daß korpuskuläre Mikroembolien im wesentlichen aus Plättchen-Fibrinogen-Aggregaten bestehen (Junghans und Siebler, 2003). In die Studie wurden symptomatische Patienten mit arterio-arterieller Emboliequelle eingeschlossen, die im initialen TCD (iTCD) eine MES-Rate von > 6 pro Stunde aufwiesen, d.h. hoch mikroemboliepositiv waren (siehe 2.1.2). Der Studienablauf ist in Abbildung 5 schematisch zusammengefaßt und gliedert sich in die offene Tirofiban-Infusionsphase (Phase I) sowie in die post Tirofiban-Infusionsphase (Phase II). Während der Phase I erhielten alle Patienten Tirofiban zusammen mit aPTT-gesteuertem Heparin (vgl. 2.2.1.1) Innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Tirofiban-Gabe erfolgte der erste Kontroll TCD (TCD-I). Anschließend erhielten die Patienten entweder Heparin allein (Gruppe A) oder wurden überlappend nach Maßgabe des behandelnden Arztes auf orale Plättchenaggregationshemmer umgestellt (Gruppe B). Frühestens zwei Stunden nach Beendigung der Tirofiban-Infusion schloß sich der zweite Kontroll TCD (TCD-II) an.

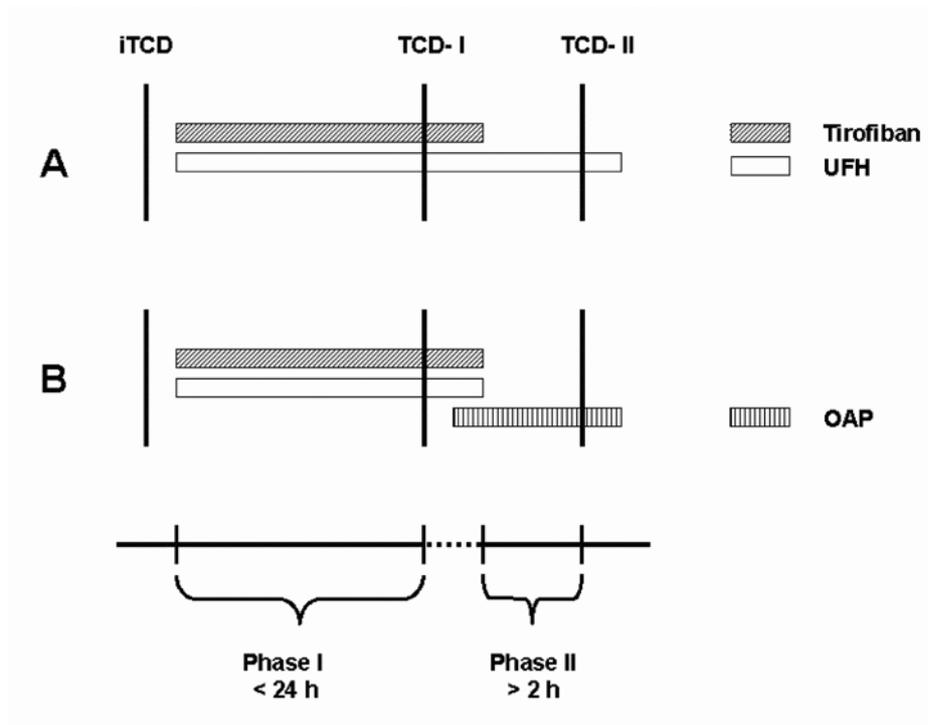


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Mikroemboliestudie. Gruppe A und Gruppe B waren statistisch nicht unterschiedlich bezüglich Dauer (Median; Bereich) der Phase I (Gruppe A: 13,5; 2,5 bis 22 Stunden; Gruppe B: 8,7; 2,3 bis 22 Stunden) und der Phase II (A: 4; 2,5 bis 67 Stunden; B: 10,5; 4 bis 37 Stunden). iTCD, TCD-I, TCD-II: initialer, erster und zweiter transcranieller Kontroll-Doppler. Die Vorbehandlung zum Zeitpunkt des iTCD war bei den Patienten unterschiedlich, siehe dazu 3.2.2.

3.2.2 Ergebnisse

Alle 24 in die Studie aufgenommenen Patienten (medianes Alter: 63 Jahre; Bereich: 32 bis 80 Jahre; 16 männliche Probanden) waren kürzlich symptomatisch gewesen, entweder in Form einer transienten ischämischen Attacke (n=4), einer Amaurosis fugax (n=3) oder eines ischämischen Schlaganfalls (n=18). Im Median vergingen zwischen dem qualifizierenden neurologischen Ereignis und dem iTCD drei Tage (Bereich: 0,1 bis 37,5 Tage). In allen Fällen wurden potentielle kardiogene Emboliequellen zusatzdiagnostisch ausgeschlossen und eine arterio-arterielle embolische Genese der Beschwerden nachgewiesen (siehe Tabelle 3). Bei den

Tabelle 3: Mikroemboliestudie: Patientencharakteristika und TCD-Ergebnisse

Fall	Geschl., Alter	Klinik	Emboliequelle	Vorbehandlung	iTCD	TCD-I	TCD-II
					MES/h	MES/h	MES/h
Gruppe A							
1	m, 48	Infarkt	ACC Verschuß	UFH, ASS	12	0	CEA*
2	m, 75	Infarkt	ACI Verschuß	UFH, ASS	28	0	12
3	m, 63	TIA	subtot. ACI Stenose	UFH, ASS	30	0	15
4	m, 59	Infarkt	subtot. ACI Stenose	keine	48	0	10
5	m, 63	Infarkt	subtot. ACI Stenose	UFH, ASS	186	0	12
6	m, 69	Infarkt	subtot. ACI Stenose	UFH, Clopidogrel	32	0	24
7	m, 63	Infarkt	90% ACI Stenose	UFH, ASS	33	0	21
8	m, 55	Infarkt	90% ACI Stenose	UFH	42	0	CEA*
9	m, 74	Infarkt	90% ACI Stenose	keine	12	0	6
10	m, 62	TIA	90% ACI Stenose	ASS	18	0	0
11	m, 64	A.f.	90% ACI Stenose	keine	78	0	35
12	w, 80	Infarkt, A.f.	80-90% ACI Stenose	UFH, ASS	42	0	16
13	w, 51	A.f.	70% ACI Stenose	UFH	24	0	24
14	m, 64	Infarkt	50% ACI Stenose	ASS	18	0	8
15	m, 67	Infarkt	Siphon ACI	UFH	16	0	28
16	w, 37	Infarkt	Siphon ACI	UFH	222	0	12
17	w, 59	Infarkt	ACI Dissektion	keine	44	0	21
18	w, 69	Infarkt	CEA subtot. Stenose	UFH	160	0	6
Guppe B							
19	w, 32	Infarkt	Plaque ACI	keine	9	0	0
20	m, 58	Infarkt	ACI Dissektion	keine	24	0	0
21	w, 72	TIA	Basilaris	UFH, ASS	72	0	0
22	w, 51	Infarkt	Aortenbogen	UFH	174	0	0
23	m, 79	TIA	CEA 90% Stenose	UFH	120	0	0
24	m, 75	Infarkt	CEA subtot. Stenose	UFH	324	0	0

Legende zur Tabelle 3: m: männlich; w: weiblich; TIA: transitorisch ischämische Attacke; A.f.: Amaurosis fugax; subtot.: subtotal; ACC: A. carotis communis; ACI: A. carotis interna; UFH: unfraktioniertes Heparin; ASS: Acetylsalicylsäure; MES: mikroembolische Signale; iTCD: initialer transkranieller Doppler; TCD-I: erster follow-up TCD; TCD-II: zweiter follow-up TCD; CEA: Carotis Endarteriektomie ; * CEA erfolgte vor TCD-II

meisten Patienten bestand ursächlich ein extracranieller Gefäßprozeß der A. carotis (n=20). Bei den Patienten, die einen ischämischen Schlaganfall erlitten hatten, vergingen zwischen Symptombeginn und Tirofiban-Gabe im Median 3,2 (Bereich: 0,15 bis 38) Tage. Am Ende der Tirofiban-Gabe lag das Infarktalter im Median bei 6,7 (Bereich: 2 bis 39) Tagen. Keiner der Studienpatienten erlitt cerebrale oder extracerebrale hämorrhagische Komplikationen.

Die jeweilige gerinnungswirksame Therapie zum Zeitpunkt des iTCD war bei den Patienten unterschiedlich und ist in Tabelle 3 zusammengestellt. Nur 25% der Patienten waren unbehandelt, d.h. sie hatten weder Antikoagulantien noch orale Plättchenaggregationshemmer erhalten, während 67% der Patienten mit UFH antikoaguliert waren und 42% orale Plättchenaggregationshemmer einnahmen. Die MES-Rate im iTCD betrug im Median 38 (Bereich: 9 bis 324) pro Stunde. Im Kontroll TCD-I, durchgeführt innerhalb von 24 Stunden (Median: 13,5; Bereich: 2,3 bis 22 Stunden) nach Beginn der Tirofiban-Gabe, war die MES-Rate bei allen Patienten auf 0/Stunde gefallen ($p < 0,0001$). Im Anschluß an den TCD-I erhielten 18 Patienten nach Beendigung der Tirofiban-Gabe weiterhin UFH (Gruppe A, Abbildung 5). Bei zwei dieser Patienten wurde im Anschluß an den TCD-I eine Thrombendarterektomie der A. carotis durchgeführt, so daß sie nicht für den Kontroll TCD-II zur Verfügung standen (Fälle 1 und 8, siehe Tabelle 3). Die übrigen sechs Patienten erhielten vor Beendigung der Tirofiban-Gabe überlappend orale Plättchenaggregationshemmer (Gruppe B): vier Patienten wurden mit einer Kombination aus Acetylsalicylsäure (500 mg intravenöse Bolusgabe, gefolgt von

einer Erhaltungsdosis mit 100 mg/die) und Clopidogrel (300 mg Bolusgabe, anschließend 75 mg/die) versorgt, ein Patient erhielt nur Acetylsalicylsäure, ein weiterer allein Clopidogrel. In der Gruppe A war der inhibitorische Effekt von Tirofiban auf cerebrale Mikroembolien bis auf einen Fall bei allen Patienten reversibel: die MES-Rate stieg nach Beendigung der Tirofiban-Gabe im Median auf 13,5 (Bereich: 0 bis 35; $p = 0,001$) pro Stunde im Kontroll TCD-II an. Im Gegensatz dazu blieben alle Patienten der Gruppe B im Kontroll TCD-II MES negativ ($p < 0,0001$; Abbildung 6). In der Gruppe A war die MES-Rate im Kontroll TCD-II im Vergleich zum iTCD signifikant reduziert (Abbildung 6). Bei einem Patienten

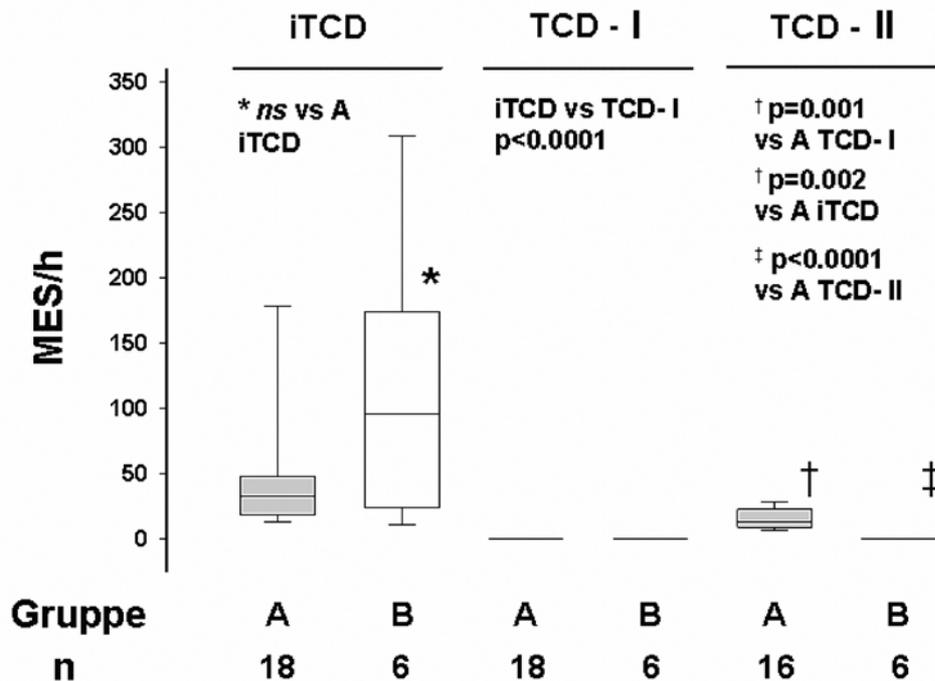


Abbildung 6: Mikroembolieraten (MES pro Stunde) der Gruppen A und B im iTCD, TCD-I und TCD-II. Die durchgezogene horizontale Linie gibt den Median an, die Boxen die 25. bis 75. Perzentilen, die vertikalen Linien die 5. bis 95. Perzentilen.

(Fall 6), der einer wiederholten Tirofiban-Gabe zugestimmt hatte, war der inhibitorische Effekt auf die cerebrale Mikroembolisation während wiederholter Infusionspausen in reproduzierbarer Weise reversibel. Bei reduzierter Tirofiban Dosierung konnte dagegen nur eine inkomplette Blockade der MES beobachtet werden (Abbildung 7). Bei einigen Patienten mit frischen embolisierenden Thromben kam es korrespondierend zum Sistieren der cerebralen MES unter kontinuierlicher Tirofiban-Gabe zur Rückbildung frischer plättchenreicher Thrombusanteile (Abbildung 8).

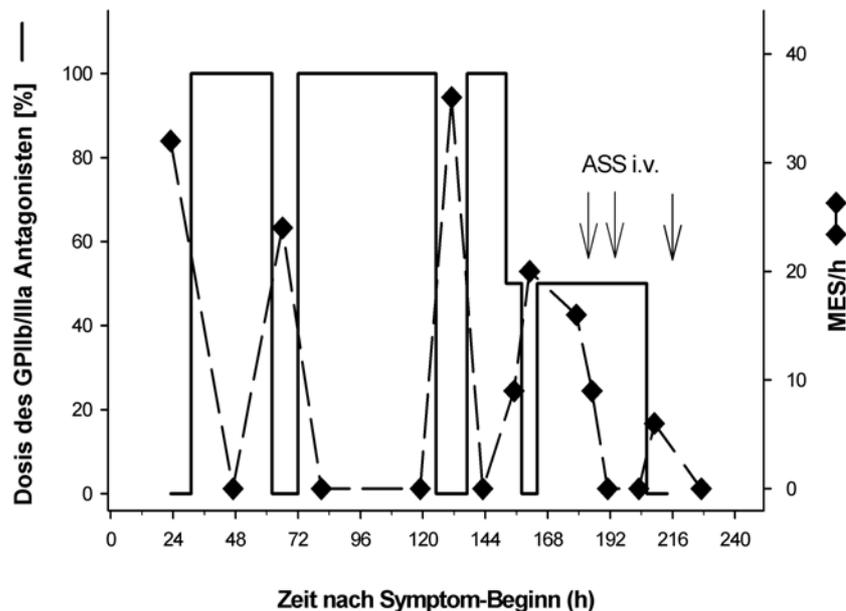


Abbildung 7: Reproduzierbare und dosisabhängige Effekte von Tirofiban auf MES. Aufgetragen sind die infundierte relative körperrgewichtbezogene Dosis des GPIIb/IIIa Antagonisten sowie die jeweilige MES-Rate gegen die seit Symptombeginn verstrichene Zeit (Fall 6). Die cerebrale Mikroembolisation wurde in reproduzierbarer Weise durch eine volle Dosis Tirofiban quasi „abgeschaltet“. Korrespondierend zur kurzen Halbwertszeit von Tirofiban waren cerebrale Mikroembolien bereits ein bis zwei Stunden nach Beendigung der Infusion wieder nachweisbar. Bei reduzierter Tirofiban-Dosis wurden die MES nur inkomplett supprimiert. Die MES-Rate wurde von der begleitenden dauerhaften UFH-Gabe (Beginn: sechs Stunden nach Symptombeginn; Dauer: insgesamt 240 Stunden) nicht meßbar beeinflusst.

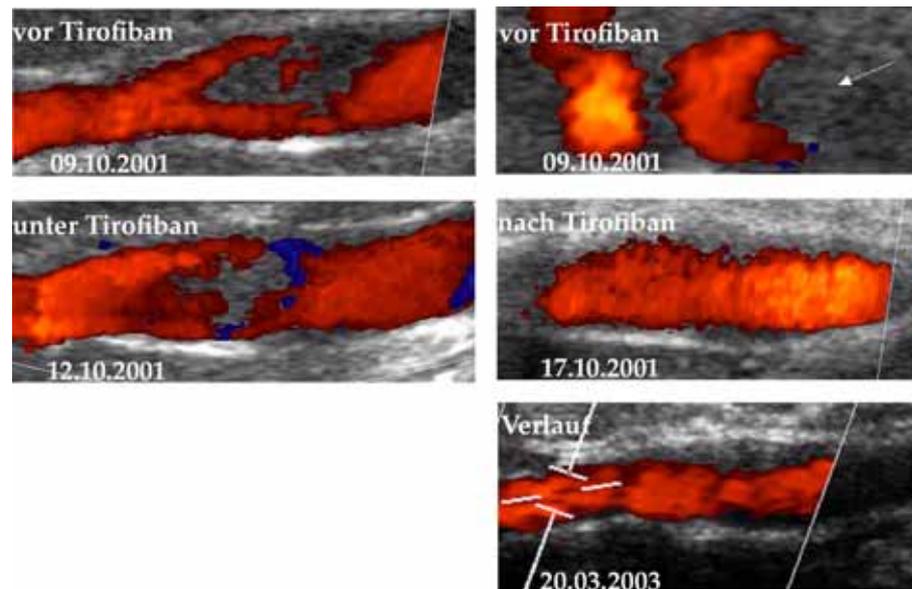


Abbildung 8: Lyse eines embolisierenden ACI-Thrombus unter Tirofiban. Konsekutive duplexsonographische Befunde einer Patientin mit embolisierendem Thrombus (Pfeil) der linken ACI (Fall 19, Tabelle 5). Unter Tirofiban-Gabe kam es rasch zur vollständigen Rückbildung des wahrscheinlich plättchenreichen Thrombus. Beachte die im Verlauf persistierende flache Plaquebildung im Carotisbulbus.

Im Gegensatz zur antiaggregatorischen Therapie in der Phase I bzw. Phase II der Gruppe B hatte die fortlaufende Antikoagulation mit UFH während der Phase II der Gruppe A keinen Einfluß auf die cerebralen Mikroembolien. Bereits beim iTCD wiesen die Patienten, die mit Plättchenaggregationshemmern vorbehandelt waren im Vergleich zu denen, die Heparin erhielten, tendenziell niedrigere MES-Raten auf. Dieser Unterschied wurde im TCD-II signifikant (Abbildung 6). Die in der Abbildung 9 synoptisch zusammengefaßten klinischen und zusatzdiagnostischen Befunde einer Patientin mit symptomatischer Basilarisstenose (Fall 21) illustrieren vor diesem Hintergrund beispielhaft die Bedeutung aktivierter Thrombozyten für Verlauf und Therapie akuter neurovaskulärer Syndrome. Unter Monotherapie mit Acetylsalicylsäure und nach Umstellung auf UFH erlitt die Patientin rezidivierende transitorisch ischämische Attacken (schwarze Pfeile am oberen Bildrand). Die initial hohe MES-Rate normalisierte sich unter oraler Antikoagulation und die Patientin konnte asymptomatisch entlassen werden. Nach nur zweiwöchigem

beschwerdefreiem Intervall kam die Patientin trotz effektiver INR mit rezidivierenden Hirnstammischämien erneut zur Aufnahme. Unter Fortführung der Antikoagulation mit zusätzlicher Gabe von Acetylsalicylsäure entwickelten sich Crescendo-TIA's mit korrespondierend dazu ansteigenden MES-Raten. Erst die Gabe des Plättchen-Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten Tirofiban führte zur raschen und dauerhaften Blockade der Mikroembolien und gleichzeitig zum Sistieren der neurologischen Symptomatik. Unter kombinierter Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS und Clopidogrel blieb die Patientin im Gegensatz zur vorherigen Antikoagulation langfristig asymptomatisch und Mikroembolie-negativ.

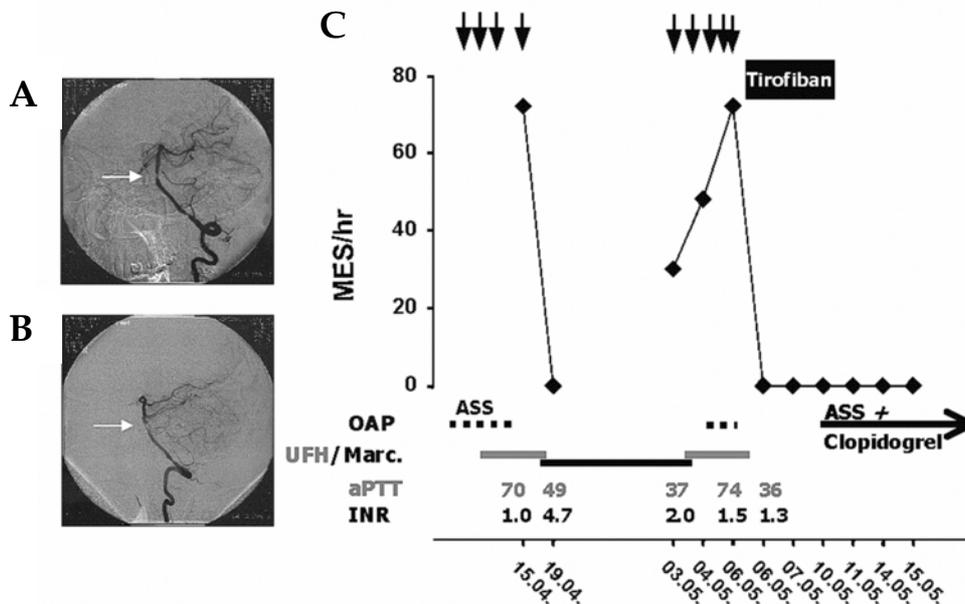


Abbildung 9: Rolle aktivierter Thrombozyten bei symptomatischer Basilarisstenose (Fall 21). (A) a.p. und (B) seitliche Projektionen der selektiven A. vertebralis Angiographie links; die weißen Pfeile markieren die umschriebene proximale Basilarisstenose. (C) Synoptische Zusammenfassung zusätzlicher diagnostischer und klinischer Befunde. Die MES-Rate, bestimmt in der linken A. cerebri posterior, ist aufgetragen gegen die Zeit. Schwarze Pfeile: transitorisch ischämische Attacken; OAP: orale Plättchenaggregationshemmer; ASS: Acetylsalicylsäure; UFH: unfractioniertes Heparin; Marc.: Marcumar. Weitere Erklärung siehe Text.

Diese Beobachtungen belegen zweierlei: *erstens* entsprechen die mittels TCD bei Patienten mit arterio-arteriellen Emboliequellen gemessenen Signale korpuskulären Mikroembolien aus Plättchen-Fibrinogen-Aggregaten, und *zweitens* ist Tirofiban in der eingesetzten Dosierung *in vivo* meßbar wirksam.

Zusätzlich zu den Patienten mit arterio-arteriellen Emboliequellen wurde eine Mikroembolie-positive 33jährige Patientin mit Herzklappenersatz (Medtronic Hall 7700) untersucht. Sie war mit Phenprocoumon antikoaguliert, die INR betrug 3,4. Das Vorliegen einer Klappenthrombose oder Klappen-Fehlfunktion war zuvor echokardiographisch ausgeschlossen worden, anderweitige arterielle Emboliequellen fanden sich zusatzdiagnostisch nicht. Die Mikroembolie-Detektion erfolgte wie im Kapitel 2.2.4 beschrieben vor sowie 6 Stunden nach Beginn der Tirofiban-Gabe. Im Gegensatz zu den Patienten mit arterio-arterieller Emboliequelle wurde interessanterweise bei der Patientin mit Herzklappenersatz die initiale MES-Rate (18/Stunde) durch Tirofiban-Gabe nicht verändert (16 MES/Stunde). Dieser Befund ist gut vereinbar mit der Hypothese, daß Thrombozyten-Fibrinogen-Aggregate keinen wesentlichen Bestandteil der bei Patienten mit Herzklappenersatz meßbaren, wahrscheinlich gasförmigen MES darstellen.

3.3 Die thrombozytenvermittelte mikrovaskuläre Thrombose ist Schrittmacher der ischämischen Hirngewebsschädigung

Mittels multimodaler Kernspintomographie können beim akuten ischämischen Schlaganfall innerhalb kurzer Zeit der aktuelle Gefäßstatus, das daraus resultierende Perfusionsdefizit (PWI) und die beginnende Infarzierung mittels DWI dargestellt werden (Schellinger et al., 2000b). In den ersten Stunden nach Infarktbeginn liegt häufig eine ausgeprägte Diskrepanz zwischen Größe des perfusionsgestörten Areal und Größe des bereits eingetretenen Hirninfarktes vor

(Warach, 2001). Dabei entspricht das im Bereich der Perfusionsstörung diffusionsgewichtet noch normal erscheinende Areal dem „tissue at risk“, also dem Gewebe, das in Gefahr ist, in den Infarkt miteinbezogen zu werden, wenn nicht rasch genug eine ausreichende Reperfusion eintritt (vgl. 1.2) In tierexperimentellen Untersuchungen konnte darüberhinaus gezeigt werden, daß selbst nach der Rekanalisation großer cerebraler Gefäße die anhaltende Fibrinogen- und Plättchenakkumulation in der Endstrombahn zur mikrovaskulären Thrombose mit Zunahme der ischämischen Gewebeschädigung führt (Del Zoppo et al., 1986; del Zoppo, 1994; Busch et al., 1998; Choudhri et al., 1998; Abumiya et al., 2000). Die folgende MRT-basierte Studie prüfte daher die Hypothese, ob eine spezifische Blockade von Plättchen GPIIb/IIIa-Rezeptoren kritisch ischämisches Hirngewebe vor der endgültigen Infarzierung schützen kann. Gemäß den Vorarbeiten von Neumann-Haefelin wurde Hirngewebe dann als kritisch ischämisch definiert, wenn ein PWI-Defizit von ≥ 4 Sekunden in den Time-to-peak-Mappen vorlag (Neumann-Haefelin et al., 1999; Wittsack et al., 2002a). Gleichzeitig mußte die in der Diffusionswichtung demarkierte korrespondierende ischämische Läsion kleiner sein als das kritisch ischämische Areal mit einem PWI-Defizit von ≥ 4 Sekunden (PWI-DWI Mismatch). Studienendpunkt war die Größe der volumetrisch meßbaren T2-Läsion nach einer Woche (zur Methodik siehe Abbildung 10 sowie Kapitel 2.1.3 und 2.2.3.2; (Junghans et al., 2002)). Für Ein- und Ausschlußkriterien siehe Kapitel 2.1.3.

3.3.1 Ergebnisse

Alle zwanzig (Tabelle 4) für diese Studie rekrutierten Patienten (davon 16 männlich; Alter im Median 58,3; Bereich 27 bis 80 Jahre) hatten eine akute hemisphärische cerebrale Ischämie erlitten mit Nachweis einer PWI-Läsion von ≥ 4 Sekunden (Median: 61,4 ml; Bereich: 4,7 bis 279,5 ml) in den TTP-Mappen der initialen

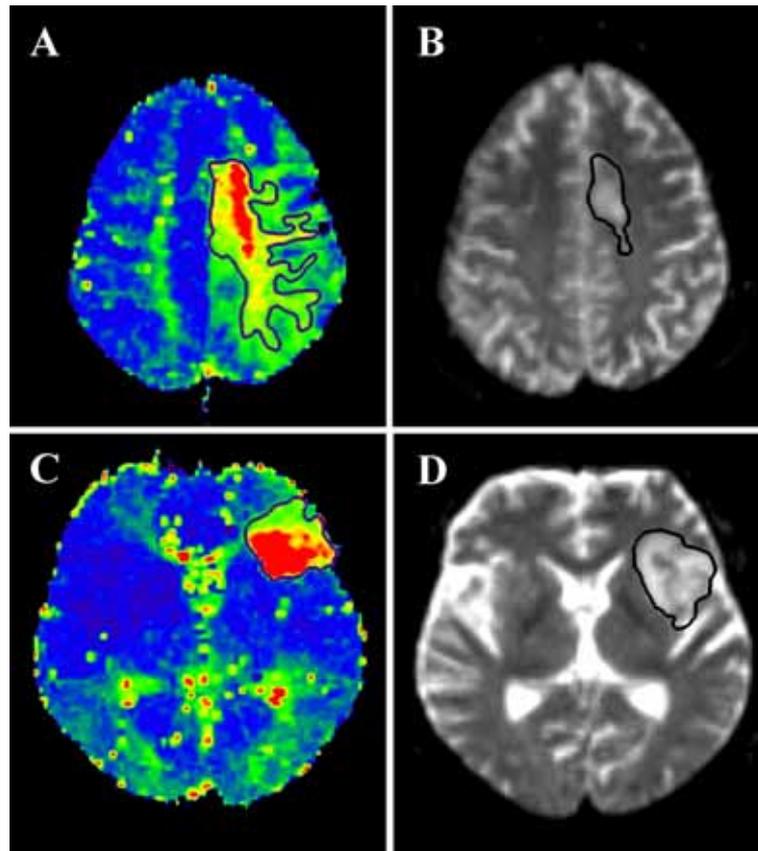


Abbildung 10: Effekt von Tirofiban auf kritisch-ischämisches Hirngewebe. Exemplarische TTP-Mappen der akuten PWI (links, A und C) sowie Kontroll T2-Bilder (rechts, B und D) je eines Patienten aus der Tirofiban-Gruppe (A, B; Fall 6, oben) und aus der Kontrollgruppe (C, D; Fall 15, unten). Die TTP-Verzögerungsmappen wurden wie unter 2.2.3.2 beschrieben semiautomatisch generiert. Die Zeitverzögerung der Bolusankunft ist farbkodiert und das Areal mit einer Verzögerung von ≥ 4 Sekunden ist durch die blaue Linie markiert. Beachte die im Vergleich zum initialen PWI-Defizit deutlich kleinere residuelle ischämische Läsion im T2-Bild beim Patienten der Tirofiban-Gruppe. Die T2-Läsion des Kontrollpatienten entspricht demgegenüber nahezu dem initialen PWI-Defizit. Der Interobserver-Fehler betrug 3 % für die TTP- und 6 % für die T2-Volumina (n=54).

Kernspintomographie. Das Zeitintervall zwischen Symptombeginn und Zeitpunkt der initialen Bildgebung betrug im Median 3,6 (Bereich 0,7 bis 23,3) Stunden, die Größe des PWI-DWI Mismatches im Median 40,3 (Bereich: 1,9 bis 277,4) ml. Alle zwanzig Patienten wurden aPTT-gesteuert mit UFH behandelt (2.2.1). Zehn Patienten erhielten für ein bis drei Tage zusätzlich Tirofiban (Tirofiban-Gruppe,

Tabelle 4: Daten zur Demographie und MRT-Bildgebung

Patient	Alter, Geschl.	Strom- gebiet	Seite	PWI \geq 4s (ml)	T2WI (ml)	$\frac{\text{T2WI}}{\text{PWI}\geq 4\text{s}}$
				n.s.	p<0.05	p<0.03
Tirofiban-Gruppe						
1	80, m	MCA	L	4,7	1,3	0,277
2	57, m	PCA	L	13,8	5,4	0,391
3	51, m	MCA	R	10,8	3,5	0,324
4	58, m	MCA	R	9,3	1,7	0,183
5	66, m	MCA	L	118,4	21,1	0,178
6	36, m	ACA	L	63,2	12	0,190
7	52, m	MCA	L	44,4	2,4	0,054
8	59, w	MCA	L	279,5	7,6	0,027
9	53, w	MCA	R	71,5	44,6	0,624
10	69, m	MCA	R	213	118,8	0,558
Kontrollgruppe						
11	57, w	MCA	L	193,6	146,8	0,758
12	62, m	MCA	L	141,4	71,9	0,508
13	62, w	MCA	R	91,5	59,2	0,647
14	59, w	MCA	R	66,6	42,1	0,632
15	27, m	MCA	L	84,2	75,3	0,894
16	75, m	MCA	R	42,6	41,1	0,965
17	55, m	MCA	L	59,5	22,5	0,378
18	77, m	PCA	R	47,3	17,3	0,366
19	39, m	MCA	L	42,5	4,6	0,108
20	77, w	MCA	R	24,8	6,1	0,246

n.s. = nicht signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen; w = weiblich; m = männlich; L = links; R = rechts; ACA, MCA, PCA = A. cerebri anterior, media, posterior

Tabelle 4) in körpergewichtsadaptierter Dosierung (im Median 9 Stunden nach Symptombeginn bzw. 2,1 Stunden nach initialem MRT, siehe 2.2.1.1), die übrigen zehn Patienten bildeten die Kontrollgruppe. Die Behandlungsgruppen (Tabelle 5) unterschieden sich nicht im Alter der Patienten ($p = 0,631$), im Zeitintervall zwischen Symptombeginn und initialer Bildgebung ($\Delta t \text{ SyOn - PWI}$; $p = 0,684$), in der Größe des akuten PWI-DWI Mismatches als Maß für die Penumbra ($p = 0,853$), in der Größe des initialen PWI-Defizites ≥ 4 Sekunden ($p = 0,579$) sowie im

Tabelle 5: Basisdaten der Behandlungsgruppen

	Tirofiban-Gruppe	Kontrollgruppe
n	10	10
Alter, Jahre	58 (36 – 80)	61 (28 – 77)
$\Delta t \text{ SyOn – PWI}$, h	3,6 (1 – 23)	3,3 (0,7 – 15)
PWI–DWI Mismatch, ml	41 (1,9 – 277)	40 (13,6 – 68)
PWI-Defizit, ml	54 (5 – 280)	63 (24 – 193)

angegeben sind jeweils Median (Bereich)

Schweregrad des neurologischen Defizites zum Zeitpunkt der initialen Bildgebung (ESS_{PWI} Tirofiban-Gruppe: Median 90; Bereich 32 bis 94 vs. ESS_{PWI} Kontrollgruppe Median 64,5; Bereich 17 bis 94; $p = 0,143$). Bei initial gleichem PWI-Defizit und gleichem PWI-DWI Mismatch war die in den T2-gewichteten Bildern eine Woche später nachweisbare absolute Infarktgröße in der Tirofiban-Gruppe im Vergleich zur Infarktgröße der Kontrollgruppe signifikant kleiner (21 ± 36 ml vs. 48 ± 42 ml; $p = 0,043$, siehe Tabelle 4). Bezogen auf 100 ml akutes PWI-Defizit betrug damit die

zu erwartende Infarktgröße in der Tirofiban-Gruppe 28 ± 20 ml gegenüber 55 ± 28 ml ($p = 0,029$, siehe Tabelle 4). Korrespondierend zur kleineren Infarktgröße zeigten die Patienten der Tirofiban-Gruppe gegenüber denen der Kontrollgruppe eine Woche nach Symptombeginn einen Trend zur besseren klinischen Erholung (ESS_{T2} Tirofiban-Gruppe: Median 96; Bereich 60 bis 100; ESS_{PWI} vs. ESS_{T2} $p = 0,052$; ESS_{T2} Kontrollgruppe: Median 71,5; Bereich 21-100; ESS_{PWI} vs. ESS_{T2} $p = 0,123$).

In beiden Behandlungsgruppen lagen ipsilateral zur Ischämie in gleicher Häufigkeit hämodynamisch relevante Stenosen bzw. Okklusionen der ACI oder MCA vor. Tabelle 6 gibt einen Überblick über den Makrogefäßstatus zum Zeitpunkt der

Tabelle 6: Makrogefäßstatus zum Zeitpunkt der PWI- und T2-Bildgebung. Vorhandensein (kein Fluß, -) oder Fehlen (guter Fluß, +) einer hämodynamisch relevanten Stenose bzw. Okklusion der ACI und MCA zum Zeitpunkt des PWI / T2-Bildes

		MCA		
		- / -	- / +	+ / +
ACI	- / -	7	5	
	- / +		7	
	+ / -		8; 10	
	+ / +		11	
			9	1 - 4; 6
			12; 13	15 - 20

Angegeben sind die Indexpzahlen der jeweils zutreffenden Fälle der Tirofiban-Gruppe (fett) und der Kontrollgruppe (kursiv, siehe Tabelle 4)

initialen Bildgebung (PWI) und zum Zeitpunkt der T2-Verlaufskontrolle. In der Tirofiban-Gruppe wiesen 50%, in der Kontrollgruppe 60% der Patienten zum Zeitpunkt der PWI keine makroangiopathischen extra- oder intracraniellen Flußveränderungen auf. In diesen Fällen kann das bestehende PWI-Defizit nicht auf einem Verschuß der großen hirnversorgenden Gefäße beruhen, sondern ist Ausdruck einer persistierenden Mikrozirkulationsstörung. Bei den übrigen Patienten war zum Zeitpunkt des PWI entweder ein proximal oder distal gelegener Verschuß der MCA nachweisbar. In der Tirofiban-Gruppe trat in vier von fünf Fällen, in der Kontroll-Gruppe in allen vier Fällen eine Rekanalisation der MCA ein.

Zusammenfassend ist der beobachtete Schutzeffekt für kritisch ischämisches Hirngewebe auf eine Verbesserung der cerebralen Reperfusion durch Inhibition des Plättchen GPIIb/IIIa-Rezeptors zurückzuführen. Dies unterstreicht indirekt die Bedeutung aktivierter Thrombozyten für das Läsionswachstum bei akuten neurovaskulären Syndromen. Für die verbesserte Reperfusion in der Tirofiban-Gruppe sind wahrscheinlich zwei ineinandergreifende pathophysiologische Mechanismen relevant: erstens eine Verminderung der Thrombozyten-vermittelten mikrovaskulären Thrombose (Choudhri et al., 1998; Abumiya et al., 2000), zweitens eine gegenüber dem Spontanverlauf schnellere Makrogefäß-Rekanalisation (Calais et al., 2001). Insofern könnte die Blockade des thrombozytären GPIIb/IIIa-Rezeptors auch eine interessante Strategie sein zur Verbesserung der mittels Lysetherapie erzielbaren Rekanalisation bei cerebralen Makrothrombosen. Dieser wichtige Aspekt wird im folgenden Abschnitt untersucht.

3.4 Kombinierte thrombolytisch-antiaggregatorische Therapie

3.4.1 Akute Basilaristhrombose

Die Basilaristhrombose ist auch heute noch ein Krankheitsbild mit sehr schlechter Prognose. In unbehandelten Fällen sind, in Abhängigkeit von Lokalisation und Ausdehnung des Thrombus, Mortalitätsraten von bis zu 90 % beschrieben worden (Archer und Horenstein, 1977). Als Goldstandard gilt gegenwärtig die intraarterielle Angiographie zur Diagnosestellung, gefolgt von der lokalen Applikation eines Thrombolytikums zur Erzielung einer vollständigen Rekanalisation (Zeumer et al., 1983; Hacke et al., 1988; Zeumer et al., 1989). Die intraarterielle Fibrinolyse erfordert ein rund um die Uhr verfügbares, erfahrenes neuroradiologisches Team, d.h. die ohnehin kritisch kranken Patienten müssen häufig über längere Strecken in spezialisierte Zentren transportiert werden, so daß sich die Zeit bis zur Einleitung einer effektiven Therapie zwangsläufig verlängert. Insgesamt überleben trotz intraarterieller Lyse zwei Drittel der Patienten die ersten drei Wochen der Akutphase nicht, wobei ein persistierender A. basilaris-Verschluß mit einer besonders schlechten Prognose verbunden ist (Brandt et al., 1996; Cross et al., 1997; Cross et al., 1998). Die Etablierung schneller, nicht-invasiver Zusatzdiagnostischer Möglichkeiten, wie MRT ((Tong und Albers, 2000), vgl. 2.2.3) und Ultraschall-Verfahren (Babikian et al., 2000), haben die Diagnosesicherheit für Gefäßverschlüsse beim akuten Schlaganfall deutlich verbessert. Mittels MRT kann darüberhinaus die Effizienz einer systemischen Thrombolyse mit rtPA verlässlich dokumentiert werden (Schellinger et al., 2000a).

Der Einsatz von Thrombolytika führt, wie beim akuten Myokardinfarkt, auch beim akuten ischämischen Schlaganfall unvermeidbar zur begleitenden Aktivierung des Gerinnungssystems (Scharfstein et al., 1996; Fassbender et al., 1999). Diese Aktivierung trägt zur verzögerten Reperfusion, zur Störung der Mikrozirkulation

(sog. „no-reflow“ Phänomen) und zur Gefäß-Re-Okklusion bei (Lincoff und Topol, 1993; Busch et al., 1998; Alexandrov und Grotta, 2002). In Übereinstimmung mit experimentellen Ergebnissen (Gold et al., 1988) konnte in klinischen Untersuchungen beim Myokardinfarkt gezeigt werden, daß Thrombolytika und GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten einen synergistischen Effekt zur Erzielung einer schnellen und vollständigen arteriellen Reperfusion besitzen (Ohman et al., 1997; Antman et al., 1999; Topol, 2001). Dabei waren die verbesserten Rekanalisationsraten nicht mit vermehrten schweren Blutungen oder cerebralen Hämorrhagien assoziiert.

3.4.1.1 Ergebnisse

Die kombinierte thrombolytisch-antiaggregatorische Therapie (Junghans et al., 2001b) wurde erstmals bei einem Patienten mit progredienter neurologischer Verschlechterung aufgrund einer therapierefraktären Reokklusion der A. basilaris unter lokaler rtPA-Lyse eingesetzt. Sein Verlauf ist im folgenden exemplarisch dargestellt. Basierend auf dieser Erfahrung konnte eine nicht-invasive Strategie zur erfolgreichen Therapie cerebraler Makrothrombosen im hinteren Stromgebiet etabliert werden, die die besondere pathogenetische Rolle aktivierter Thrombozyten berücksichtigt.

Fall 1 (vgl. Tabelle 7). Ein zuvor gesunder 75jähriger Patient entwickelte plötzlich Schwindel, Benommenheit und Übelkeit mit nachfolgendem Bewußtseinsverlust. Bei Aufnahme bestand eine ausgeprägte Hirnstammsymptomatik mit Koma, rechtsseitiger Hemiplegie, Bulbusdivergenz und up-beat Nystagmus. MR-angiographisch (2.2.3.3) war zu diesem Zeitpunkt kein Flußsignal der A. basilaris nachweisbar. Korrespondierend dazu zeigte sich bei noch unauffälliger DWI ein

Tabelle 7: Befunde bei fünf Patienten mit akuter Basilaristhrombose

Fall	1	2	3	4	5
Alter, Geschlecht	75, m	59, w	59, m	60, m	70, m
mRS/GCS/NIHSS					
vor Therapie	5/6/23	5/5/31	5/4/32	5/9/22	5/11/13
time to treat/rtPA-Dosis (mg), Route	150 min/ 10iv + 40ia	240 min/ 20iv + 0	100 min/ 10iv + 40iv	150 min/ 20iv + 0	120 min/ 20 iv + 0
Intervall rtPA → Tirofiban (min)	+150	0	0	0	0
Angiographie Modus / TIMI Fluß					
vor Therapie	MR-A, DSA/ 0-I	MR-A / II	MR-A / 0-I	MR-A / 0-I	MR-A / 0-I
nach Therapie	DSA / III	MR-A / III	MR-A, DSA /III	MR-A / III	MR-A / III
CT/MRT-Läsion					
vor Therapie	nein	nein	nein	Hirnstamm in DWI	cerebellär + occipital in DWI
nach Therapie	SCA rechts	nein	Mittelhirn + bioccipital	cerebellär	cerebellär + bioccipital
mRS/BI/NIHSS					
nach Therapie	1/100/1*	0/100/0 §	2/100/2 §	0/100/0 §	2/100/2 §

Verlaufsuntersuchung nach * 2 Monaten bzw. § 6 Monaten

ausgeprägtes PWI-Defizit im Thalamus, Hirnstamm und Cerebellum. Unter der Verdachtsdiagnose einer akuten Basilaristhrombose erhielt der Patient 10 mg rtPA i.v. als Bolus und aPTT-gesteuert UFH (siehe 2.2.1.2). Die nachfolgende intraarterielle Angiographie zeigte einen okkludierenden midbasilären Thrombus (Abbildung 11). Trotz 2 ½ Stunden nach Symptombeginn initiiertes rtPA-Lyse

konnten nur kurze Phasen mit partieller Rekanalisation erreicht werden. Nach Applikation einer intraarteriellen Gesamtdosis von 40 mg rtPA zeigte die abschließende superselektive Angiographie eine vollständige Re-Okklusion der A. basilaris (Abbildung 11). Klinisch verschlechterte sich der Patient weiter und entwickelte Atem- und Blutdruckregulationsstörungen. Ein postinterventionelles

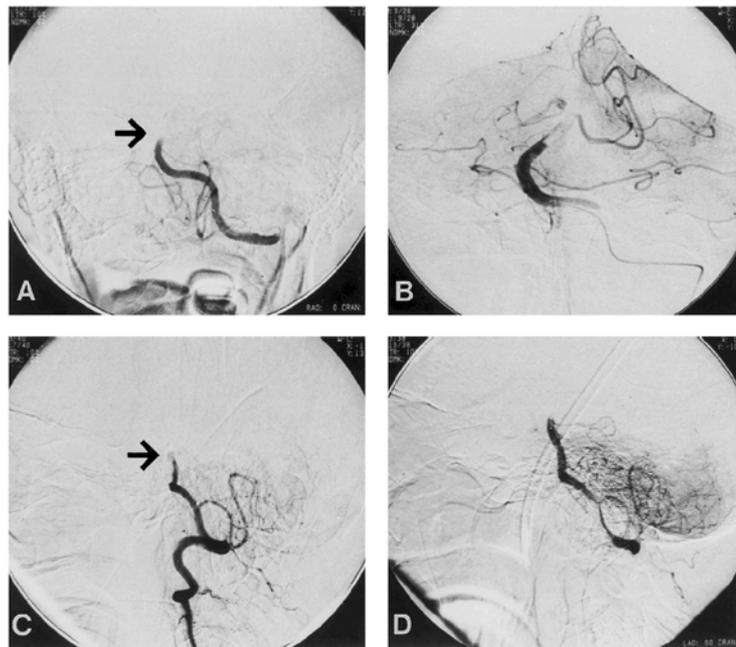


Abbildung 11: Akute Basilaristhrombose, Fall 1. Intraarterielle digitale Subtraktionsangiographie (DSA) in anteroposteriorer (A, B) und lateraler (C, D) Projektion vor (A, C) und am Ende (B, D) der lokalen Fibrinolyse mit rtPA. Etwa 130 Minuten nach Symptombeginn war ein okkludierender midbasilärer Thrombus (Pfeile) nachweisbar. Trotz intraarterieller Gabe von 40 mg rtPA über eine Zeitspanne von 150 Minuten mit begleitender UFH-Gabe persistierte der Basilarisverschluss (B, D). Dieser Befund korrespondierte mit der progredienten neurologischen Verschlechterung des Patienten.

Kontroll CCT schloß eine cerebrale Hämorrhagie als Ursache der progredienten neurologischen Verschlechterung aus und der Patient wurde auf die Intensivstation verlegt. Fünf Stunden nach Symptombeginn bzw. 45 Minuten nach Beendigung der intraarteriellen Fibrinolyse erhielt der Patient als ultima ratio Tirofiban (siehe 2.2.1.2). Innerhalb der nächsten Stunde erholte sich der Patient eindrucksvoll, er

erlangte das Bewußtsein wieder und hatte keine Paresen (siehe Tabelle 7). Als Hinweis auf eine vollständige Rekanalisation konnte dopplersonographisch von der A. basilaris ein unauffälliges Frequenzspektrum abgeleitet werden. Die intraarterielle Kontroll-Angiographie bestätigte eine vollständige Rekanalisation der A. basilaris mit regelrechter Perfusion des gesamten nachgeschalteten Gefäßsystems (Abbildung 12). Nach 24stündiger Infusion wurde die Tirofiban-Gabe beendet. Klinisch hatte sich der Patient nahezu vollständig erholt. Im neurologischen Befund war nur noch eine milde, nicht behindernde Hemiataxie rechts nachweisbar. Passend dazu zeigte das Kontroll CCT rechtscerebelläre ischämische Läsionen ohne Anhalt für cerebrale Hämorrhagien (Abbildung 13).



Abbildung 12: Akute Basilaristhrombose, Fall 1. DSA in anterioposteriorer (A) und lateraler (B) Projektion. Beachte die vollständige Rekanalisation der A. basilaris (Pfeile) ohne residuelle Stenose nach 24 stündiger Tirofiban-Gabe. Dieser Befund bestätigte den transkraniellen Dopplerbefund 30 Minuten nach Beginn der Tirofiban-Gabe. Parallel war eine rasche neurologische Erholung des Patienten zu verzeichnen.

Dieser Verlauf steht in Übereinstimmung mit den Befunden von Fassbender et al. (Fassbender et al., 1999), der zeigen konnte, daß die thrombolytische Therapie mit rtPA bei Schlaganfallpatienten, neben der beabsichtigten fibrinolytischen Wirkung, zur Aktivierung der plasmatischen Gerinnung mit Generierung von Thrombin führt. Da die Heparinbindungsstellen auf enzymatisch aktivem Thrombin maskiert sind, wenn Thrombin an Fibrinogenspaltprodukte oder Fibrin im Thrombus

gebunden ist, konnte die Heparinisierung des Patienten eine Reokklusion der A. basilaris im vorliegenden Fall nicht verhindern (Weitz et al., 1998). Thrombin besitzt jedoch nicht nur eine Schlüsselposition in der plasmatischen Gerinnung, sondern ist außerdem einer der stärksten bekannten Plättchenaktivatoren (Siess, 1989). Die beobachtete prompte Rekanalisation nach zusätzlicher Gabe eines selektiven Plättchen GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten weist darauf hin, daß in diesem Fall ein plättchenreicher, rtPA-resistenter Thrombus vorlag. In Analogie zum akuten

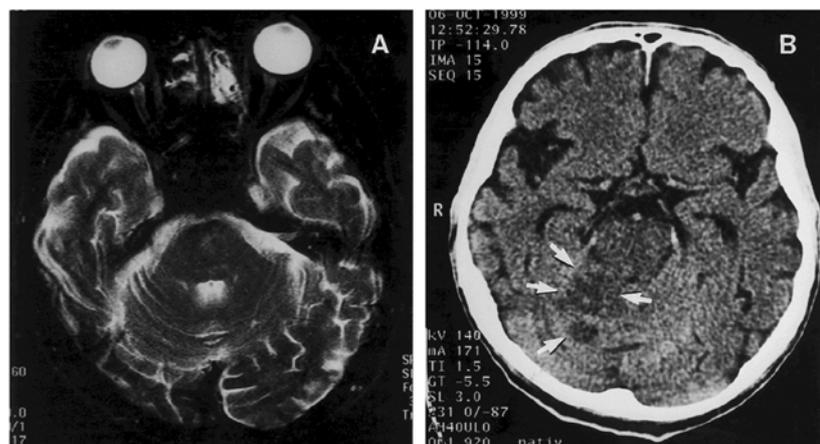


Abbildung 13: Akute Basilaristhrombose, Fall 1. (A) Initiale transversale T2-gewichtete Kernspintomographie des Hirnstammes mit fehlendem flow void der A. basilaris 90 Minuten nach Symptombeginn, aber ohne abgrenzbare ischämische Läsion. (B) Kontroll CCT mit Nachweis rechtsseitiger ischämischer Veränderungen (Pfeile) im Cerebellum.

Myokardinfarkt, für den gezeigt werden konnte, daß die kombinierte thrombolytisch-antiaggregatorische Therapie mit reduzierten rtPA-Dosen und einem GPIIb/IIIa-Antagonisten Rekanalisationsraten von bis zu 80% erreicht werden können (Gibson, 1999), führten wir bei vier weiteren konsekutiven Patienten (siehe Tabelle 7) mit akuten Basilaristhrombosen eine systemische Kombinationstherapie mit reduzierten rtPA-Dosen und simultaner Tirofiban-Gabe durch. Das Behandlungsprotokoll ist am folgenden Fall illustriert:

Fall 4. Ein 60jähriger Mann mit zuvor nicht bekanntem Vorhofflimmern entwickelte plötzlich eine linksseitige Hemiparese und schwere Dysarthrie. Bis zur Aufnahme etwa 110 Minuten später war eine progrediente neurologische Verschlechterung eingetreten. Der wache Patient war anarthrisch, linksseitig hemiplegisch und zeigte eine komplexe Okulomotorikstörung mit horizontalem Spontannystagmus nach rechts, einer linksseitigen Okulomotoriusparese sowie einem eingemauerten Bulbus

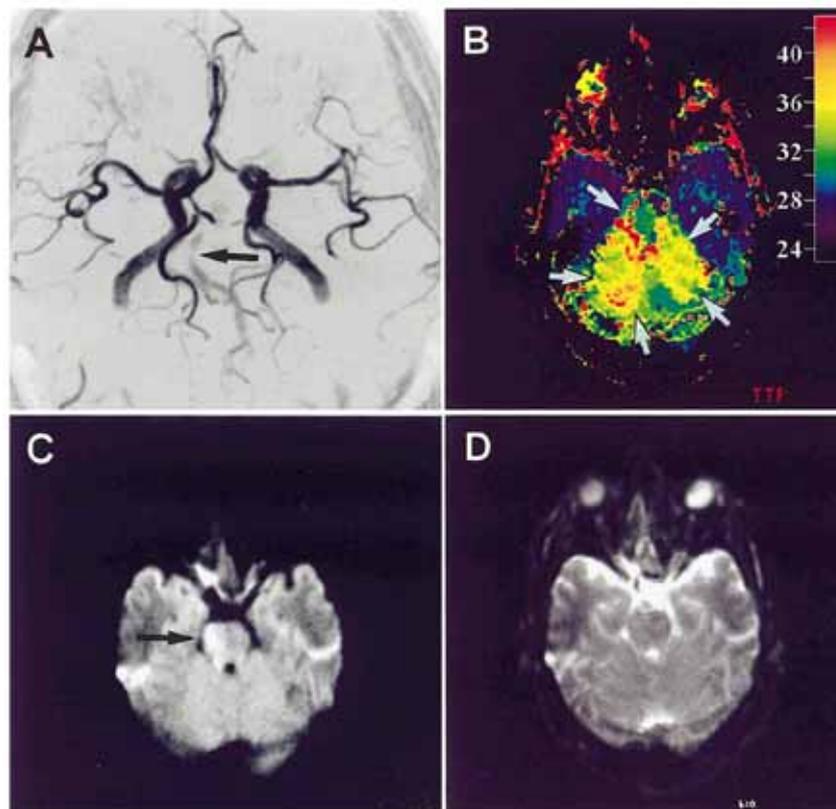


Abbildung 14: Akute Basilaristhrombose, Fall 4. (A) Dreidimensionale time-of-flight MR-Angiographie; (B) perfusionsgewichtete TTP-Mappe; (C) diffusions- und (D) T2-gewichtete MR-Bilder 120 Minuten nach Symptombeginn und unmittelbar vor Behandlungsbeginn. Beachte die nur sehr schwach abgrenzbare A. basilaris mit umschriebenen Extinktionen des Flußsignals (Pfeil in A), das ausgeprägte PWI-Defizit im Hirnstamm (Pfeile in B; die Zahlen bezeichnen das Zeitintervall zwischen erstem und demjenigen MR-Bild in Sekunden, das zum Zeitpunkt der höchsten Gadolinium-Chelat Konzentration aquiriert wurde), sowie die rechtspontine Läsion, die auf den diffusionsgewichteten (C), nicht aber auf den T2-gewichteten (D) Bildern sichtbar ist.

rechts. Kernspintomographisch (Abbildung 14) bestand ein ausgeprägtes PWI-Defizit im Bereich des Hirnstammes und des Cerebellums mit korrespondierender rechts pontin gelegener DWI-Läsion bei noch unauffälliger T2-Bildgebung. MR-angiographisch war nur der proximale Anteil der A. basilaris mit einem schwachen

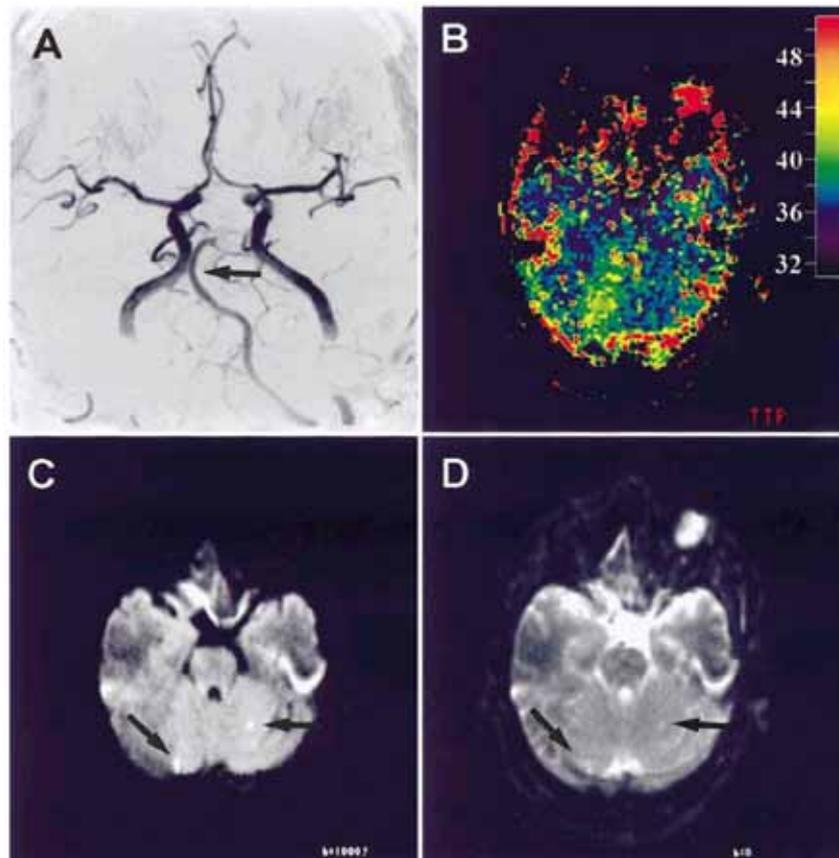


Abbildung 15: Akute Basilaristhrombose, Fall 4. Dreidimensionale time-of-flight MR-Angiographie; (B) perfusionsgewichtete TTP-Mappe; (C) diffusions- und (D) T2-gewichtete MR-Bilder einen Tag nach kombinierter systemischer thrombolytisch-antiaggregatorischer Therapie mit 20 mg rtPA im Bolus und Tirofiban. Beachte die vollständige Rekanalisation der A. basilaris (Pfeil in A), das normale PWI (B; die Zahlen bezeichnen das Zeitintervall zwischen erstem und demjenigen MR-Bild in Sekunden, das zum Zeitpunkt der höchsten Gadolinium-Chelat Konzentration aquiriert wurde), die vollständige Rückbildung der rechtsseitigen Hirnstamm-Läsion im DWI (C). Im Vergleich mit den anfangs bestehenden ischämischen Läsionen (Abbildung 14, B und C) sind die residuellen postischämischen Läsionen auf den Kontroll-Bildern (Pfeile in C und D) bemerkenswert klein. Dies ist ein Hinweis für das rasche Erreichen einer ausreichenden Reperfusion.

Flußsignal abgrenzbar. Beide Aa. cerebri posteriores wiesen bei beidseits fehlenden P1-Segmenten einen Direktabgang aus der jeweiligen ACI auf, so daß für den Basilariskopf keine Kollateralisationsmöglichkeit aus dem vorderen Stromkreislauf bestand. Etwa 150 Minuten nach Symptombeginn erfolgte die kombinierte thrombolytisch-antiaggregatorische Therapie mit rtPA und Tirofiban (2.2.1.2, vgl. Tabelle 7). Innerhalb einer Stunde nach Therapiebeginn hatte sich der Patient klinisch vollständig erholt. Das Kontroll MRT (Abbildung 15) zeigte passend dazu eine vollständige Rekanalisation der A. basilaris mit Normalisierung der Perfusionsstörung. In den diffusionsgewichteten und T2-gewichteten Sequenzen waren kleine, klinisch asymptotische ischämische Läsionen in beiden Kleinhirn-Hemisphären nachweisbar, aber die anfangs bestehende pontine Diffusionsläsion hatte sich vollständig zurückgebildet.

Zusammenfassend lag das Alter der behandelten fünf Patienten im Median bei 60 (Bereich 59 bis 75) Jahren (zur Übersicht siehe Tabelle 7). Alle waren bei Diagnosestellung neurologisch schwer betroffen (NIHSS im Median 23, Bereich 13 bis 32; GCS im Median 6, Bereich 4 bis 11) und vollständig auf fremde Hilfe angewiesen (mRS 5). Die Therapie wurde im Median 150 (Bereich 100 bis 240) Minuten nach Einsetzen der Symptomatik begonnen und es konnte in allen Fällen trotz reduzierter rtPA-Dosis eine vollständige Rekanalisation der A. basilaris erzielt werden (TIMI III-Fluß). Bis zur klinischen Kontrolluntersuchung, die nach zwei (Fall 1) bzw. sechs Monaten (Fälle 2 bis 5) stattfand, war der neurologische Befund bei allen Patienten signifikant gebessert (NIHSS im Median 1, Bereich 0 bis 2; $p = 0,042$) und alle hatten eine funktionelle Unabhängigkeit erreicht (BI jeweils 100; mRS im Median 1, $p = 0,041$). In keinem der Fälle traten cerebrale oder extracerebrale Blutungskomplikationen auf.

3.4.2 Akute Mediainfarkte

Die systemische Anwendung von rtPA in einer Dosierung von 0,9 mg/kg Körpergewicht ist gegenwärtig die einzige zugelassene Therapieoption beim akuten ischämischen Schlaganfall (Broderick und Hacke, 2002b). Im Vergleich zu Placebo ist rtPA klinisch effizient, es muß jedoch innerhalb der ersten drei Stunden nach Symptombeginn eingesetzt werden, sein Einsatz ist mit einem erhöhten Risiko für intracerebrale Blutungen verbunden und die therapeutische Effizienz nimmt mit zunehmendem Intervall zwischen Symptombeginn und Behandlungsbeginn ab. Nach primär erfolgreicher rtPA-Lyse mit Rückbildung von Diffusionsläsionen kommt es in über 50% der Patienten zu einem sekundären Läsionswachstum (Kidwell et al., 2002), bei etwa einem Drittel der primär erfolgreich rekanalisierten akuten Mediaverschlüsse treten zudem frühe Re-Verschlüsse mit relevanter sekundärer neurologischer Verschlechterung auf (Alexandrov und Grotta, 2002). Diese ungünstigen mit rtPA assoziierten Effekte sind wahrscheinlich u.a. auf die rtPA-induzierte Aktivierung der zellulären und plasmatischen Gerinnung mit Störung der Makro- und Mikrozirkulation zurückzuführen (Fassbender et al., 1999). Zudem steigt das Risiko für intracerebrale Blutungen mit zunehmender rtPA-Dosis an (Brott et al., 1992; Haley et al., 1992). Insofern könnte eine kombinierte thrombolytisch-antiaggregatorische Therapie mit reduzierter rtPA-Dosis und simultaner Gabe eines selektiven GPIIb/IIIa-Antagonisten (rtPA + Tirofiban) eine sichere Alternative zur gegenwärtig zugelassenen rtPA-Monotherapie (rtPA) beim akuten Mediainfarkt sein. Die folgenden Untersuchungen (Seitz et al., 2003) prüften daher, ob die kombinierte Lysetherapie mit rtPA + Tirofiban im Vergleich zur etablierten systemischen rtPA-Lyse *erstens* mit der Gefahr erhöhter cerebraler Blutungsraten assoziiert ist und *zweitens* das neurologische Defizit der Patienten trotz der reduzierten rtPA-Dosis in vergleichbarem Ausmaß verbessert. In einer anschließenden Subgruppenanalyse wurde die Rekanalisationsrate nach

kombinierter Lysetherapie bei Patienten mit totalen und subtotalen Mediaverschlüssen sowie der Zusammenhang zwischen Rekanalisation und klinischem Verlauf evaluiert.

3.4.2.1 Blutungsrisiko und klinische Effizienz der kombinierten thrombolytisch-antiaggregatorischen Therapie

Alle 68 für diese Untersuchung rekrutierten Patienten (davon 32 männlich; Alter im Median 69; Bereich 28 bis 84 Jahre) hatten eine akute Ischämie im Stromgebiet der A. cerebri media mit relevantem neurologischem Defizit (NIHSS im Median 15; Bereich 6 bis 27) erlitten. Die Patienten der Gruppe 1 erhielten rtPA + Tirofiban, die Patienten der Gruppe 2 0,9 mg rtPA/kg Körpergewicht und die Patienten der Gruppe 3 weder rtPA noch Tirofiban (siehe 2.1.4.2). Die drei Behandlungsgruppen (Tabelle 8) waren gleich ($p > 0,1$) bezüglich Geschlecht, Alter, Schwere des

Tabelle 8: Demographische Daten der Patientengruppen

Gruppe	1	2	3
Therapie	rtPA + Tirofiban	rtPA	Kontrolle
n (w/m)	23 (12/11)	20 (12/8)	25 (12/13)
Alter (Jahre) (Median, Bereich)	66; 28–81	71; 29–84	68; 40–83
NIHSS (Median, Bereich)	15; 8–26	14; 7–25	14; 6–25
Verweildauer (Tage)	4,1 ± 2,5	6,3 ± 3,7	3,5 ± 1,3

neurologischen Defizites und durchschnittlicher Verweildauer. Bei Entlassung, im Mittel fünf Tage nach Symptombeginn, hatten sich die Patienten der Gruppen 1 und 2 im Vergleich zur Gruppe 3 gemessen am mRS klinisch signifikant gebessert ($p < 0,05$; Abbildung 16). Die Abbildung zeigt, daß nahezu zwei Drittel ($n = 12$) der mit rtPA + Tirofiban behandelten Patienten (Gruppe 1) und über 50 % ($n = 9$) der mit rtPA behandelten Patienten (Gruppe 2) bei der Kontrolluntersuchung

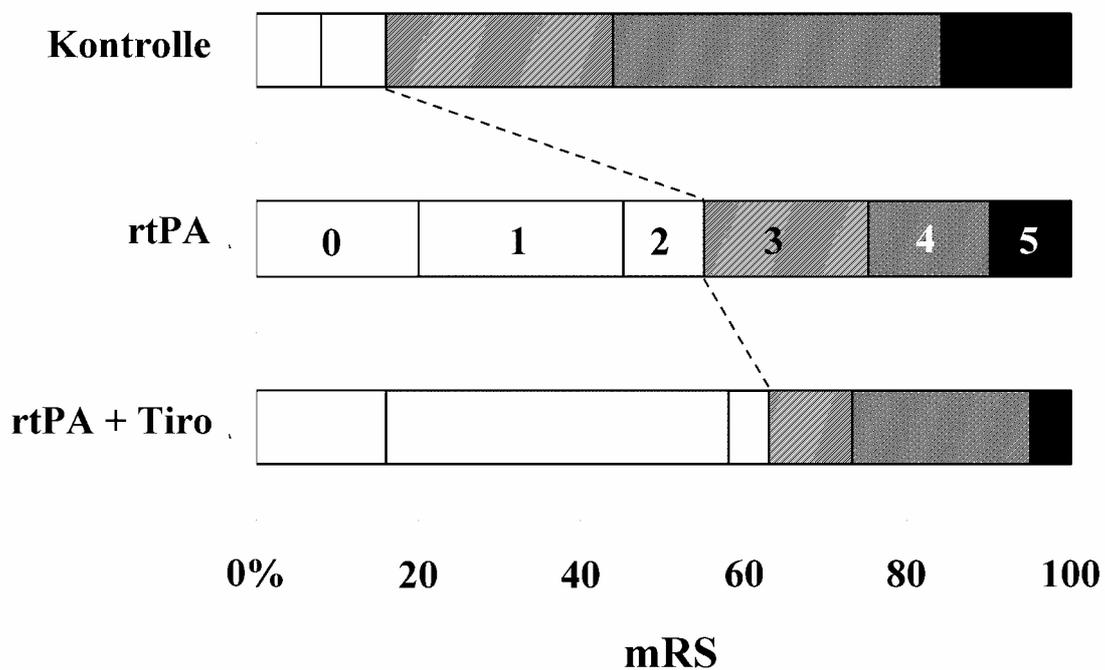


Abbildung 16: Vergleich des funktionellen Behinderungsgrades (mRS) nach Therapiegruppen bei den überlebenden Patienten mit akuter Ischämie im A. cerebri media-Stromgebiet. Die mit rtPA-Lyse (0,9 mg/kg Körpergewicht) bzw. kombiniert thrombolytisch-antiaggregatorisch mit rtPA + Tirofiban behandelten Patienten hatten sich bei initial gleichem neurologischen Defizit klinisch im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollpatienten am Tag 5 nach Symptombeginn signifikant gebessert ($p < 0,02$). Das Histogramm zeigt das Verhältnis des Ausmaßes der neurologischen Behinderung in den drei Gruppen. Weiß: mRS 0; blaßgrau: mRS 1; hellgrau: mRS 2; mittelgrau: mRS 3; dunkelgrau: mRS 4; schwarz: mRS 5.

funktionell unabhängig waren (mRS 0 bis 2), während nur 16 % der Kontrollpatienten (n = 4; Gruppe 3) diesen Status erreichten.

Als unerwünschte Wirkung trat bei einem der insgesamt 37 mit rtPA + Tirofiban behandelten Patienten (vergleiche 2.1.4.2) eine ösophageale Blutung nach exzessivem Erbrechen auf, so daß die Tirofiban-Gabe nach 24 Stunden beendet wurde. Ein Patient entwickelte eine asymptomatische hämorrhagische Infarkttransformation, die im Kontroll CCT nachgewiesen wurde. Trotz der guten klinischen Erholung der Patienten in den beiden Behandlungsgruppen wurden in den Interventionsgruppen auch fatale Verläufe beobachtet. Von den insgesamt 37 mit rtPA + Tirofiban behandelten Patienten verstarben drei (8 %): in zwei Fällen mit fehlender Rekanalisation infolge raumfordernder Mediainfarkte, in einem Fall aufgrund einer intracerebralen Blutung bei akzidentell erhöhter Heparininfusion. Von den insgesamt 119 mit rtPA lysierten Patienten verstarben sechs (5 %): vier entwickelten fatale intracranielle Hämatome, einer einen raumfordernden Mediainfarkt und ein Patient verstarb infolge eines Herzstillstandes. Fünf weitere Patienten erlitten asymptomatische intracerebrale Blutungen. Unter Berücksichtigung der relativ kleinen Patientenzahlen sind sowohl die cerebralen Blutungsraten als auch die Todesraten in den beiden Behandlungsgruppen gleich. Zwei der insgesamt 41 unbehandelten Kontrollpatienten (5 %) entwickelten symptomatische cerebrale Hämorrhagien und ein Patient wurde bei raumforderndem Mediainfarkt kraniotomiert.

3.4.2.2 Rekanalisationsrate nach kombinierter thrombolytisch-antiaggregatorischer Therapie

Bei allen 19 für diese Untersuchung rekrutierten Patienten (davon 8 männlich, Alter im Median 66; Bereich 44 bis 80 Jahre; siehe Tabelle 9) wurde mittels

Kernspinaangiographie der TIMI-Fluß der MCA vor Beginn der Therapie (im Median 90; Bereich 45 bis 135 Minuten nach Symptombeginn) sowie am darauffolgenden Tag evaluiert (siehe auch 2.1.4.2). In $\frac{2}{3}$ der Fälle lag ein totaler Verschuß (TIMI 0 Fluß), im übrigen Drittel ein subtotaler Verschuß (TIMI I Fluß) der MCA mit relevantem neurologischen Defizit (NIHSS im Median 15; Bereich 3 bis 25) vor. 70 % der Verschlüsse (TIMI 0-I) waren im proximalen Segment der MCA lokalisiert (Hauptstammverschuß, M1), in 30 % der Fälle fanden sich distale MCA Verschlüsse (Astverschlüsse, M2). Die kombinierte thrombolytisch-antiaggregatorische Therapie mit rtPA + Tirofiban wurde im Median 135 (Bereich 90 bis 180) Minuten nach Einsetzen der neurologischen Symptomatik begonnen. Bei $\frac{3}{4}$ der Patienten (n = 14) konnte eine gute Rekanalisation (TIMI II-III Fluß, Rekanalisations-Gruppe) erreicht werden. Insofern ist die kombinierte Lysetherapie mit einer 75 %igen Rekanalisationsrate der systemischen rtPA-Monotherapie (Röther et al., 2002) mit Rekanalisationsraten zwischen 32 % (TIMI II-III) und 66 % (TIMI I-III) deutlich überlegen. Betrachtet man nur die Patienten, die initial einen TIMI 0-Fluß aufwiesen (n = 12), so wird die Überlegenheit der kombinierten Lysetherapie zur Erzielung eines TIMI I-III Flusses (n = 10, entsprechend 83 %) bzw. eines TIMI II-III Flusses (n = 9, entsprechend 75 %) noch deutlicher. Diese Verhältnisse ändern sich nicht, wenn die M1- und die M2-Verschlüsse getrennt beurteilt werden.

Der neurologische Befund vor Lyse, gemessen am NIHSS, diskriminierte nicht zwischen Patienten mit und ohne Rekanalisation nach Lyse (NIHSS vor Lyse: Rekanalisations-Gruppe im Median 15; Bereich 3 bis 24; Gruppe ohne Rekanalisation im Median 17; Bereich 12 bis 25; p = 0,444). Die Patienten mit M1-

Tabelle 9: Rekanalisation nach kombinierter thrombolytischer Therapie

Patient	Alter, Geschlecht	Lokali- sation	Δt SyOn → ThOn	TIMI-Fluß		NIHSS	
				vor Th	nach Th	vor Th	nach Th
Gruppe mit Rekanalisation							
1	61, w	M1, L	120	0	3	18	2
2	66, m	M1, R	135	0	2	24	10
3	75, m	M1, L	165	0	3	22	14
4	74, w	M1, L	120	0	3	10	0
5	79, w	M1, L	180	0	3	15	2
6	44, m	M1, L	120	1	3	18	0
7	50, m	M1, R	90	1	3	19	1
8	45, w	M1, L	150	1	2	13	3
9	47, w	M2, L	180	0	3	15	0
10	64, w	M2, R	105	0	3	14	0
11	73, w	M2, L	180	0	3	6	2
12	78, w	M2, R	120	0	3	16	1
13	70, m	M2, L	150	1	3	14	13
14	64, w	M2, R	180	1	3	3	0
Gruppe ohne Rekanalisation							
15	80, m	M1, L	120	0	1	22	20
16	80, w	M1, R	135	0	0	17	42
17	80, w	M1, L	120	0	0	25	16
18	62, m	M1, R	150	1	1	14	12
19	51, m	M1, R	105	1	0	12	11

w = weiblich; m = männlich; M1 Mediahauptstamm; M2 Mediaast; Th Therapie; Δt SyOn → ThOn Zeitintervall zwischen Symptombeginn und Therapiebeginn

Verschuß wiesen erwartungsgemäß ein schwereres neurologisches Defizit auf als diejenigen mit M2-Verschlüssen (NIHSS bei M1-Verschuß im Median 18; Bereich 10 bis 25; bei M2-Verschuß im Median 14; Bereich 3 bis 16; $p = 0,046$). Nach Lyse hatten sich die Patienten der Rekanalisations-Gruppe gegenüber denen ohne Rekanalisation klinisch signifikant gebessert (NIHSS nach Lyse: Rekanalisations-Gruppe im Median 1,5; Bereich 0 bis 14; Gruppe ohne Rekanalisation im Median 16; Bereich 12 bis 25; $p = 0,002$). Diese Besserung war unabhängig davon, ob ein M1-Verschuß ($p = 0,023$) oder ein M2-Verschuß ($p = 0,027$) vorlag. In der Gruppe ohne Rekanalisation war im Vergleich zum NIHSS vor Lyse überhaupt keine Befundbesserung nach Lyse nachweisbar ($p = 0,498$). Die Abbildung 17 gibt anhand

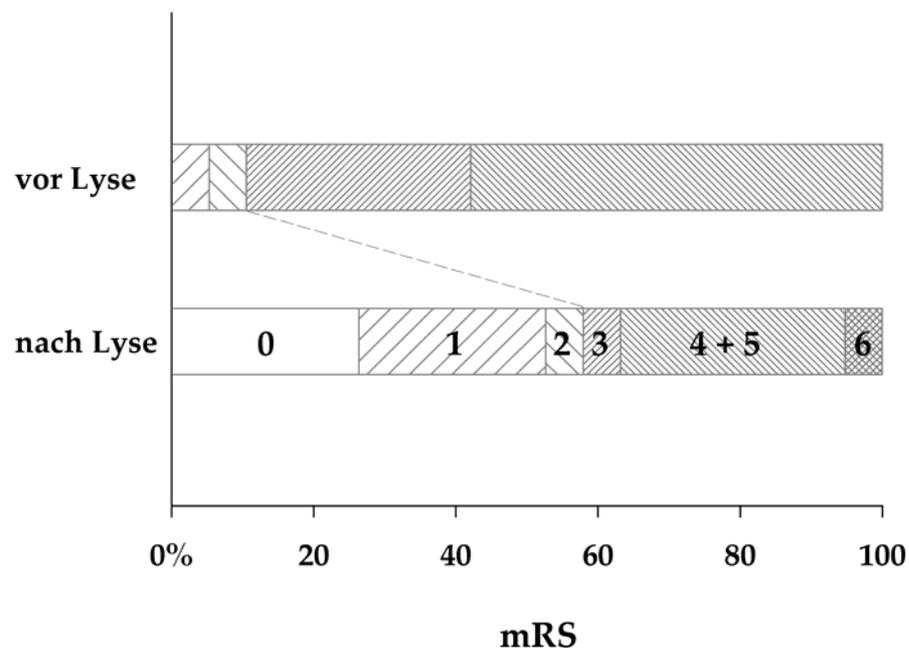


Abbildung 17: Verlauf des funktionellen Behinderungsgrades (mRS) bei akuter Ischämie im A. cerebri media-Stromgebiet vor und nach kombinierter thrombolytischer Therapie ($n = 19$). Das Histogramm zeigt die innerhalb einer Woche nach kombinierter thrombolytisch-antiaggregatorischer Therapie mit rtPA + Tirofiban eingetretene signifikante Verbesserung des neurologischen Behinderungsgrades im Vergleich zum Ausgangsbefund vor Therapie ($p = 0,007$). Weiß: mRS 0; breit rechtsschraffiert: mRS 1; breit linksschraffiert: mRS 2; fein rechtsschraffiert: mRS 3; fein linksschraffiert: mRS 4 und mRS 5; kariert mRS 6.

der modifizierten Rankin Skala einen Überblick über den im Vergleich zum Ausgangsbefund eine Woche nach kombinierter Lysetherapie bestehenden Behinderungsgrad der behandelten Patienten. Die signifikante Besserung des NIHSS am Tag nach Lysetherapie blieb in der Rekanalisations-Gruppe in Form einer meßbaren funktionellen Verbesserung erhalten, während Patienten ohne Rekanalisation die verlorenen Funktionen nicht wiedererlangen konnten (Rekanalisations-Gruppe: mRS im Median 1; Bereich 0 bis 4; Gruppe ohne Rekanalisation: Median 4; Bereich 3 bis 6; $p = 0,007$).

3.4.3 Akut-Monitoring mittels Thrombelastographie

Gegenüber der konventionellen Gerinnungsanalytik mit INR, aPTT, Fibrinogen und Thrombozytenzahl ermöglicht die als Vollblutsystem konzipierte Thrombelastographie (TEG) eine kombinierte Erfassung der plasmatischen Gerinnung, der Thrombozytenfunktion sowie der Fibrinolyse (Salooja und Perry, 2001). Die TEG wurde in den vierziger Jahren von Hartert entwickelt und zählt zu den viskoelastischen Methoden (Hartert, 1948). Grundprinzip der TEG ist die kontinuierliche Detektion der Gerinnselfestigkeit. Dieser funktionelle Parameter erlaubt es, wesentliche Abläufe der Hämostase, insbesondere die Gerinnungsaktivierung, die Gerinnselformung und die Fibrinolyse qualitativ und quantitativ zu beurteilen. Das für die folgenden Messungen eingesetzte ROTEG[®] Vollblut-Hämostase-System basiert auf der Rotationsthrombelastographie, einer verfeinerten und verbesserten Form der klassischen TEG ((Calatzis et al., 2003), siehe 2.2.5).

Die Meßergebnisse der nativen Thrombelastographie ohne und mit Tirofiban im Ansatz (NATEG bzw. NATEG + Tiro) für die Gerinnungszeit (CT, clotting time), die Gerinnselformungszeit (CFT, clot formation time) und die Gerinnselfestigkeit (MCF,

maximum clot firmness) bei Patienten mit akuten cerebralen Ischämien vor und unter Therapie sind in Tabelle 10 zusammengefaßt. Hinsichtlich dieser drei Parameter bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Normalpersonen und den Patienten vor Therapie (Daten nicht gezeigt). Der Vergleich zwischen NATEG

Tabelle 10: Thrombelastographie vor und unter Therapie

	CT [sec]	CFT [sec]	MCF [mm]
vor Therapie			
NATEG (n = 11)	719 (436 – 875)	263 (116 – 414)	55 (47 – 67)
NATEG + Tiro (n = 8)	760 (550 – 872)	869 (314 – 1588)	27 (23 – 32)
mit Rekanalisation unter Therapie			
NATEG (n = 6)	1153 (922 – 1317)	587 (453 – 761)	47 (41 – 54)
NATEG + Tiro (n = 4)	1017 (617 – 1305)	1454 (1207 – 1877)	25 (23 – 28)
ohne Rekanalisation unter Therapie			
NATEG (n = 5)	569 (331 – 589)	198 (118 – 250)	64 (54 – 69)
NATEG + Tiro (n = 2)	529 (492 – 567)	728 (606 – 850)	27 (26 – 28)

angegebenen sind Median (Bereich)

und NATEG + Tiro vor Therapie belegt, daß die Thrombozytenaggregation für die Initiierung der Gerinnungsbildung nicht relevant ist (CT bleibt gleich, $p = 0,633$). Tirofiban bewirkt *in vitro* durch die Ausschaltung der Fibrinogen-Plättchen Interaktion eine in der TEG meßbare zwei- bis vierfache Verlangsamung der Gerinnungsbildung (CFT verlängert, $p = 0,001$) mit Abflachung des α -Winkels und

eine signifikante Abnahme der Gerinnselfestigkeit (MCF $\geq 50\%$ reduziert, $p < 0,001$). Diese Befunde bleiben unter fortlaufender Therapie mit Tirofiban weiterhin nachweisbar (CT gleich, $p = 0,173$; CFT zwei- bis vierfach verlängert, $p = 0,028$; MCF $\geq 50\%$ reduziert, $p = 0,027$). Vergleicht man die NATEG Parameter vor Therapie mit denen von unter Therapie mit rtPA + Tirofiban rekanalisierten Patienten, so sind CT und CFT signifikant verlängert (jeweils $p < 0,001$) und die MCF ist reduziert ($p = 0,016$). Der Anteil der durch Fibrin erzeugten Gerinnselfestigkeit ist im NATEG + Tiro vor und unter Tirofiban-Therapie erwartungsgemäß gleich (MCF idem, $p = 0,283$). Die verlängerte CT (Trend, $p = 0,073$) und CFT ($p = 0,016$) weisen jedoch auf eine unter Therapie veränderte Dynamik der Gerinnselfestigkeit *in vivo* hin. Im Unterschied zu den Patienten mit Rekanalisation unter Therapie zeigt der Vergleich der NATEG Parameter vor Therapie mit denen von unter Therapie mit rtPA + Tirofiban nicht rekanalisierten Patienten eine unveränderte CFT und MCF ($p = 0,254$ bzw. $p = 0,310$) aber eine signifikante Verkürzung der CT ($p = 0,008$). Der Vergleich der NATEG Parameter zwischen Patienten mit und ohne Rekanalisation unter Tirofiban-Therapie ergibt, daß nicht-Rekanalisierter eine signifikant kürzere CT und CFT sowie eine vergrößerte MCF (für alle $p < 0,005$) aufweisen. Typische Originalableitungen dieser Befundkonstellation sind in der Abbildung 18 dargestellt. Die TEG, durchgeführt als NATEG, ist nicht prädiktiv für den Verlauf unter Therapie, kann jedoch einen mit fehlender Rekanalisation korrespondierenden hyperkoagulablen Zustand anzeigen. Im Gegensatz zur TEG, die interessante Einblicke in die akute hämostaseologische Situation bei der Therapie akuter neurovaskulärer Syndrome ermöglicht, ergaben die routinemäßig erhobenen Gerinnungsparameter (INR, aPTT, Fibrinogen und Thrombozytenzahl) bei allen Patienten zu den jeweiligen Meßzeitpunkten Normalbefunde. Diese ersten Ergebnisse zeigen das Potential der TEG als Point-of-care Methode zur Verbesserung des Therapie-Monitorings beim

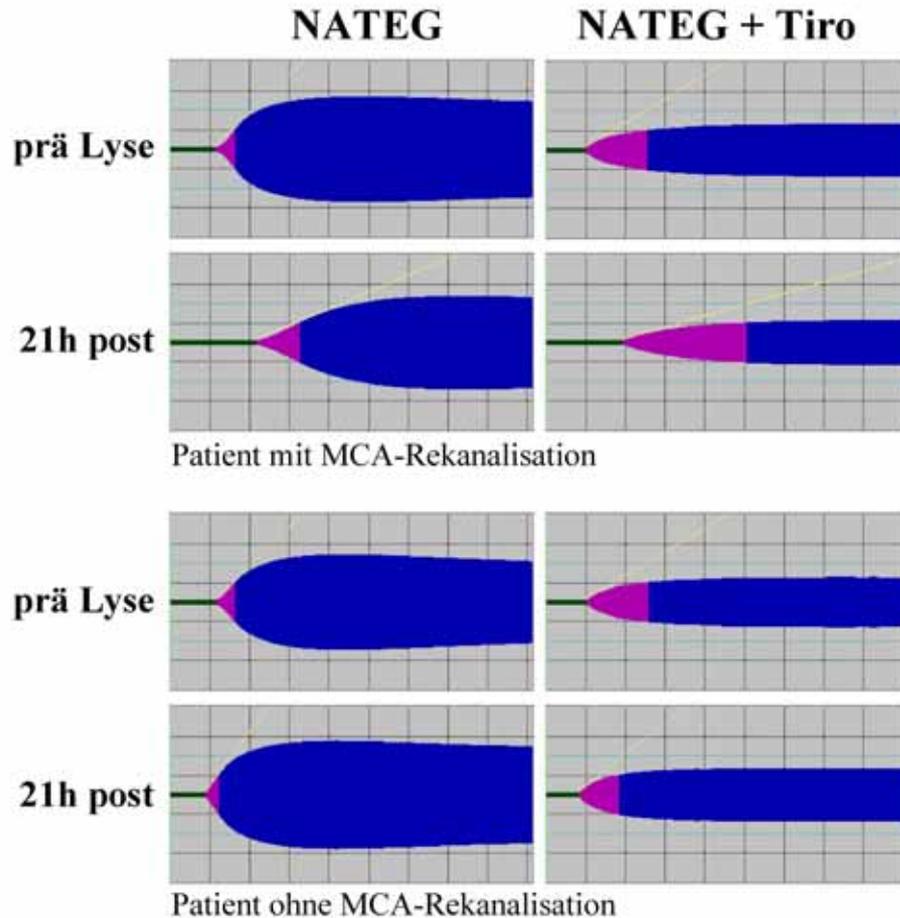


Abbildung 18: Thrombelastogramme (TEG) vor und 21 Stunden nach kombinierter thrombolytisch-antiaggregatorischer Therapie bei akuten Schlaganfallpatienten mit und ohne Rekanalisation. Bei jedem TEG gibt die Abszisse die seit Rekalzifizierung der Citratblutprobe verstrichene Zeit an (Abstand der vertikalen Gitternetzlinien: 10 Minuten), die Ordinate zeigt die erreichte Gerinnselfestigkeit an (Abstand der horizontalen Gitternetzlinien: 20 mm). Schwarze Linie: CT; grau bzw. pinkfarbige Fläche: CFT; gelb: α -Winkel (siehe 2.2.5).

akuten Schlaganfall. Perspektivisch kann die TEG mit Hilfe weiter modifizierter Aktivierungs- und Analyseprotokolle erstmals zur Entwicklung hämostaseologisch basierter individualisierter Therapiestrategien beitragen.

4 Diskussion

4.1 Anwendungssicherheit von GPIIb/IIIa-Antagonisten beim ischämischen Schlaganfall

Drei große randomisierte Untersuchungen hatten gezeigt, daß Tirofiban in Kombination mit ASS und Standard UFH das Risiko für ischämische Komplikationen bei Patienten mit instabiler Angina pectoris, nicht Q-Wellen Myokardinfarkt und bei Patienten mit perkutaner koronarer Intervention reduziert (The RESTORE Investigators, 1997; PRISM Study Investigators, 1998; PRISM-PLUS Study Investigators, 1998). In Dosisfindungsstudien inhibierte Tirofiban in der hier verwendeten Dosierung (0,4 µg/kg Körpergewicht/Minute für 30 Minuten, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion mit 0,1 µg/kg Körpergewicht/Minute) die *ex vivo* ADP-induzierte Plättchenaggregation um 86 % und verlängerte die Blutungszeit auf 10,5 Minuten (McClellan und Goa, 1998). Zudem hatte Peter et al. anhand vermehrter Fibrinogenbindung und Zunahme der Plättchenaggregation gezeigt, daß die GPIIb/IIIa-Antagonisten aller drei bekannten Strukturklassen *in vitro* potentiell intrinsische $\alpha_{IIb}\beta_3$ -Rezeptor-aktivierende Eigenschaften besitzen (Peter et al., 1998). Diese intrinsischen aktivierenden Eigenschaften sind, im Verhältnis zum Blockierungseffekt bei niedrigen Antagonisten-Konzentrationen am größten, so daß möglicherweise ein proaggregatorischer Zustand erzeugt wird. Auch wenn Nachfolgeuntersuchungen die Befunde von Peter nicht bestätigen konnten (Frelinger et al., 2001; Weber et al., 2002), verwendeten wir unter Berücksichtigung der inkompletten Blockade von MES bei niedrigen Tirofiban-Dosierungen (vgl. Abbildung 7) das Dosierungsschema gemäß PRISM-PLUS (PRISM-PLUS Study Investigators, 1998) und verzichteten auf eine Dosis-Eskalations-Studie. Die Anwendung von UFH beim akuten Schlaganfall ist weit verbreitet, obwohl keine gesicherten Daten zum Nutzen/Risiko-Verhältnis vorliegen und sich eine diesbezügliche Studie noch in der Randomisierungsphase befindet

(Chamorro, 2001). Wir setzten Tirofiban bis Ende 2001 in Verbindung mit aPTT gesteuertem UFH ein, weil im Tirofiban-Monotherapie-Arm der PRISM-Studie ein erhöhtes frühes Mortalitätsrisiko vermutet wurde (PRISM Study Investigators, 1998). Nachdem andere Studien zeigten, daß das Blutungsrisiko beim Einsatz von GPIIb/IIIa-Antagonisten streng mit der verwendeten UFH-Dosis korreliert (Antman et al., 1999) und wir einen von 69 Patienten (entsprechend 1,5%) 16 Stunden nach kombinierter rtPA + Tirofiban-Therapie mit symptomatischer cerebraler Blutung bei durchlaufender aPTT verloren hatten, wurde die UFH-Gabe seither stark eingeschränkt. Wir entschieden uns, von den verfügbaren GPIIb/IIIa-Antagonisten Tirofiban zu verwenden. Gegenüber dem Antikörperfragment Abciximab besitzt dieser nicht-peptidergische, niedermolekulare Inhibitor mehrere für den Einsatz bei akuten neurovaskulären Syndromen potentiell vorteilhafte Eigenschaften. So ist Tirofiban erstens gut steuerbar: dies wird belegt durch eine terminale Halbwertszeit von ca. zwei Stunden, einer innerhalb von drei Stunden normalisierten medianen Blutungszeit (Tcheng, 2000) und einer Normalisierung der ADP-induzierten Plättchenaggregation innerhalb von acht Stunden nach Beendigung der Tirofiban-Gabe (Kereiakes et al., 1996; Kereiakes et al., 1999). Zweitens sind antikörperbasierte Inhibitoren aufgrund ihres Fremdeiweißanteiles immunogen, während Tirofiban ohne Gefahr allergischer Reaktionen wiederholt gegeben werden kann (Tcheng, 2000). Drittens bindet Tirofiban ausschließlich an den $\alpha_{IIb}\beta_3$ -Rezeptor und zeigt keine Kreuzreaktivität mit anderen Integrinen, so daß die beobachteten Wirkungen von Tirofiban allein auf einer Blockade der Thrombozytenaggregation beruhen (McClellan und Goa, 1998).

Dies ist die erste Arbeit, die die Anwendungssicherheit eines intravenös gegebenen nicht-peptidergischen Plättchen GPIIb/IIIa-Antagonisten mit kurzer Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall evaluiert. Die Ergebnisse zeigen, daß das Risiko einer cerebralen Blutung durch die

Tirofiban-Gabe nicht signifikant erhöht wird (siehe Abschnitt 3.1.2). Cerebrale Hämorrhagien, insbesondere das parenchymatöse Hämatom, sind gefürchtete und konsequenzenreiche Komplikationsmöglichkeiten von Antikoagulation und aggressiver Lysetherapie. So mußten Schlaganfall-Studien, bei denen Streptokinase als Thrombolytikum eingesetzt wurde, aufgrund der im Vergleich zur Plazebo-Gruppe extrem hohen cerebralen Blutungsrate (21,6 vs. 2,9 %) vorzeitig abgebrochen werden (MAST-I Group, 1995). Von den hier untersuchten achtzehn Patienten mit progredientem ischämischem Schlaganfall entwickelte keiner eine symptomatische cerebrale Hämorrhagie und keiner der Patienten verstarb. Eine auf diesen Ergebnissen basierende Risikoabschätzung zeigt, daß eine symptomatische cerebrale Blutung unter Zugrundelegung einer Power von 85% mit einer Wahrscheinlichkeit von unter 10% auftritt (Junghans et al., 2001a). In der Zwischenzeit wurden in unserer Klinik bis zum 31.12.2002 insgesamt 171 Patienten mit Tirofiban behandelt, davon erhielten 69 Patienten eine kombinierte thrombolytisch-antiaggregatorische Therapie mit rtPA + Tirofiban. Keiner der bisher 102 Patienten, die Tirofiban in Monotherapie erhielten, erlitt eine symptomatische cerebrale Blutung. Eine bisher noch nicht publizierte, randomisierte und plazebokontrollierte Studie untersuchte das Blutungsrisiko einer Therapie mit Abciximab bei Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall innerhalb von sechs Stunden nach Symptombeginn (AbESTT; Abciximab in Emergent Stroke Treatment Trial). Dabei zeigte sich eine Blutungsrate von 3,5% in der Verumgruppe gegenüber 1% in der Plazebogruppe. Diese symptomatische Blutungsrate liegt damit in der Größenordnung des von uns vorhergesagten Bereiches von bis zu 10%. Unter Tirofiban traten asymptomatische hämorrhagische Infarkttransformationen (HI-Typen I, II und III) mit einer Häufigkeit von ca. 33% auf. Eine mit 38% nahezu identische HI-Rate wurde bei 13 im Rahmen einer kleinen Dosis-Eskalationsstudie mit Abciximab in kardiologischer Dosierung behandelten Patienten beobachtet (The Abciximab in Ischemic Stroke Investigators,

2000). Frühere Studien hatten beim ischämischen Hirninfarkt einen sehr variablen Zeitverlauf der HI mit natürlichen Blutungsraten von bis zu 41% beschrieben (Jaillard et al., 1999). Die HI-Rate bei cerebralen Ischämien kann unter GPIIb/IIIa-Antagonisten statistisch im untersuchten Patientengut aufgrund der relativ kleinen Patientenzahlen möglicherweise bis zum 2,5-fachen höher liegen (Junghans et al., 2001a). Neuerdings wird der asymptotischen HI, im Gegensatz zum intracerebralen Hämatom, sogar eine positive Indikatorfunktion für eine frühzeitige Rekanalisation, kleinere Infarkte und damit verbunden günstigeren klinischen Verläufen zugeschrieben (Molina et al., 2002).

In den vorliegenden randomisierten Studien konnte bei zahlreichen Patienten unter GPIIb/IIIa-Antagonisten-Gabe eine Abnahme der Thrombozytenzahlen beobachtet werden, die nicht mit Blutungskomplikationen assoziiert waren (Dasgupta et al., 2000). Ursache für diese Thrombozytopenien ist wahrscheinlich die Induktion eines potentiell allergenen Neoepitopes (LIBS) durch Konformationsänderungen des $\alpha_{IIb}\beta_3$ -Rezeptors nach Bindung eines GPIIb/IIIa-Antagonisten. Nach den bisherigen Daten treten Thrombozytopenien gegenüber den niedermolekularen Antagonisten unter Abciximab häufiger auf (Tcheng, 2000). Von den insgesamt 171 bis zum 31.12.2002 mit Tirofiban behandelten Patienten entwickelte nur einer eine Thrombozytopenie von unter 100.000/ μ l (vgl. 3.1.2), die sich innerhalb von drei Tagen nach Absetzen von Tirofiban spontan vollständig normalisierte. Die parallele Bestimmung der Plättchenzahlen in EDTA- und Citratblut schloß eine Pseudothrombozytopenie, wie sie unter GPIIb/IIIa-Antagonisten-Gabe beschrieben ist, aus (Stiegler et al., 1999). Zusammenfassend zeigen die vorliegenden Daten, daß die Anwendung von GPIIb/IIIa-Antagonisten bei akuten neurovaskulären Syndromen innerhalb eines breiten Zeitfensters nicht mit einer hohen cerebralen Blutungsrate assoziiert ist.

4.2 Eigenschaften von MES: Fest oder gasförmig?

Die in Abschnitt 3.2 dargestellte Untersuchung konnte erstmals zeigen, daß durch Infusion des nicht-peptidergischen Plättchen GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten Tirofiban mittels TCD meßbare cerebrale Mikroembolien *in vivo* quasi „abgeschaltet“ werden (Junghans und Siebler, 2003). Interessanterweise war dieser Effekt nur bei Tirofiban-Dosierungen zu beobachten, bei denen durch *ex vivo* Plättchenstudien eine klinisch ausreichende Inhibition der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation belegt ist (McClellan und Goa, 1998). Unabhängig vom jeweils wirksamen plättchenaktivierenden Stimulus wird die daraus resultierende Plättchenaggregation durch den GPIIb/IIIa-Rezeptor vermittelt. Dieser zur Integrinfamilie zählende Fibrinogenrezeptor wird ausschließlich auf Blutplättchen exprimiert und vernetzt nach seiner Aktivierung benachbarte Thrombozyten über Fibrinogenbrücken (Calvete, 1994, 1999). Die resultierende Plättchenaggregation wird durch selektive GPIIb/IIIa-Antagonisten effizient inhibiert („Plättchen-Anästhesie“) (Topol et al., 1999). Unter voller körperrgewichtsadaptierter Tirofiban-Dosierung kam es reproduzierbar zu einer reversiblen Blockade der MES, d.h. die Mikroembolien konnten regelrecht an- und abgeschaltet werden (Abbildung 6). Bei reduzierter Tirofiban-Dosis war hingegen nur eine inkomplette Blockade der MES zu beobachten (Abbildung 7). Diese Befunde entsprechen dem pharmokodynamischen Profil eines kompetitiven, kurzwirksamen Rezeptorantagonisten. Die Tatsache, daß nach Beendigung der Tirofiban-Gabe die MES-Rate bei einigen Patienten nicht bis zur initialen Rate wieder anstieg, steht in Übereinstimmung mit früheren Beobachtungen, denzufolge die MES-Rate bei Patienten mit Karotis-Stenosen nicht konstant ist, sondern über die Zeit spontan abnimmt (Sliwka et al., 1997). Der hier erstmals erbrachte Nachweis, daß cerebrale Mikroembolien beim individuellen Patienten reversibel durch einen selektiven Plättchen Fibrinogenrezeptor-Antagonisten blockiert werden können, gelang nur

aufgrund des für Plättchenaggregationshemmer ungewöhnlichen pharmakodynamischen Profils von Tirofiban. Durch den Verzicht auf einen plazebokontrollierten Studienarm erlauben die Daten allerdings keine Aussage darüber, in welchem Ausmaß Tirofiban das relative bzw. absolute Risiko für asymptotische cerebrale Mikroembolisationen zu einem gegebenen Meßzeitpunkt in der untersuchten Population beeinflusst.

Aufgrund seiner Rezeptorspezifität hat Tirofiban keinen Einfluß auf die mögliche Embolisation atherosklerotischer Lipide oder anderer Bestandteile der extrazellulären Matrix, so daß bei unseren Patienten diese Faktoren nicht zu den gemessenen Mikroembolien beitragen. Tirofiban konnte bei einer Patientin mit Herzklappenersatz die dort meßbaren MES nicht supprimieren. Dies steht in Übereinstimmung mit zahlreichen früheren Untersuchungen, die bei Patienten mit Herzklappenersatz einen gasförmigen Charakter dieser MES belegen konnten (Georgiadis et al., 1994; Kaps et al., 1997; Telman et al., 2002). Dennoch ist es in der individuellen klinischen Situation häufig nicht leicht, feste von gasförmigen MES zu unterscheiden. Insofern sind kurzwirksame GPIIb/IIIa-Antagonisten interessante Kandidaten, um die derzeit verfügbaren Protokolle zu verbessern, die zur Differenzierung fester und gasförmigen Embolien verwendet werden (Georgiadis et al., 1994; Droste et al., 1997; Smith et al., 1998; Russell und Brucher, 2002). Zusammengefasst zeigen diese Ergebnisse zweierlei: *erstens* bestehen die bei Patienten mit arterio-arterieller Emboliequelle mittels transcranieller Dopplersonographie meßbaren Signale korpuskulären Embolien aus Plättchen-Fibrinogen Einheiten und *zweitens* ist Tirofiban in der eingesetzten Dosierung *in vivo* meßbar wirksam. Damit werden frühere Befunde wesentlich erweitert, die den Einfluß anderer Plättchenantagonisten auf die cerebrale Embolisationsrate untersucht hatten (Sturzenegger et al., 1995; Droste et al., 1996; Goertler et al., 1999).

4.3 Pathogenetische Relevanz aktivierter Thrombozyten bei akuten neurovaskulären Syndromen

Trotz Einnahme von oralen Plättchenaggregationshemmern sind bei einer beträchtlichen Anzahl von Patienten mit Gefäßprozessen der A. carotis im Spontanverlauf, aber auch früh postoperativ nach Thrombendarterektomie einer Karotisstenose, cerebrale Mikroembolien detektierbar. Häufig ist dabei der Nachweis von MES mit klinisch faßbaren ischämischen Symptomen assoziiert (Levi et al., 1997; Kaposzta et al., 2002). In diesen Fällen ist die jeweilige antithrombozytäre Medikation entweder nicht ausreichend oder nicht effektiv. Prinzipiell blockieren ASS oder Thienopyridine die Aggregation von Plättchen, die nicht über Thromboxan oder ADP aktiviert werden, nur unvollständig (Vorchheimer et al., 1999). Kürzlich konnte zudem gezeigt werden, daß der Induktion der makrozytären Tissue Faktor-Expression an Orten der Plaque-Inflammation eine wesentliche Rolle in der Destabilisierung von Stenosen der A. carotis zukommt (Jander et al., 2001). Durch Bindung an den Faktor VIIa aktiviert der Tissue Faktor direkt die plasmatische Gerinnung und damit die Generierung von Thrombin – einem starken Plättchenaktivator – und stellt so ein Bindeglied dar zwischen Entzündung der atherosklerotischen Plaque und arteriellen Thrombembolien (Monroe et al., 2002). Die klinische Relevanz dieser Befunde wird durch die Beobachtungen von Goertler et al. illustriert, der zeigen konnte, daß die Gabe von ASS nur mit partiell reduzierten MES-Raten verbunden ist (Goertler et al., 1999). Da die Fähigkeit der Blutplättchen über den Thromboxan-Weg zu aggregieren bereits durch einmalige Gabe von ASS nahezu vollständig und für mehrere Tage blockiert wird, kann eine eventuelle Reversibilität der durch ASS bewirkten Inhibition der MES methodisch bedingt nicht verlässlich untersucht werden. Im Gegensatz zu ASS supprimierte der selektive Plättchen GPIIb/IIIa-Antagonist Tirofiban unabhängig von der jeweiligen Vorbehandlung (ASS,

Clopidogrel, UFH) die MES in allen hier untersuchten Fällen vollständig (Tabelle 3, Abbildung 6). S-Nitrosoglutathion, ein NO-Donator mit relativer Plättchenspezifität, kann die Embolisation nach Thrombendarterektomie und vom symptomatischen Karotisplaque ebenfalls vermindern (Molloy et al., 1998; Kaposzta et al., 2002). Anders als S-Nitrosoglutathion, das auch monozytäre und endotheliale Funktionen modifiziert, bewirkt der selektive GPIIb/IIIa-Antagonist Tirofiban eine sehr effiziente Inhibition der Thrombozytenaggregation unabhängig vom plättchenaktivierenden Mechanismus. Bei Patienten mit Karotis-Stenosen ist die Persistenz von mikroembolischen Signalen ein unabhängiger Prädiktor des zukünftigen TIA- und Schlaganfall-Risikos (Molloy und Markus, 1999). Unter diesem Aspekt betrachtet, können GPIIb/IIIa-Antagonisten wie Tirofiban das ischämische Risiko bei Patienten mit instabilen Karotis-Stenosen potentiell überbrücken. Im Vergleich zu den verfügbaren oralen Plättchenaggregationshemmern sind die hocheffizienten, kurzwirksamen GPIIb/IIIa-Antagonisten bedeutend besser steuerbar: nach Absetzen kommt es innerhalb von ≈ 3 Stunden zur Normalisierung der Blutungszeit (McClellan und Goa, 1998). Dies ist besonders dann bei kritisch kranken Patienten von Bedeutung, wenn umgehend eine chirurgische Behandlung, wie zum Beispiel eine Kraniotomie oder eine Karotis-TEA, erforderlich ist. Bis heute wird Heparin bei Patienten mit symptomatischen Karotis-Stenosen breit eingesetzt. Interessanterweise waren die MES-Raten bei Patienten, die Heparin erhielten, im iTCD tendenziell höher als bei denen, die orale Plättchenaggregationshemmer nahmen (Tabelle 3). Beim TCD-II wurde dieser Unterschied signifikant (Abbildung 6). Diese Beobachtungen weisen darauf hin, daß antithrombozytäre Therapiestrategien bei symptomatischen Karotis-Stenosen einer bloßen Antikoagulation überlegen sind. In ausgewählten, gut charakterisierbaren Fällen trifft dies wahrscheinlich auch für andere extra- und intracranielle makroangiopathische Gefäßprozesse zu. Konzeptionell können GPIIb/IIIa-Antagonisten zukünftig demnach eingesetzt werden, um eine

Emboliequelle rasch zu passivieren und den Patienten bis zum Wirkeintritt oraler Plättchenaggregationshemmer zu schützen. Hinsichtlich der Anwendungssicherheit von GPIIb/IIIa-Antagonisten zeigen die dazu verfügbaren Daten, daß diese Substanzklasse bei akuten neurovaskulären Syndromen nicht mit einer hohen cerebralen Blutungsrate verbunden ist (The Abciximab in Ischemic Stroke Investigators, 2000; Junghans et al., 2001a). Dies gilt unter Berücksichtigung der hier vorgelegten Daten für ein sehr breites therapeutisches Zeitfenster von bis zu fünf Tagen nach initialem Symptombeginn (Junghans und Siebler, 2003). Keiner der Patienten, die in dieser Arbeit Tirofiban nach einer Karotis-TEA erhielten, entwickelten lokale Blutungskomplikationen. In diesem Zusammenhang ist die Beobachtung von Koster interessant, daß der Einsatz von Tirofiban sogar während koronarer Revaskularisationen mit extrakorporaler Zirkulation mit einer hohen Anwendungssicherheit verbunden ist (Koster et al., 2001).

Beim akuten Koronarsyndrom verbessern GPIIb/IIIa-Antagonisten den klinischen Verlauf wahrscheinlich durch die erhebliche Verminderung mikrovaskulärer Verschlüsse und daraus resultierender Verkleinerung der sog. „minor myocardial injury“ (Topol und Yadav, 2000). Zudem wird bei der instabilen Angina pectoris durch einen erhöhten Spiegel des von aktivierten Blutplättchen freigesetzten löslichen CD40 Liganden eine Subgruppe besonders ischämiegefährdeter Patienten definiert, die mit hoher Wahrscheinlichkeit von der Therapie mit einem GPIIb/IIIa-Antagonisten profitiert (Heeschen et al., 2003). In mehreren Tiermodellen der fokalen cerebralen Ischämie konnte gezeigt werden, daß GPIIb/IIIa-Antagonisten die Infarktgröße durch Reduktion der cerebralen mikrovaskulären Thrombose beträchtlich reduzieren (Choudhri et al., 1998; Abumiya et al., 2000; Kawano et al., 2000). Hypoperfusion und Embolisation bilden pathophysiologisch häufig eine Einheit, deren Charakteristika sich gegenseitig verstärken: durch arterio-arterielle Embolien verursachte mikrovaskuläre Verschlüsse führen zur Hypoperfusion mit

verminderter Clearance dieser Emboli (Caplan und Hennerici, 1998). Im Ergebnis resultiert eine fortgesetzte Mikrothrombose durch die anhaltende Akkumulation von Fibrinogen und Plättchen und damit eine Zunahme der ischämischen Hirnschädigung. In Übereinstimmung damit konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, daß die selektive Blockade von Plättchen GPIIb/IIIa-Rezeptoren kernspintomographisch definiertes kritisch ischämisches Hirngewebe potentiell vor der endgültigen Infarzierung schützt (siehe Abschnitt 3.3). Alle für diese Untersuchung rekrutierten Patienten wiesen vor Therapiebeginn eine ausgeprägte Diskrepanz zwischen Größe des perfusionsgestörten Areal und Größe des bereits eingetretenen Hirninfarktes als Maß für die kernspintomographisch faßbare Penumbra auf. Die signifikant kleineren Hirninfarkte in der Tirofiban-Gruppe weisen auf eine gegenüber der Kontroll-Gruppe raschere Wiederherstellung einer ausreichenden Perfusion hin (Junghans et al., 2002). Da sich die Patienten nicht im Makrogefäßstatus unterschieden (vgl. Tabelle 6), ist der Tirofiban-Schutzeffekt in diesem Patientenkollektiv wahrscheinlich im wesentlichen auf eine Verbesserung der Mikrozirkulation mit Verminderung der mikrovaskulären Thrombose zurückzuführen. In dieser Studie zeigten die Patienten der Tirofiban-Gruppe gegenüber den Kontrollen sogar einen deutlichen Trend zum besseren klinischen Outcome (siehe 3.3.1). Dieser günstige Effekt auf den klinischen Verlauf war auch bei Patienten mit progredientem ischämischem Hirninfarkt nachweisbar, die Tirofiban erhielten (3.1.2). Die Initiation der Tirofiban-Gabe basierte dabei auf der Hypothese, daß die eingetretene sekundäre neurologische Verschlechterung – zum Teil – durch fortgesetzte thrombozytenvermittelte Mikrozirkulationsstörungen bedingt war und wurde nicht durch ein striktes Zeitfenster im Verhältnis zum initialen Symptombeginn limitiert. Innerhalb der ersten Woche nach Symptombeginn verbesserte sich der ESS in der Tirofiban-Gruppe nach initialer sekundärer Verschlechterung signifikant. Obwohl die angepaßte Kontrollgruppe eine bessere natürlich Prognose aufwies, war der klinische Endpunkt in beiden

Gruppen gleich. Dies ist ein Hinweis darauf, daß die Gabe von Tirofiban bei diesen Patienten mit keiner klinisch meßbaren zusätzlichen Gefahr verbunden war. Dieses Konzept wird durch die bis jetzt vorliegenden Ergebnisse von AbESTT bestätigt, bei der in der Verum-Gruppe unter Abciximab, gemessen nach drei Monaten, ebenfalls ein Trend für einen geringeren Behinderungsgrad nachweisbar war ($p=0,087$). Insofern zeichnet sich mit dem Einsatz von GPIIb/IIIa-Antagonisten ein gegenüber der rtPA-Lyse erweitertes therapeutisches Zeitfenster und neue Therapiemöglichkeiten für bisher unbehandelbare Schlaganfallpathologien ab.

Das Konzept der kombinierten thrombolytisch-antiaggregatorischen Therapie mit rtPA und Tirofiban wurde weltweit erstmalig von uns bei Patienten mit lebensbedrohlichen Basilaristhrombosen eingesetzt (Junghans et al., 2001b). Faßbender et al. hatte zuvor bei mit rtPA lysierten Schlaganfallpatienten eine beträchtliche Aktivierung der Gerinnungskaskade mit Anstieg prokoagulatorischer Marker nachgewiesen (Faßbender et al., 1999). Dieser Befund demonstrierte, daß die fibrinolytische Therapie, ähnlich wie beim Myokardinfarkt gezeigt (Scharfstein et al., 1996), zur Gerinnungsaktivierung und damit zur vermehrten Thrombinbildung führt. Da die Heparinbindungsstellen auf Thrombin maskiert sind, wenn Thrombin an Fibrin oder an lösliche Fibrinspaltprodukte gebunden ist (Weitz et al., 1998), konnte die aPTT-gesteuerte UFH-Gabe im Fall 1 (3.4.1.1, Tabelle 7) die Reokklusion der A. basilaris nicht verhindern. Da Thrombin darüberhinaus der stärkste bekannte Plättchenaktivator ist (Siess, 1989), führte die rtPA-Gabe wahrscheinlich nicht nur zur vermehrten Fibrinbildung, sondern trug außerdem maßgeblich zur Inkorporation aktivierter Plättchen in den wachsenden Thrombus bei. Unabhängig vom stimulierenden Ereignis vernetzt der aktivierte Plättchen $\alpha_{IIb}\beta_3$ -Rezeptor benachbarte Blutplättchen über Fibrinogenbrücken und besitzt damit eine Schlüsselrolle für die Thrombozytenaggregation. Im vorliegenden Fall 1 war mit großer Wahrscheinlichkeit ein plättchenreicher, rtPA-resistenter

Thrombus die Ursache dafür, daß einerseits trotz lokaler Lyse keine Rekanalisation gelang, andererseits die Gabe von Tirofiban eine vollständige Reperfusion erzielte. Diese Interpretation des klinischen Verlaufes wird durch die unabhängige Beobachtung des Falles einer jungen Frau gestützt, bei der die Gabe von Abciximab eine Reokklusion der nach lokaler Lyse mit Urokinase nur unvollständig wiedereröffneten A. basilaris verhinderte (Kuker et al., 2000). Demgegenüber konnte im Fall 1 die selektive GPIIb/IIIa-Rezeptor Blockade sogar eine vollständige Rekanalisation erreichen, obwohl unter thrombolytischer Therapie keine stabile Reperfusion eintrat und sich der Patient klinisch progredient verschlechterte. Als optimales Management der akuten Basilaristhrombose gilt gegenwärtig die intraarterielle Angiographie zur Diagnosestellung mit anschließender intraarterieller Fibrinolyse (Brandt et al., 1996). Wesentlicher Nachteil ist, daß diese komplexe Strategie nur in einigen wenigen spezialisierten Zentren durchgeführt werden kann. Darüberhinaus kann die Prozedur bei schwierigen Sondierungsverhältnissen oder unruhigen Patienten sehr zeitintensiv sein, mit der Folge einer verzögerten Initiierung der thrombolytischen Therapie. Für die systemische Lysetherapie im vertebrobasilären Stromkreislauf liegen nur wenige Daten vor (Huemer et al., 1995; Grond et al., 1998), insbesondere bei Fällen mit gesicherter Basilaristhrombose (Henze et al., 1987; Wildemann et al., 1990). Systematische Untersuchungen zum optimalen Dosisbereich des Thrombolytikums in diesen Situationen fehlen. Bei der Behandlung des akuten Myokardinfarktes konnten mittels kombinierter systemischer thrombolytisch-antiaggregatorischer Therapie (rtPA und GPIIb/IIIa-Antagonist) Reperfusionsraten erzielt werden, die denen einer perkutanen transluminalen Koronarangioplastie ebenbürtig und damit deutlich besser waren, als bei konventioneller rtPA-Lyse. Als Besonderheit dieses Therapiekonzeptes gegenüber der konventionellen Lyse wird die höhere Effizienz mit deutlich reduzierten Thrombolytika-Dosen erreicht (Antman et al., 1999; Topol, 2001). Im Einklang mit den Dosisfindungsdaten der TIMI 14-Studie (Antman et al.,

1999) wurde bei drei Patienten eine Gesamtdosis von 20 mg rtPA (singulärer Bolus; Fälle 2, 4, 5) bzw. bei einem Patienten eine Gesamtdosis von 50 mg (10 mg Bolus, 40 mg über 60 Minuten; Fall 3; Tabelle 7) eingesetzt. In allen vier kombiniert systemisch thrombolytisch-antiaggregatorisch mit reduzierter rtPA-Dosis und Tirofiban behandelten Fällen trat eine vollständige Rekanalisation der A. basilaris ein. Keiner der Patienten verstarb, alle hatten eine gute klinische Erholung und wurden funktionell unabhängig ($mRS \leq 2$, Tabelle 7). Bei allen bis auf einen Patienten (Fall 2) waren im Kontroll-CCT bzw. -MRT ischämische Läsionen im hinteren Stromgebiet nachweisbar. In den vor der Behandlung angefertigten DWI-Sequenzen zeigte sich bei einem Patienten korrespondierend zur Hemiplegie links eine rechtspontine frische ischämische Läsion. Die Kontroll-Bildgebung am nächsten Tag wies als Hinweis auf eine rasche Rekanalisation in den diffusionsgewichteten Sequenzen eine vollständige Rückbildung dieser Läsion ohne Residuen im T2-Bild nach (Fall 4; Abbildungen KL-4 und KL-5). Bei keinem der fünf kombiniert lysierten Patienten traten Blutungskomplikationen auf. Insgesamt kann damit auch bei akuten Ischämien im hinteren Stromgebiet die Diagnosestellung und Therapiekontrolle nicht-invasiv mittels multimodalem MRT durchgeführt werden. Die kombinierte systemische Thrombolyse bei Basilaristhrombose ist effizient, die Reduktion der Thrombolytika-Dosis vermindert das Risiko für rtPA-induzierte Blutungskomplikationen und möglicherweise sogar das Ausmaß der rtPA-induzierten Gerinnungsaktivierung. Darüberhinaus reduziert der GPIIb/IIIa-Antagonist die im Rahmen der Ischämie auftretende und durch rtPA potentiell verstärkte mikrovaskuläre Thrombose (Junghans et al., 2002).

Die kombinierte thrombolytisch-antiaggregatorische Therapie mit reduzierter rtPA-Dosis und simultaner Gabe eines selektiven GPIIb/IIIa-Antagonisten stellt wie hier gezeigt in der Behandlung der im Spontanverlauf mit einer über 90%igen und bei optimaler Versorgung mit einer 65%igen Letalität vergesellschafteten akuten

Basilaristhrombose (Eckert et al., 2002b) eine effiziente Alternative zur lokalen Lyse dar. Dagegen ist für akute cerebrale Ischämien im vorderen Stromgebiet die systemische rtPA-Lyse in einer Dosierung von 0,9 mg/kg Körpergewicht etabliert (Broderick und Hacke, 2002b). Im Vergleich zu Placebo ist rtPA klinisch effizient, es muß jedoch innerhalb der ersten drei Stunden nach Symptombeginn gegeben werden. Die breite Anwendung von rtPA beim akuten ischämischen Schlaganfall wird durch das erhöhte Risiko für intracerebrale Blutungen limitiert, so daß die therapeutische Effizienz mit zunehmendem Intervall zwischen Symptombeginn und Behandlungsbeginn deutlich abnimmt. Nach primär erfolgreicher rtPA-Lyse mit Rückbildung von Diffusionsläsionen kommt es in über 50% der Patienten zu einem sekundären Läsionswachstum (Kidwell et al., 2002), bei etwa einem Drittel der primär erfolgreich rekanalisierten akuten Mediaverschlüsse treten zudem frühe Re-Verschlüsse mit assoziierter sekundärer neurologischer Verschlechterung auf (Alexandrov und Grotta, 2002). Diese ungünstigen mit rtPA assoziierten Effekte sind wahrscheinlich u.a. auf die rtPA-induzierte Aktivierung der zellulären und plasmatischen Gerinnung mit Störung der Makro- und Mikrozirkulation zurückzuführen (Fassbender et al., 1999). Zudem steigt das Risiko für intracerebrale Blutungen mit zunehmender rtPA-Dosis an (Brott et al., 1992; Haley et al., 1992). Die hier durchgeführte retrospektive *post hoc* Analyse bei innerhalb von drei Stunden nach Symptombeginn behandelten Patienten (3.4.2), zeigte für die Kombination reduzierter rtPA-Dosen mit Tirofiban im Vergleich zur Standard rtPA-Lyse (0,9 mg rtPA/kg Körpergewicht) ein akzeptables Sicherheitsprofil mit tendenziell verringerten Blutungsraten und einem sich bereits bei der relativ niedrigen Patientenzahl abzeichnenden Trend zur besseren klinischen Wirksamkeit. Hinsichtlich der erzielbaren Rekanalisationsraten ist die kombinierte thrombolytisch-antiaggregatorische Therapie in Analogie zu Ergebnissen in der Kardiologie der konventionellen systemischen und sogar der intraarteriellen Lyse überlegen. So wiesen nach rtPA + Tirofiban-Behandlung 75% der Patienten einen

TIMI-Fluß \geq II auf. Die entsprechenden Rekanalisationsraten nach intraarterieller Lyse liegen zwischen 44% (Urokinase, (Lee et al., 2002)) und 66% (Prourokinase, (Furlan et al., 1999)), nach systemischer rtPA-Lyse bei nur 32% (Röther et al., 2002). Bei zusätzlicher Gabe des GPIIb/IIIa-Antagonisten Abciximab erhöhte sich die intraarteriell erzielbare Rekanalisationsrate auf 90% (Lee et al., 2002). Interessanterweise zeigte sich in der letztgenannten Studie bei um 50% reduzierter Thrombolytika-Dosis ebenso wie in unserer Untersuchung in der kombiniert thrombolysierten Gruppe ein Trend zur besseren klinischen Erholung. Ein großer Vorteil der nicht-invasiven Strategie gegenüber der intraarteriellen Lyse ist die mindestens 1½ Stunden kürzere Latenz zwischen Symptom- und Therapiebeginn (i.v. rtPA + Tirofiban: im Median 135 Minuten; i.a. Urokinase + Abciximab: im Median 240 Minuten (Lee et al., 2002); PROACT II: im Median > 5 Stunden (Furlan et al., 1999)). Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, daß die systemische kombinierte thrombolytisch-antiaggregatorische Therapie mit rtPA + Tirofiban beim akuten Mediainfarkt eine sichere und effiziente Alternative zur gegenwärtig zugelassenen rtPA-Monotherapie ist. Verschiedene Untersuchungen belegen, daß bei akuten Gefäßverschlüssen im vorderen und hinteren Stromkreislauf der möglichst frühzeitige Therapiebeginn den wesentlichsten Faktor für eine erfolgreiche Intervention darstellt (Broderick und Hacke, 2002b; Eckert et al., 2002b; Schellinger et al., 2003). Die kombinierte systemische Therapie verbindet einen sehr raschen Therapiebeginn mit hohen Rekanalisationsraten, so daß sich mit diesem Konzept eine interessante Alternative in der Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalles anbietet. Diese kombinierte Therapie wird neuerdings auch von den interventionellen Radiologen verfolgt, um die Rekanalisationsrate bei lokaler Lysetherapie zu verbessern (Eckert et al., 2002a). Ob es vorteilhaft ist, nach kombinierter intraarterieller Lyse verbleibende intracranielle Stenosen in gleicher Sitzung interventionell mittels Dilatation und ggf. Stent-Implantation zu behandeln, oder ob damit in der Akutphase zu hohe Risiken verbunden sind, kann zur Zeit

nicht entschieden werden. Auch nach systemischer Lyse, z.B. im subakuten Stadium oder bei fehlender klinischer Besserung, besteht prinzipiell die Möglichkeit, eine rasche Indikation zur elektiven interventionellen Therapie zu stellen. Eine Reihe von Patienten kann so unter Monitoring-Bedingungen auf der Stroke Unit mit einer schnellen und effizienten Therapie unter Vermeidung eines invasiven Eingriffes versorgt werden. Dabei könnte zukünftig die Thrombelastographie (TEG) helfen, die hämostaseologischen Besonderheiten bei akuten Schlaganfallpatienten am Bett zu evaluieren und Therapieeffekte besser zu erkennen. Ob diese Methode geeignet ist, beim ischämischen Schlaganfall eine ähnliche therapeutisch relevante Bedeutung wie in der differentialdiagnostischen Einordnung perioperativer Blutungskomplikationen zu erlangen (Calatzis et al., 2000), muß zukünftig evaluiert werden. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen jedoch, daß die TEG, im Gegensatz zum Routinelabor, einen unter Therapie beim akuten Schlaganfall auftretenden hyperkoagulablen Zustand erfassen kann.

5 Zusammenfassung

Der Schlaganfall stellt die dritthäufigste Erkrankung mit Todesfolge dar und ist Hauptursache langzeitiger Behinderungen. Pathophysiologisch besitzen arterio-arterielle Embolien die größte ätiopathogenetische Relevanz für den ischämischen Hirninfarkt. Die schnelle Revaskularisation mittels systemischer oder lokaler Fibrinolyse zeigt zwar eine protektive Wirkung auf die Läsionsentwicklung, sie wird jedoch durch erhebliche Nebenwirkungen, insbesondere cerebrale Blutungen, limitiert. Darüberhinaus berücksichtigen die aktuell eingesetzten Behandlungsstrategien die pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen Thrombolysen und Thrombenbildung nur unzureichend. In der vorliegenden Schrift werden eigene klinische Studien zur Bedeutung der Thrombozyten in der Akutphase des Schlaganfalles und ein neuer Ansatz in der Akuttherapie vorgestellt. Die Entwicklung neuartiger Plättchen Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten ermöglicht heute eine spezifische Thrombozytenfunktionshemmung. Mit dem nicht-peptidergischen Rezeptorantagonisten Tirofiban liegt ein sehr gut steuerbarer, selektiver Plättchenaggregationshemmer vor. Cerebrale Mikroembolien können damit komplett und reversibel gehemmt werden. In der Kombination mit niedrigdosierten Thrombolytika zeigt sich eine sehr gute Rekanalisationsrate bei embolischen cerebralen Gefäßverschlüssen, ohne daß eine erhöhte Blutungsrate in Kauf genommen werden muß. Rotationsthrombelastographische Messungen in der Akutphase lassen vermuten, daß möglicherweise bei „Non-Respondern“ eine individuelle Dosisanpassung zur Steuerung der Lyse notwendig wird. Zudem konnte gezeigt werden, daß die selektive Blockade thrombozytärer $\alpha_{IIb}\beta_3$ -Rezeptoren auch jenseits der hyperakuten Phase eine mögliche protektive Wirkung beim ischämischen Insult entfaltet. Anhand kernspintomographisch definierter Parameter ergab sich der Befund, daß die endgültige Hirninfarktgröße in der Behandlungsgruppe signifikant kleiner war als in der Placebogruppe. Diese

Beobachtung ist kompatibel mit der Hypothese, daß die (lokale) Aktivierung von Thrombozyten beim ischämischen Hirninfarkt zu Mikrozirkulationsstörungen und damit zu einem auch über Stunden bis Tage nach Insultbeginn anhaltenden Läsionswachstum führt. In Analogie zur kardiovaskulären experimentellen und klinischen Forschung stellt die kombinierte Anwendung niedrigdosierter Fibrinolytika mit Plättchen Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten ein insgesamt schlüssiges Konzept in der Behandlung thrombembolischer cerebraler Ischämien dar. Die bisherigen Daten sind Grundlage für randomisierte, kontrollierte klinische Studien, wie sie in Düsseldorf bereits begonnen wurden. Die Perspektiven lassen in den nächsten Jahren eine verbesserte Akutbehandlung von Insultpatienten erwarten, die im wesentlichen auf einer verbesserten Diagnostik mit der Möglichkeit zur raschen Stratifizierung und einem differenzierten Einsatz bereits entwickelter pharmakologischer Substanzen beruht.

6 Danksagung

Herrn Universitäts-Professor Dr. H.-P. Hartung danke ich sehr für seine kontinuierliche Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. M. Siebler, Leiter der zerebrovaskulären Unit an der Neurologischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität, für seine uneingeschränkte Unterstützung und Förderung bei der systematisierten Untersuchung akuter neurovaskulärer Syndrome. Ihm gelingt es, seine Mitarbeiter stets positiv zu motivieren und die menschliche Seite im Umgang miteinander nie aus dem Blick zu verlieren. Auf- und Ausbau sowie funktionelle Organisation der Düsseldorfer Stroke Unit als strukturelle Grundvoraussetzung der hier vorgestellten Untersuchungen sind maßgeblich an ihn gebunden.

Herrn Univ.-Prof. Dr. H.-J. Freund danke ich dafür, daß er meinen Wechsel von der Neurobiologie zur angewandten Schlaganfallforschung unterstützt hat und damit die Erarbeitung der hier vorgestellten Ergebnisse ermöglichte.

Ich danke den medizinisch-technischen Assistentinnen Frau C. Köring, Frau B. Cullmann und Frau C. Rogalla für die Unterstützung bei der Mikroembolie-Studie, Frau C. Köring darüberhinaus für die Pflege der Schlaganfall-Datenbank. Herrn Prof. Dr. R.J. Seitz, Herrn Prof. Dr. U. Mödder, Herrn Dr. A. Aulich und Herrn Dr. rer. nat. H.-J. Wittsack danke ich für die stets anregende Diskussion und Mithilfe bei den bildgebenden Verfahren, Herrn Prof. G. Fink und Frau Dr. A. Ritzl für die geblindeten MRT-Auswertungen. Herrn Dipl. phys. Stephan Theiss danke ich sehr herzlich für die vielen kritischen Diskussionen zur statistischen Analyse.

Mein allergrößter Dank gilt meiner Frau Astrid mit unseren Söhnen Malte und Hauke. Sie sind Motivation und Kraftquelle zugleich und haben mich auf meinem Weg immer uneingeschränkt unterstützt.

7 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
A.f.	Amaurosis fugax
AbESTT	Abciximab in Emergent Stroke Treatment Trial
ACA	A. cerebri anterior
ACC	A. carotis communis
ACI	A. carotis interna
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASS	Acetylsalicylsäure
BI	Barthel Index
CCT	craniale Computertomographie
CEA	Carotis Endarterektomie
CFT	Gerinnselformierungszeit (clot formation time)
CT	Gerinnungszeit (clotting time)
DSA	digitale Subtraktionsangiographie
DWI	diffusionsgewichtetes MRT
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
ESS	European Stroke Scale
GCS	Glasgow Coma Scale
GPIIb/IIIa	Glykoprotein IIb/IIIa
HI	hämorrhagische Infarkttransformation
i.v.	intravenös
M1	A. cerebri media Hauptstamm
M2	A. cerebri media Ast
MCA	A. cerebri media
MCF	maximale Gerinnselfestigkeit (maximum clot firmness)
MES	mikroembolische Signale

MR-A	MR-Angiographie
mRS	modifizierte Rankin Skala
MRT	Magnetresonanztomographie
NATEG	native Thrombelastographie
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
PCA	A. cerebri posterior
PWI	perfusionsgewichtetes MRT
ROTEG [®]	Rotationsthrombelastographie
rtPA	rekombinanter Gewebefibrinolyse-Aktivator
TCD	transkranielle Dopplersonographie
TEA	Thrombendarterektomie
TEG	Thrombelastographie
TIA	transitorisch ischämische Attacke
TIMI	Thrombolysis in myocardial infarction
TTP	time to peak
UFH	unfraktioniertes Heparin

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Cerebrales Blutungsrisiko: Charakteristika der Studienpatienten
Tabelle 2:	Inzidenz (n) der hämorrhagischen Infarkt-Transformation
Tabelle 3:	Mikroemboliestudie: Patientencharakteristika und TCD-Ergebnisse
Tabelle 4:	Daten zur Demographie und MRT-Bildgebung
Tabelle 5:	Basisdaten der Behandlungsgruppen
Tabelle 6:	Makrogefäßstatus zum Zeitpunkt der PWI- und T2-Bildgebung
Tabelle 7:	Befunde bei fünf Patienten mit akuter Basilaristhrombose
Tabelle 8:	Demographische Daten der Patientengruppen
Tabelle 9:	Rekanalisation nach kombinierter thrombolytischer Therapie
Tabelle 10:	Thrombelastographie vor und unter Therapie

9 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Exemplarische craniale Computer- und Kernspintomographien mit hämorrhagischer Infarkttransformation
- Abbildung 2:** Klinischer Befund im Verlauf
- Abbildung 3:** Zusammenhang zwischen hämorrhagischer Infarkttransformation (HI) und Schwere des neurologischen Defizites
- Abbildung 4:** Zusammenhang zwischen hämorrhagischer Infarkttransformation (HI), Alter des Infarktes am Ende der Tirofiban-Gabe und Dauer der Tirofiban-Gabe
- Abbildung 5:** Schematische Darstellung der Mikroemboliestudie
- Abbildung 6:** Mikroembolieraten (MES pro Stunde) der Gruppen A und B im iTCD, TCD-I und TCD-II
- Abbildung 7:** Reproduzierbare und dosisabhängige Effekte von Tirofiban auf MES
- Abbildung 8:** Lyse eines embolisierenden ACI-Thrombus unter Tirofiban
- Abbildung 9:** Rolle aktivierter Thrombozyten bei symptomatischer Basilarisstenose
- Abbildung 10:** Effekt von Tirofiban auf kritisch-ischämisches Hirngewebe
- Abbildung 11:** Akute Basilaristhrombose, digitale Subtraktionsangiographie vor Therapie
- Abbildung 12:** Akute Basilaristhrombose, digitale Subtraktionsangiographie nach Therapie
- Abbildung 13:** Akute Basilaristhrombose, transversale T2-gewichtete Kernspintomographie des Hirnstammes vor und Kontroll-CCT nach Therapie
- Abbildung 14:** Akute Basilaristhrombose, multimodale Kernspintomographie vor kombinierter thrombolytischer Therapie
- Abbildung 15:** Akute Basilaristhrombose, multimodale Kernspintomographie nach kombinierter thrombolytischer Therapie
- Abbildung 16:** Vergleich des funktionellen Behinderungsgrades (mRS) nach Therapiegruppen bei den überlebenden Patienten mit akuter Ischämie im A. cerebri media-Stromgebiet

Abbildung 17: Verlauf des funktionellen Behinderungsgrades (mRS) bei akuter Ischämie im A. cerebri media-Stromgebiet vor und nach kombinierter thrombolytischer Therapie

Abbildung 18: Thrombelastogramme (TEG) vor und 21 Stunden nach kombinierter thrombolytisch-antiaggregatorischer Therapie bei akuten Schlaganfallpatienten mit und ohne Rekanalisation

10 Literaturverzeichnis

- Abumiya T, Fitridge R, Mazur C, Copeland BR, Koziol JA, Tschopp JF, Pierschbacher MD und del Zoppo GJ (2000): Integrin alpha(IIb)beta(3) inhibitor preserves microvascular patency in experimental acute focal cerebral ischemia. *Stroke*. **31**: 1402-09; discussion 1409-10
- Adams HP, Jr., Adams RJ, Brott T, del Zoppo GJ, Furlan A, Goldstein LB, Grubb RL, Higashida R, Kidwell C, Kwiatkowski TG, Marler JR und Hademenos GJ (2003): Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke*. **34**: 1056-83.
- Alberio L, Safa O, Clemetson KJ, Esmon CT und Dale GL (2000): Surface expression and functional characterization of alpha-granule factor V in human platelets: effects of ionophore A23187, thrombin, collagen, and convulxin. *Blood*. **95**: 1694-702.
- Alexandrov AV und Grotta JC (2002): Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Neurology*. **59**: 862-7.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration (2002): Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. **324**: 71-86.
- Antman EM, Giugliano RP, Gibson CM, McCabe CH, Coussement P, Kleiman NS, Vahanian A, Adgey AA, Menown I, Rupprecht HJ, Van der Wieken R, Ducas J, Scherer J, Anderson K, Van de Werf F und Braunwald E (1999): Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 14 trial. The TIMI 14 Investigators. *Circulation*. **99**: 2720-32
- Archer CR und Horenstein S (1977): Basilar artery occlusion: clinical and radiological correlation. *Stroke*. **8**: 383-90
- Armitage P und Berry G (1994) *Statistical Methods in Medical Research*. Oxford, Blackwell Science Ltd.
- Astrup J, Symon L, Branstron NM und Lassen NA (1976) Thresholds of cerebral ischemia. In: *Microsurgery for Stroke*. Schmiedek P. Berlin, Springer: 16-21
- Astrup J, Siesjo BK und Symon L (1981): Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke*. **12**: 723-5.
- Babikian VL, Wijman CA, Hyde C, Cantelmo NL, Winter MR, Baker E und Pochay V (1997): Cerebral microembolism and early recurrent cerebral or retinal ischemic events. *Stroke*. **28**: 1314-8.
- Babikian VL, Feldmann E, Wechsler LR, Newell DW, Gomez CR, Bogdahn U, Caplan LR, Spencer MP, Tegeler C, Ringelstein EB und Alexandrov AV (2000): Transcranial Doppler ultrasonography: year 2000 update. *J Neuroimaging*. **10**: 101-15
- Baird AE und Warach S (1998): Magnetic resonance imaging of acute stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. **18**: 583-609.

- Baron JC (1999): Mapping the ischaemic penumbra with PET: implications for acute stroke treatment. *Cerebrovasc Dis.* **9**: 193-201.
- Baumgartner HR (1977): Platelet interaction with collagen fibrils in flowing blood. I. Reaction of human platelets with alpha chymotrypsin-digested subendothelium. *Thromb Haemost.* **37**: 1-16.
- Bizzozero J (1882): Über einen neuen Formbestandteil des Blutes und dessen Rolle bei der Thrombose und der Blutgerinnung. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med.* **90**: 261-332
- Bom VJ und Bertina RM (1990): The contributions of Ca²⁺, phospholipids and tissue-factor apoprotein to the activation of human blood-coagulation factor X by activated factor VII. *Biochem J.* **265**: 327-36.
- Brandt T, von Kummer R, Muller-Kupfers M und Hacke W (1996): Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion. Variables affecting recanalization and outcome. *Stroke.* **27**: 875-81
- Broderick JP und Hacke W (2002a): Treatment of acute ischemic stroke: Part II: neuroprotection and medical management. *Circulation.* **106**: 1736-40.
- Broderick JP und Hacke W (2002b): Treatment of acute ischemic stroke: Part I: recanalization strategies. *Circulation.* **106**: 1563-9.
- Brott T, Adams HP, Jr., Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V und et al. (1989): Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke.* **20**: 864-70.
- Brott TG, Haley EC, Jr., Levy DE, Barsan W, Broderick J, Sheppard GL, Spilker J, Kongable GL, Massey S, Reed R und et al. (1992): Urgent therapy for stroke. Part I. Pilot study of tissue plasminogen activator administered within 90 minutes. *Stroke.* **23**: 632-40.
- Buckwalter JA, Blythe WB und Brinkhous KM (1949): Effect of blood platelets on prothrombin utilization of dog and human plasma. *Am J Physiol.* **159**: 322-331
- Busch E, Kruger K, Allegrini PR, Kerskens CM, Gyngell ML, Hoehn-Berlage M und Hossmann KA (1998): Reperfusion after thrombolytic therapy of embolic stroke in the rat: magnetic resonance and biochemical imaging. *J Cereb Blood Flow Metab.* **18**: 407-18
- Busse O (2003): Stroke units and stroke services in Germany. *Cerebrovasc Dis.* **15**: 8-10.
- Butenas S, Cawthern KM, van't Veer C, DiLorenzo ME, Lock JB und Mann KG (2001): Antiplatelet agents in tissue factor-induced blood coagulation. *Blood.* **97**: 2314-22.
- Butenas S, Brummel KE, Branda RF, Paradis SG und Mann KG (2002): Mechanism of factor VIIa-dependent coagulation in hemophilia blood. *Blood.* **99**: 923-30.
- Calais P, Bock K, Herrlinger JD, Schommer B und Schroder J (2001): Lysis of an extensive thrombus in the internal carotid artery using a glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist. *Dtsch Med Wochenschr.* **126**: 680-3.
- Calatzis A, Haas S, Goedje O, Calatzis AI, Hipp R und Walenga JM (2000) Thrombelastographic coagulation monitoring during cardiovascular surgery with

- the ROTEG coagulation analyser. In: Management of bleeding in cardiovascular surgery. Pifarée R. Philadelphia, Hanley & Belfus: 216-226
- Calatzis A, Heesen M und Spannagl M (2003): Point-of-care testing of hemostatic alterations in anaesthesia and intensive care. *Anaesthesist*. **52**: 229-37.
- Calvete JJ (1994): Clues for understanding the structure and function of a prototypic human integrin: the platelet glycoprotein IIb/IIIa complex. *Thromb Haemost*. **72**: 1-15
- Calvete JJ (1999): Platelet integrin GPIIb/IIIa: structure-function correlations. An update and lessons from other integrins. *Proc Soc Exp Biol Med*. **222**: 29-38
- Caplan LR und Hennerici M (1998): Impaired clearance of emboli (washout) is an important link between hypoperfusion, embolism, and ischemic stroke. *Arch Neurol*. **55**: 1475-82.
- Castellanos M, Serena J, Segura T, Perez-Ayuso MJ, Silva Y und Davalos A (2001): Atherosclerotic aortic arch plaques in cryptogenic stroke: a microembolic signal monitoring study. *Eur Neurol*. **45**: 145-50.
- Chamorro A (2001): Immediate Anticoagulation in Acute Focal Brain Ischemia Revisited : Gathering the Evidence. *Stroke*. **32**: 577-578.
- Choudhri TF, Hoh BL, Zerwes HG, Prestigiacomo CJ, Kim SC, Connolly ES, Jr., Kottirsch G und Pinsky DJ (1998): Reduced microvascular thrombosis and improved outcome in acute murine stroke by inhibiting GP IIb/IIIa receptor-mediated platelet aggregation. *J Clin Invest*. **102**: 1301-10
- Cross DT, 3rd, Moran CJ, Akins PT, Angtuaco EE und Diringer MN (1997): Relationship between clot location and outcome after basilar artery thrombolysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. **18**: 1221-8
- Cross DT, 3rd, Moran CJ, Akins PT, Angtuaco EE, Derdeyn CP und Diringer MN (1998): Collateral circulation and outcome after basilar artery thrombolysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. **19**: 1557-63
- Crouch MA, Nappi JM und Cheang KI (2003): Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Inhibitors in Percutaneous Coronary Intervention and Acute Coronary Syndrome. *Ann Pharmacother*. **37**: 860-75.
- Dasgupta H, Blankenship JC, Wood GC, Frey CM, Demko SL und Menapace FJ (2000): Thrombocytopenia complicating treatment with intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors: a pooled analysis. *Am Heart J*. **140**: 206-11
- Davie EW und Ratnoff OD (1964): Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science*. **145**: 1310-1312
- De Keyser J, Sulter G und Luiten PG (1999): Clinical trials with neuroprotective drugs in acute ischaemic stroke: are we doing the right thing? *Trends Neurosci*. **22**: 535-40.
- Del Zoppo GJ, Copeland BR, Harker LA, Waltz TA, Zyroff J, Hanson SR und Battenberg E (1986): Experimental acute thrombotic stroke in baboons. *Stroke*. **17**: 1254-65
- del Zoppo GJ (1994): Microvascular changes during cerebral ischemia and reperfusion. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. **6**: 47-96

- Denny-Brown D (1960): Recurrent cerebrovascular episodes. *Arch Neurol.* **2**: 194-210
- Dirnagl U, Iadecola C und Moskowitz MA (1999): Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci.* **22**: 391-7.
- D'Olhaberriague L, Litvan I, Mitsias P und Mansbach HH (1996): A reappraisal of reliability and validity studies in stroke. *Stroke.* **27**: 2331-6
- Dougherty JH, Jr., Levy DE und Weksler BB (1977): Platelet activation in acute cerebral ischaemia. Serial measurements of platelet function in cerebrovascular disease. *Lancet.* **1**: 821-4.
- Droste DW, Sonne M, Siemens HJ und Kaps M (1996): Asymptomatic circulating cerebral emboli and cerebral blood flow velocity under aspirin and ticlopidine in patients with cerebrovascular disease. *Neurol Res.* **18**: 449-53.
- Droste DW, Hansberg T, Kemeny V, Hammel D, Schulte-Altendorneburg G, Nabavi DG, Kaps M, Scheld HH und Ringelstein EB (1997): Oxygen inhalation can differentiate gaseous from nongaseous microemboli detected by transcranial Doppler ultrasound. *Stroke.* **28**: 2453-6.
- Droste DW und Ringelstein EB (1998): Detection of high intensity transient signals (HITS): how and why? *Eur J Ultrasound.* **7**: 23-9.
- Eagle H (1935): Studies on blood coagulation, IV: the nature of the clotting deficiency in hemophilia. *J Gen Physiol.* **18**: 813-819
- Eckert B, Koch C, Thomalla G, Röther J und Zeumer H (2002a): Acute basilar artery occlusion treated with combined intravenous Abciximab and intra-arterial tissue plasminogen activator: report of 3 cases. *Stroke.* **33**: 1424-7.
- Eckert B, Kucinski T, Pfeiffer G, Groden C und Zeumer H (2002b): Endovascular therapy of acute vertebrobasilar occlusion: early treatment onset as the most important factor. *Cerebrovasc Dis.* **14**: 42-50.
- Fassbender K, Dempfle CE, Mielke O, Schwartz A, Daffertshofer M, Eschenfelder C, Dollman M und Hennerici M (1999): Changes in coagulation and fibrinolysis markers in acute ischemic stroke treated with recombinant tissue plasminogen activator. *Stroke.* **30**: 2101-4
- Fiebach J und Schellinger P (2003) *Stroke MRI*. Darmstadt, Steinkopff Verlag
- Fisher M und Brott TG (2003): Emerging therapies for acute ischemic stroke: new therapies on trial. *Stroke.* **34**: 359-61.
- Frelinger AL, 3rd, Furman MI, Krueger LA, Barnard MR und Michelson AD (2001): Dissociation of glycoprotein IIb/IIIa antagonists from platelets does not result in fibrinogen binding or platelet aggregation. *Circulation.* **104**: 1374-9.
- French DL und Seligsohn U (2000): Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors and Glanzmann's thrombasthenia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **20**: 607-10.
- Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, Silver F und Rivera F (1999): Intra-arterial prourokinase for

- acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *Jama*. **282**: 2003-11.
- Furlan M, Marchal G, Viader F, Derlon JM und Baron JC (1996): Spontaneous neurological recovery after stroke and the fate of the ischemic penumbra. *Ann Neurol*. **40**: 216-26.
- Fuster V, Fallon JT, Badimon JJ und Nemerson Y (1997): The unstable atherosclerotic plaque: clinical significance and therapeutic intervention. *Thromb Haemost*. **78**: 247-55
- Garcia JH, Mitchem HL, Briggs L, Morawetz R, Hudetz AG, Hazelrig JB, Halsey JH, Jr. und Conger KA (1983): Transient focal ischemia in subhuman primates. Neuronal injury as a function of local cerebral blood flow. *J Neuropathol Exp Neurol*. **42**: 44-60.
- George JN, Caen JP und Nurden AT (1990): Glanzmann's thrombasthenia: the spectrum of clinical disease. *Blood*. **75**: 1383-95.
- Georgiadis D, Mackay TG, Kelman AW, Grosset DG, Wheatley DJ und Lees KR (1994): Differentiation between gaseous and formed embolic materials in vivo. Application in prosthetic heart valve patients. *Stroke*. **25**: 1559-63.
- Gibson CM (1999): Primary angioplasty compared with thrombolysis: new issues in the era of glycoprotein IIb/IIIa inhibition and intracoronary stenting. *Ann Intern Med*. **130**: 841-7.
- Goertler M, Baeumer M, Kross R, Blaser T, Lutze G, Jost S und Wallesch CW (1999): Rapid decline of cerebral microemboli of arterial origin after intravenous acetylsalicylic acid. *Stroke*. **30**: 66-9.
- Gold HK, Collier BS, Yasuda T, Saito T, Fallon JT, Guerrero JL, Leinbach RC, Ziskind AA und Collen D (1988): Rapid and sustained coronary artery recanalization with combined bolus injection of recombinant tissue-type plasminogen activator and monoclonal antiplatelet GPIIb/IIIa antibody in a canine preparation. *Circulation*. **77**: 670-7
- Grau AJ, Ruf A, Vogt A, Lichy C, Buggle F, Patscheke H und Hacke W (1998): Increased fraction of circulating activated platelets in acute and previous cerebrovascular ischemia. *Thromb Haemost*. **80**: 298-301.
- Grond M, Rudolf J, Schmulling S, Stenzel C, Neveling M und Heiss WD (1998): Early intravenous thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator in vertebrobasilar ischemic stroke [see comments]. *Arch Neurol*. **55**: 466-9
- Hacke W, Zeumer H, Ferbert A, Bruckmann H und del Zoppo GJ (1988): Intra-arterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke*. **19**: 1216-22
- Hacke W, Kaste M, Olsen TS, Orgogozo JM und Bogousslavsky J (2000): European Stroke Initiative: recommendations for stroke management. Organisation of stroke care. *J Neurol*. **247**: 732-48.
- Hakim AM (1998): Ischemic penumbra: the therapeutic window. *Neurology*. **51**: S44-6.

- Haley EC, Jr., Levy DE, Brott TG, Sheppard GL, Wong MC, Kongable GL, Torner JC und Marler JR (1992): Urgent therapy for stroke. Part II. Pilot study of tissue plasminogen activator administered 91-180 minutes from onset. *Stroke*. **23**: 641-5.
- Hantson L, De Weerd W, De Keyser J, Diener HC, Franke C, Palm R, Van Orshoven M, Schoonderwalt H, De Klippel N, Herroelen L und et al. (1994): The European Stroke Scale. *Stroke*. **25**: 2215-9.
- Hartert H (1948): Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren. *Klin Wochenschr*. **26**: 577-583
- Hayem G (1882): Sur le mécanisme de l'arrêt des hémorrhagies. *C R Acad Sci*. **95**: 18-21
- Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, van den Brand MJ, Boersma E, Zeiher AM und Simoons ML (2003): Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. **348**: 1104-11.
- Heiss WD und Graf R (1994): The ischemic penumbra. *Curr Opin Neurol*. **7**: 11-9.
- Henze T, Boer A, Tebbe U und Romatowski J (1987): Lysis of basilar artery occlusion with tissue plasminogen activator. *Lancet*. **2**: 1391
- Hoffman M und Monroe DM, 3rd (2001): A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost*. **85**: 958-65.
- Hollenhorst RW (1966): Vascular status of patients who have cholesterol emboli in the retina. *Am J Ophthalmol*. **61**: 1159-1165
- Hossmann KA (1994): Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Ann Neurol*. **36**: 557-65.
- Hossmann KA und Hoehn-Berlage M (1995): Diffusion and perfusion MR imaging of cerebral ischemia. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. **7**: 187-217
- Huemer M, Niederwieser V und Ladurner G (1995): Thrombolytic treatment for acute occlusion of the basilar artery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. **58**: 227-8
- Iwamoto T, Kubo H und Takasaki M (1995): Platelet activation in the cerebral circulation in different subtypes of ischemic stroke and Binswanger's disease. *Stroke*. **26**: 52-6.
- Jaillard A, Cornu C, Durieux A, Moulin T, Boutitie F, Lees KR und Hommel M (1999): Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. The MAST-E study. MAST-E Group. *Stroke*. **30**: 1326-32
- Jander S, Sitzler M, Wendt A, Schroeter M, Buchkremer M, Siebler M, Müller W, Sandmann W und Stoll G (2001): Expression of tissue factor in high-grade carotid artery stenosis: association with plaque destabilization. *Stroke*. **32**: 850-4.
- Johnson BA, Heiserman JE, Drayer BP und Keller PJ (1994): Intracranial MR angiography: its role in the integrated approach to brain infarction. *AJNR Am J Neuroradiol*. **15**: 901-8.
- Jones TH, Morawetz RB, Crowell RM, Marcoux FW, FitzGibbon SJ, DeGirolami U und Ojemann RG (1981): Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *J Neurosurg*. **54**: 773-82.

- Junghans U, Seitz RJ, Aulich A, Freund HJ und Siebler M (2001a): Bleeding risk of tirofiban, a nonpeptide GPIIb/IIIa platelet receptor antagonist in progressive stroke: an open pilot study. *Cerebrovasc Dis.* **12**: 308-12.
- Junghans U, Seitz RJ, Wittsack HJ, Aulich A und Siebler M (2001b): Treatment of acute basilar artery thrombosis with a combination of systemic alteplase and tirofiban, a nonpeptide platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor: report of four cases. *Radiology.* **221**: 795-801.
- Junghans U, Seitz RJ, Ritzl A, Wittsack HJ, Fink GR, Freund HJ und Siebler M (2002): Ischemic brain tissue salvaged from infarction by the GP IIb/IIIa platelet antagonist tirofiban. *Neurology.* **58**: 474-6.
- Junghans U und Siebler M (2003): Cerebral microembolism is blocked by tirofiban, a selective non-peptide platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist. *Circulation.* **107**: 2717-2721
- Kaposzta Z, Young E, Bath PM und Markus HS (1999): Clinical application of asymptomatic embolic signal detection in acute stroke: a prospective study. *Stroke.* **30**: 1814-8.
- Kaposzta Z, Martin JF und Markus HS (2002): Switching off embolization from symptomatic carotid plaque using S-nitrosoglutathione. *Circulation.* **105**: 1480-4.
- Kaps M, Hansen J, Weiher M, Tiffert K, Kayser I und Droste DW (1997): Clinically silent microemboli in patients with artificial prosthetic aortic valves are predominantly gaseous and not solid. *Stroke.* **28**: 322-5.
- Kawano KI, Fujishima K, Ikeda Y, Kondo K und Umemura K (2000): ME3277, a GPIIb/IIIa antagonist reduces cerebral infarction without enhancing intracranial hemorrhage in photothrombotic occlusion of rabbit middle cerebral artery. *J Cereb Blood Flow Metab.* **20**: 988-97
- Kereiakes DJ, Kleiman NS, Ambrose J, Cohen M, Rodriguez S, Palabrica T, Herrmann HC, Sutton JM, Weaver WD, McKee DB, Fitzpatrick V und Sax FL (1996): Randomized, double-blind, placebo-controlled dose-ranging study of tirofiban (MK-383) platelet IIb/IIIa blockade in high risk patients undergoing coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* **27**: 536-42
- Kereiakes DJ, Broderick TM, Roth EM, Whang D, Shimshak T, Runyon JP, Hattemer C, Schneider J, Lacock P, Mueller M und Abbottsmith CW (1999): Time course, magnitude, and consistency of platelet inhibition by abciximab, tirofiban, or eptifibatide in patients with unstable angina pectoris undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* **84**: 391-5
- Kidwell CS, Saver JL, Starkman S, Duckwiler G, Jahan R, Vespa P, Villablanca JP, Liebeskind DS, Gobin YP, Vinuela F und Alger JR (2002): Late secondary ischemic injury in patients receiving intraarterial thrombolysis. *Ann Neurol.* **52**: 698-703.
- Kjalke M, Monroe DM, Hoffman M, Oliver JA, Ezban M und Roberts HR (1998): Active site-inactivated factors VIIa, Xa, and IXa inhibit individual steps in a cell-based model of tissue factor-initiated coagulation. *Thromb Haemost.* **80**: 578-84.

- Kolominsky-Rabas PL, Sarti C, Heuschmann PU, Graf C, Siemonsen S, Neundoerfer B, Katalinic A, Lang E, Gassmann KG und von Stockert TR (1998): A prospective community-based study of stroke in Germany--the Erlangen Stroke Project (ESPro): incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months. *Stroke*. **29**: 2501-6.
- Konstantopoulos K, Grotta JC, Sills C, Wu KK und Hellums JD (1995): Shear-induced platelet aggregation in normal subjects and stroke patients. *Thromb Haemost*. **74**: 1329-34.
- Koster A, Kukucka M, Bach F, Meyer O, Fischer T, Mertzlufft F, Loebe M, Hetzer R und Kuppe H (2001): Anticoagulation during cardiopulmonary bypass in patients with heparin-induced thrombocytopenia type II and renal impairment using heparin and the platelet glycoprotein IIb-IIIa antagonist tirofiban. *Anesthesiology*. **94**: 245-51.
- Krishnaswamy S, Jones KC und Mann KG (1988): Prothrombinase complex assembly. Kinetic mechanism of enzyme assembly on phospholipid vesicles. *J Biol Chem*. **263**: 3823-34.
- Kuker W, Friese S, Vogel W, Schmidt F und Weller M (2000): Incomplete Resolution of Basilar Artery Occlusion after Intra-Arterial Thrombolysis: Abciximab and Heparin Prevent Early Rethrombosis. *Cerebrovasc Dis*. **10**: 484-486
- Kwiatkowski TG, Libman RB, Frankel M, Tilley BC, Morgenstern LB, Lu M, Broderick JP, Lewandowski CA, Marler JR, Levine SR und Brott T (1999): Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study Group [see comments]. *N Engl J Med*. **340**: 1781-7
- Langhorne P, Williams BO, Gilchrist W und Howie K (1993): Do stroke units save lives? *Lancet*. **342**: 395-8.
- Lee DH, Jo KD, Kim HG, Choi SJ, Jung SM, Ryu DS und Park MS (2002): Local intraarterial urokinase thrombolysis of acute ischemic stroke with or without intravenous abciximab: a pilot study. *J Vasc Interv Radiol*. **13**: 769-74.
- Lefkowitz J, Plow EF und Topol EJ (1995): Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine. *N Engl J Med*. **332**: 1553-9
- Levi CR, O'Malley HM, Fell G, Roberts AK, Hoare MC, Royle JP, Chan A, Beiles BC, Chambers BR, Bladin CF und Donnan GA (1997): Transcranial Doppler detected cerebral microembolism following carotid endarterectomy. High microembolic signal loads predict postoperative cerebral ischaemia. *Brain*. **120**: 621-9.
- Lincoff AM und Topol EJ (1993): Illusion of reperfusion. Does anyone achieve optimal reperfusion during acute myocardial infarction? *Circulation*. **88**: 1361-74
- MacFarlane RG (1964): An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biological amplifier. *Nature*. **202**: 498-499
- Mahaffey KW, Harrington RA, Simoons ML, Granger CB, Graffagnino C, Alberts MJ, Laskowitz DT, Miller JM, Sloan MA, Berdan LG, MacAulay CM, Lincoff AM, Deckers J, Topol EJ und Califf RM (1999): Stroke in patients with acute coronary syndromes: incidence and outcomes in the platelet glycoprotein IIb/IIIa in unstable

- angina. Receptor suppression using integrilin therapy (PURSUIT) trial. The PURSUIT Investigators. *Circulation*. **99**: 2371-7
- Mahoney FI und Barthel DW (1965): Functional Evaluation: The Barthel Index. *Md Med J*. **14**: 61-65
- Markus H (1993): Transcranial Doppler detection of circulating cerebral emboli. A review. *Stroke*. **24**: 1246-50.
- Marquardt L, Ruf A, Mansmann U, Winter R, Schuler M, Bugge F, Mayer H und Grau AJ (2002): Course of platelet activation markers after ischemic stroke. *Stroke*. **33**: 2570-4.
- MAST-I Group (1995): Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet*. **346**: 1509-14
- McClellan KJ und Goa KL (1998): Tirofiban. A review of its use in acute coronary syndromes. *Drugs*. **56**: 1067-80
- Mertens K und Bertina RM (1984): The contribution of Ca²⁺ and phospholipids to the activation of human blood-coagulation Factor X by activated Factor IX. *Biochem J*. **223**: 607-15.
- Michelson AD und Furman MI (1999): Laboratory markers of platelet activation and their clinical significance. *Curr Opin Hematol*. **6**: 342-8.
- Miyagawa Y, Aritake K, Saito N, Mishima K, Segawa H, Sano K und Iwata J (1990): A case of surgical excision of intracerebral cavernous angioma in a patient with thrombasthenia. *No Shinkei Geka*. **18**: 205-8.
- Molina CA, Alvarez-Sabin J, Montaner J, Abilleira S, Arenillas JF, Coscojuela P, Romero F und Codina A (2002): Thrombolysis-related hemorrhagic infarction: a marker of early reperfusion, reduced infarct size, and improved outcome in patients with proximal middle cerebral artery occlusion. *Stroke*. **33**: 1551-6.
- Molloy J, Martin JF, Baskerville PA, Fraser SC und Markus HS (1998): S-nitrosoglutathione reduces the rate of embolization in humans. *Circulation*. **98**: 1372-5.
- Molloy J und Markus HS (1999): Asymptomatic embolization predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis. *Stroke*. **30**: 1440-3.
- Monkovic DD und Tracy PB (1990): Activation of human factor V by factor Xa and thrombin. *Biochemistry*. **29**: 1118-28.
- Monroe DM, Roberts HR und Hoffman M (1994): Platelet procoagulant complex assembly in a tissue factor-initiated system. *Br J Haematol*. **88**: 364-71.
- Monroe DM, Hoffman M und Roberts HR (1996): Transmission of a procoagulant signal from tissue factor-bearing cell to platelets. *Blood Coagul Fibrinolysis*. **7**: 459-64.
- Monroe DM, Hoffman M und Roberts HR (2002): Platelets and thrombin generation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. **22**: 1381-9.
- Muir KW und Lees KR (1998): Dose optimization of intravenous magnesium sulfate after acute stroke. *Stroke*. **29**: 918-23.

- Neumann-Haefelin T, Wittsack HJ, Wenserski F, Siebler M, Seitz RJ, Modder U und Freund HJ (1999): Diffusion- and perfusion-weighted MRI. The DWI/PWI mismatch region in acute stroke. *Stroke*. **30**: 1591-7
- Neumann-Haefelin T, Moseley ME und Albers GW (2000a): New magnetic resonance imaging methods for cerebrovascular disease: emerging clinical applications. *Ann Neurol*. **47**: 559-70.
- Neumann-Haefelin T, Wittsack HJ, Fink GR, Wenserski F, Li TQ, Seitz RJ, Siebler M, Modder U und Freund HJ (2000b): Diffusion- and perfusion-weighted MRI: influence of severe carotid artery stenosis on the DWI/PWI mismatch in acute stroke. *Stroke*. **31**: 1311-7.
- NINDS rt-PA Stroke Study Group (1995): Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. **333**: 1581-7
- Ohman EM, Kleiman NS, Gacioch G, Worley SJ, Navetta FI, Talley JD, Anderson HV, Ellis SG, Cohen MD, Spriggs D, Miller M, Kereiakes D, Yakubov S, Kitt MM, Sigmon KN, Califf RM, Krucoff MW und Topol EJ (1997): Combined accelerated tissue-plasminogen activator and platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin receptor blockade with Integrilin in acute myocardial infarction. Results of a randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial. IMPACT-AMI Investigators. *Circulation*. **95**: 846-54
- Patel SC und Mody A (1999): Cerebral hemorrhagic complications of thrombolytic therapy. *Prog Cardiovasc Dis*. **42**: 217-33.
- Peerlinck K, De Lepeleire I, Goldberg M, Farrell D, Barrett J, Hand E, Panebianco D, Deckmyn H, Vermylen J und Arnout J (1993): MK-383 (L-700,462), a selective nonpeptide platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonist, is active in man. *Circulation*. **88**: 1512-7
- Peter K, Schwarz M, Ylanne J, Kohler B, Moser M, Nordt T, Salbach P, Kubler W und Bode C (1998): Induction of fibrinogen binding and platelet aggregation as a potential intrinsic property of various glycoprotein IIb/IIIa (alphaIIb beta3) inhibitors. *Blood*. **92**: 3240-9
- PRISM Study Investigators (1998): A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management. *N Engl J Med*. **338**: 1498-505
- PRISM-PLUS Study Investigators (1998): Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms. *N Engl J Med*. **338**: 1488-97
- Quick AJ, Stanley-Brown M und Bancroft FW (1935): A study of the coagulation defect of hemophilia and jaundice. *Am J Med Sci*. **190**: 501-511
- Rankin J (1957): Cerebral vascular accidents in people over the age of 60: prognosis. *Scott Med J*. **2**: 200-215
- Ries S, Schminke U, Daffertshofer M und Hennerici M (1996): High intensity transient signals (HITS) in patients with carotid artery disease. *Eur J Med Res*. **1**: 328-30.

- Ringelstein EB, Droste DW, Babikian VL, Evans DH, Grosset DG, Kaps M, Markus HS, Russell D und Siebler M (1998): Consensus on microembolus detection by TCD. International Consensus Group on Microembolus Detection. *Stroke*. **29**: 725-9.
- Rosen BR, Belliveau JW, Vevea JM und Brady TJ (1990): Perfusion imaging with NMR contrast agents. *Magn Reson Med*. **14**: 249-65.
- Röther J, de Crespigny AJ, D'Arceuil H, Iwai K und Moseley ME (1996): Recovery of apparent diffusion coefficient after ischemia-induced spreading depression relates to cerebral perfusion gradient. *Stroke*. **27**: 980-6; discussion 986-7.
- Röther J, Schellinger PD, Gass A, Siebler M, Villringer A, Fiebach JB, Fiehler J, Jansen O, Kucinski T, Schoder V, Szabo K, Junge-Hulsing GJ, Hennerici M, Zeumer H, Sartor K, Weiller C und Hacke W (2002): Effect of intravenous thrombolysis on MRI parameters and functional outcome in acute stroke <6 hours. *Stroke*. **33**: 2438-45.
- Russell D und Brucher R (2002): Online automatic discrimination between solid and gaseous cerebral microemboli with the first multifrequency transcranial Doppler. *Stroke*. **33**: 1975-80.
- Russell RW (1961): Observations on the retinal blood vessels in monocular blindness. *Lancet*. **2**: 1422-1428
- Sachs L (1992) *Angewandte Statistik*. Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag
- Salooja N und Perry DJ (2001): Thrombelastography. *Blood Coagul Fibrinolysis*. **12**: 327-37.
- Scandura JM und Walsh PN (1996): Factor X bound to the surface of activated human platelets is preferentially activated by platelet-bound factor IXa. *Biochemistry*. **35**: 8903-13.
- Scharfstein JS, Abendschein DR, Eisenberg PR, George D, Cannon CP, Becker RC, Sobel B, Cupples LA, Braunwald E und Loscalzo J (1996): Usefulness of fibrinogenolytic and procoagulant markers during thrombolytic therapy in predicting clinical outcomes in acute myocardial infarction. TIMI-5 Investigators. Thrombolysis in Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. **78**: 503-10
- Schellinger PD, Jansen O, Fiebach JB, Hacke W und Sartor K (1999): A standardized MRI stroke protocol: comparison with CT in hyperacute intracerebral hemorrhage. *Stroke*. **30**: 765-8.
- Schellinger PD, Jansen O, Fiebach JB, Heiland S, Steiner T, Schwab S, Pohlers O, Ryssel H, Sartor K und Hacke W (2000a): Monitoring intravenous recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis for acute ischemic stroke with diffusion and perfusion MRI. *Stroke*. **31**: 1318-28
- Schellinger PD, Jansen O, Fiebach JB, Pohlers O, Ryssel H, Heiland S, Steiner T, Hacke W und Sartor K (2000b): Feasibility and practicality of MR imaging of stroke in the management of hyperacute cerebral ischemia. *AJNR Am J Neuroradiol*. **21**: 1184-9.
- Schellinger PD, Fiebach JB und Hacke W (2003): Imaging-based decision making in thrombolytic therapy for ischemic stroke: present status. *Stroke*. **34**: 575-83.

- Schrör K (1999): Anti-integrins--new platelet function inhibitors for therapy and prevention of acute coronary syndrome. *Wien Klin Wochenschr.* **111**: 90-7.
- Schrör K (2001): Pathophysiology of platelet activation and pharmacology of GPIIb/IIIa inhibitors. *Herz.* **26**: 30-5.
- Seitz RJ, Hamzavi M, Junghans U, Ringleb P, Schranz C und Siebler M (2003): Thrombolysis with rtPA and tirofiban in stroke: preliminary observations. *Stroke.* in press
- Siebler M, Sitzer M und Steinmetz H (1992): Detection of intracranial emboli in patients with symptomatic extracranial carotid artery disease. *Stroke.* **23**: 1652-4.
- Siebler M, Sitzer M, Rose G, Bendfeldt D und Steinmetz H (1993): Silent cerebral embolism caused by neurologically symptomatic high-grade carotid stenosis. Event rates before and after carotid endarterectomy. *Brain.* **116**: 1005-15.
- Siebler M, Kleinschmidt A, Sitzer M, Steinmetz H und Freund HJ (1994a): Cerebral microembolism in symptomatic and asymptomatic high-grade internal carotid artery stenosis. *Neurology.* **44**: 615-8.
- Siebler M, Rose G, Sitzer M, Bender A und Steinmetz H (1994b): Real-time identification of cerebral microemboli with US feature detection by a neural network. *Radiology.* **192**: 739-42.
- Siebler M, Nachtmann A, Sitzer M, Rose G, Kleinschmidt A, Rademacher J und Steinmetz H (1995): Cerebral microembolism and the risk of ischemia in asymptomatic high-grade internal carotid artery stenosis. *Stroke.* **26**: 2184-6.
- Siess W (1989): Molecular mechanisms of platelet activation. *Physiol Rev.* **69**: 58-178
- Sitzer M, Muller W, Siebler M, Hort W, Kniemeyer HW, Jancke L und Steinmetz H (1995): Plaque ulceration and lumen thrombus are the main sources of cerebral microemboli in high-grade internal carotid artery stenosis. *Stroke.* **26**: 1231-3.
- Sliwka U, Lingnau A, Stohlmann WD, Schmidt P, Mull M, Diehl RR und Noth J (1997): Prevalence and time course of microembolic signals in patients with acute stroke. A prospective study. *Stroke.* **28**: 358-63.
- Smith JL, Evans DH, Bell PR und Naylor AR (1998): A comparison of four methods for distinguishing Doppler signals from gaseous and particulate emboli. *Stroke.* **29**: 1133-8.
- Spencer MP, Thomas GI, Nicholls SC und Sauvage LR (1990): Detection of middle cerebral artery emboli during carotid endarterectomy using transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke.* **21**: 415-23.
- Stejskal EO und Tanner JE (1965): Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *J Chem Phys.* **42**: 288-292
- Stiegler HM, Fischer Y und Steiner S (1999): Thrombocytopenia and glycoprotein IIb-IIIa receptor antagonists. *Lancet.* **353**: 1185
- Stroke Unit Trialists' Collaboration (1997): Collaborative systematic review of the randomised trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke. *BMJ.* **314**: 1151-9.

- Sturzenegger M, Beer JH und Rihs F (1995): Monitoring combined antithrombotic treatments in patients with prosthetic heart valves using transcranial Doppler and coagulation markers. *Stroke*. **26**: 63-9.
- Taylor TN, Davis PH, Torner JC, Holmes J, Meyer JW und Jacobson MF (1996): Lifetime cost of stroke in the United States. *Stroke*. **27**: 1459-66.
- Tcheng JE (2000): Clinical challenges of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitor therapy: bleeding, reversal, thrombocytopenia, and retreatment. *Am Heart J*. **139**: S38-45
- Teasdale G und Jennett B (1974): Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. **2**: 81-4.
- Telman G, Kouperberg E, Sprecher E und Yarnitsky D (2002): The nature of microemboli in patients with artificial heart valves. *J Neuroimaging*. **12**: 15-8.
- The Abciximab in Ischemic Stroke Investigators (2000): Abciximab in acute ischemic stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study. *Stroke*. **31**: 601-9
- The RESTORE Investigators (1997): Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and REstenosis. *Circulation*. **96**: 1445-53
- TIMI Study Group (1985): The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. *N Engl J Med*. **312**: 932-6.
- Tong DC und Albers GW (2000): Diffusion and perfusion magnetic resonance imaging for the evaluation of acute stroke: potential use in guiding thrombolytic therapy. *Curr Opin Neurol*. **13**: 45-50
- Topol EJ, Byzova TV und Plow EF (1999): Platelet GPIIb-IIIa blockers. *Lancet*. **353**: 227-31
- Topol EJ und Yadav JS (2000): Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation*. **101**: 570-80.
- Topol EJ (2001): Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet*. **357**: 1905-14.
- Tracy PB, Rohrbach MS und Mann KG (1983): Functional prothrombinase complex assembly on isolated monocytes and lymphocytes. *J Biol Chem*. **258**: 7264-7.
- Valton L, Larrue V, le Traon AP, Massabuau P und Geraud G (1998): Microembolic signals and risk of early recurrence in patients with stroke or transient ischemic attack. *Stroke*. **29**: 2125-8.
- Villringer A, Rosen BR, Belliveau JW, Ackerman JL, Lauffer RB, Buxton RB, Chao YS, Wedeen VJ und Brady TJ (1988): Dynamic imaging with lanthanide chelates in normal brain: contrast due to magnetic susceptibility effects. *Magn Reson Med*. **6**: 164-74.

- Vorchheimer DA, Badimon JJ und Fuster V (1999): Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists in cardiovascular disease. *Jama*. **281**: 1407-14
- Warach S, Li W, Ronthal M und Edelman RR (1992): Acute cerebral ischemia: evaluation with dynamic contrast-enhanced MR imaging and MR angiography. *Radiology*. **182**: 41-7.
- Warach S (2001): Use of diffusion and perfusion magnetic resonance imaging as a tool in acute stroke clinical trials. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. **2**: 38-44.
- Weber AA, Meila D, Jacobs C, Weber S, Kelm M, Strauer BE, Zotz RB, Scharf RE und Schrör K (2002): Low incidence of paradoxical platelet activation by glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Thromb Res*. **106**: 25-9.
- Weitz JI, Leslie B und Hudoba M (1998): Thrombin binds to soluble fibrin degradation products where it is protected from inhibition by heparin-antithrombin but susceptible to inactivation by antithrombin-independent inhibitors. *Circulation*. **97**: 544-52
- Wildemann B, Hutschenreuter M, Krieger D, Hacke W und von Kummer R (1990): Infusion of recombinant tissue plasminogen activator for treatment of basilar artery occlusion. *Stroke*. **21**: 1513-4
- Wilson ES und Grosset DG (1995): High intensity transcranial Doppler signals (HITS) after prosthetic valve implantation. *J Heart Valve Dis*. **4**: 420-1.
- Wittsack HJ, Ritzl A, Fink GR, Wenserski F, Siebler M, Seitz RJ, Modder U und Freund HJ (2002a): MR imaging in acute stroke: diffusion-weighted and perfusion imaging parameters for predicting infarct size. *Radiology*. **222**: 397-403.
- Wittsack HJ, Ritzl A und Modder U (2002b): User friendly analysis of MR investigations of the cerebral perfusion: Windows(R)-based image processing. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr*. **174**: 742-6.
- World Medical Association (2000): Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *Jama*. **284**: 3043-5.
- Zahn FW (1875): Untersuchungen über Thrombose: Bildung der Thromben. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med*. **62**: 81-124
- Zeller JA, Tschoepe D und Kessler C (1999): Circulating platelets show increased activation in patients with acute cerebral ischemia. *Thromb Haemost*. **81**: 373-7.
- Zeumer H, Hacke W und Ringelstein EB (1983): Local intraarterial thrombolysis in vertebrobasilar thromboembolic disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. **4**: 401-4
- Zeumer H, Freitag HJ, Grzyska U und Neunzig HP (1989): Local intraarterial fibrinolysis in acute vertebrobasilar occlusion. Technical developments and recent results. *Neuroradiology*. **31**: 336-40