

Robert Ploen

Dr. med.

Sekundäre intrazerebrale Hämorrhagien nach experimenteller zerebraler Ischämie und Thrombolysetherapie unter oraler Antikoagulation

Fach: Neurologie

Doktorvater: Prof. Dr. Roland Veltkamp

Mit Dabigatran und Rivaroxaban wurden in den vergangenen Jahren zwei direkte orale Antikoagulanzen (NOAK) zur Prophylaxe von zerebralen Ischämien bei Vorhofflimmern zugelassen. Bislang ist jedoch noch ungeklärt, wie man Patienten mit ischämischen Schlaganfällen behandeln soll, die unter Therapie mit NOAK auftreten. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es zu klären, ob eine Antikoagulation mit Dabigatran oder Rivaroxaban das Risiko von sekundären intrazerebralen Blutungen nach experimenteller zerebraler Ischämie und Thrombolyse erhöht.

Dazu wurde ein Modell der systemischen Antikoagulation mit Dabigatran, Rivaroxaban und Warfarin entwickelt. Anhand von verschiedenen Gerinnungstests und der Schwanzvenenblutungszeit wurden zunächst vergleichbare Medikamentendosierungen ermittelt. Es erfolgte eine transiente Arteria cerebri media Okklusion (MCAO) sowie eine Reperfusion mit Thrombolysetherapie nach 120 oder 180 Minuten. Die sekundären Hämorrhagien wurden anhand eines Hämorrhagie-Scores und der Hämoglobin-Photometrie, die Blut-Hirn-Schranken Störung mittels Evans Blue-Extravasation quantifiziert.

Sowohl Dabigatran als auch Rivaroxaban führten zu einer rasch einsetzenden und ausgeprägten Gerinnungshemmung sowie einer Verlängerung der Schwanzvenenblutungszeit. Weder die Vorbehandlung mit Dabigatran noch mit Rivaroxaban konnte das Ausmaß für sekundäre intrazerebrale Hämorrhagien nach MCAO und Thrombolyse im Vergleich zu Kontrolltieren erhöhen. Im Gegensatz dazu kam es bei mit Warfarin vorbehandelten Tieren zu signifikant mehr intrazerebralen Blutungskomplikationen. Diese Ergebnisse waren konsistent unabhängig von der verwendeten Spezies (Maus oder Ratte), vom MCAO-Modell (Filament- oder Thromboembolienmodell) und von der Ischämiedauer (120 oder 180 Minuten).

Das Ausmaß der Bluthirnschrankenstörung unterschied sich nicht signifikant zwischen den mit NOAK behandelten Tieren und Kontrolltieren. Im Kontrast dazu zeigte sich eine deutliche Steigerung der Bluthirnschrankenpermeabilität in der Warfaringruppe. Die Infarktgrößen

variierten nicht signifikant zwischen allen Gruppen. Die neurologischen Defizite, gemessen mittels Neuroscore, korrelierten gut mit der Infarktgröße, nicht jedoch mit dem Ausmaß der sekundären Hämorrhagie und unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Interventionsgruppen.

Die pleiotropen Effekte der Gerinnungsfaktoren, welche eine Rolle an der Integrität der Bluthirnschranke spielen, werden als Ursache für die gefundenen Effekte diskutiert. Die umfassendere Hemmung der Gerinnungsfaktoren durch Warfarin im Vergleich zu den NOAK könnte für die stärkere Bluthirnschrankenstörung und in der Folge das erhöhte Risiko für sekundäre Hämorrhagien verantwortlich sein. Letztendlich sind jedoch weitere klinische Studien notwendig, um die Frage beantworten zu können, ob eine Thrombolyse sicher und effektiv bei Patienten mit zerebraler Ischämie unter bestehender oraler Antikoagulation mit Dabigatran oder Rivaroxaban angewendet werden kann.