

Marcus Sikinger

Dr. med.

Tierexperimentelle Studien zum Einfluss der Zusammensetzung thrombembolischer Gefäßverschlüsse auf die Wirksamkeit einer Lysetherapie mit rekombinantem Plasminogenaktivator vom Gewebetyp (rt-PA)

Geboren am 12.06.1975 in Mannheim

Staatsexamen am 13.05.2004 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Neurologie

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. K. Sartor

Die Behandlung arterieller zerebraler Gefäßverschlüsse ist heute ohne neuroradiologische Bildgebung nicht mehr denkbar. Sie dient nicht nur zum Ausschluss zerebraler Blutungen als Kontraindikation einer Lysetherapie, sondern liefert auch Kriterien für die Festlegung der für den jeweiligen Schlaganfallpatienten besten Therapie. Die wichtigsten Kriterien für die Indikation einer Lysetherapie sind derzeit das Vorliegen eines Gefäßverschlusses und die Größe der Penumbra, also die Ausdehnung des Hirngewebes, das ohne rechtzeitige Therapie abstirbt. Diese Informationen liefern Computertomographie und Magnetresonanztomographie bei der Eingangsdiagnostik. Ob sich ein nachgewiesener Gefäßverschluss mit Hilfe von Plasminogenaktivatoren beseitigen lässt, kann derzeit auch mit radiologischen Verfahren nicht geklärt werden. Als erster Schritt auf dem Weg, diese diagnostische Lücke zu schließen, wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht, ob die Zusammensetzung eines thrombembolischen Gefäßverschlusses, im Speziellen sein Erythrozyten- und Fibringehalt, die Wirksamkeit einer Lyse mit rt-PA beeinflusst. In einem eigens für diesen Zweck etablierten Tiermodell wurde die A. cerebri media von Kaninchen entweder mit erythrozytenreichen roten oder mit fibrinreichen weißen Thromben verschlossen. Mit einer intraarteriellen Lyse konnte die Hirndurchblutung nur bei Tieren mit roten Gefäßverschlüssen verbessert werden. Diese Tiere zeigten nach der Lyse eine kompensierte Minderperfusion. Entsprechend nahm die Infarktgröße nur bei Tieren mit roten Gefäßverschlüssen ab, nicht aber bei Tieren mit weißen Gefäßverschlüssen. Das Ergebnis lässt sich dadurch erklären, dass rote Thromben aus einem lockeren Fibrinnetz bestehen, in dem Erythrozyten eingelagert sind. Fibrinolytika können so aufgebaute Thromben gut durchdringen und rasch lysieren. Mit

abnehmendem Erythrozytenanteil nimmt die Dichte des Fibrins zu, seine Permeabilität für Plasminogenaktivatoren ab. Deshalb ist rt-PA bei weißen Thromben kaum wirksam. Ein weiterer Grund für die schlechte Lysierbarkeit fibrinreicher Thromben ist darin zu suchen, dass sie wegen ihrer im Vergleich zu roten Thromben stärkeren Retraktion mehr Plasminogen verlieren. Das Ergebnis unserer Studie legt nahe, dass die Zusammensetzung thrombembolischer Gefäßverschlüsse bei Schlaganfallpatienten mehr Beachtung finden sollte als bisher. Gelänge es beispielsweise, den Erythrozytengehalt von Thromben bildgebend zu messen, und würden die Messergebnisse mit dem Erfolg einer Thrombolyse mit rt-PA korrelieren, hätte man ein Kriterium um aus Schlaganfallpatienten diejenigen herauszufiltern, deren Gefäßverschlüsse mit Plasminogenaktivatoren beseitigt werden können. Den übrigen Patienten könnte so eine erfolglose Lysetherapie mit dem Risiko schwerer, prognostisch ungünstiger Blutungskomplikationen erspart werden.