



Thrombushistologie beim akuten Schlaganfall

Neue Techniken der mechanischen Rekanalisierung erlauben die Gewinnung von Thrombusmaterial zur histologischen Untersuchung. Erste Studien weisen darauf hin, dass Kenntnisse über die Zusammensetzung des Blutgerinnsels zukünftig bei der Schlaganfalltherapie helfen könnten.

■ Der akute ischämische Schlaganfall wird mit einem Verschluss einer intracerebralen Arterie auffällig, der durch ein breites Spektrum von zugrundeliegenden Erkrankungen verursacht wird. Die Inzidenz beträgt in Deutschland etwa 137/100.000 Einwohner/Jahr. Dabei stellt der Hirninfarkt eine der häufigsten Todesursachen und die häufigste Ursache einer bleibenden Invalidität dar.

Ätiologie der Thromben

In circa 80 Prozent der Fälle lässt sich der Schlaganfall auf eine ischämische Genese zurückführen. Am häufigsten ist das

Versorgungsgebiet der A. cerebri media von ischämischen Infarkten betroffen. Ätiologisch werden die ischämisch bedingten Hirninfarkte in Infarkte makroangiopathischer und mikroangiopathischer Genese unterteilt. Die makroangiopathischen Hirninfarkte werden nochmals in thromboembolische beziehungsweise lokal thrombotische und hämodynamisch bedingte zerebrale Ischämien unterschieden. Die erste große Gruppe sind die arterio-arteriell embolisch bedingten Hirninfarkte. Es werden Thromben aus der Aorta oder den supraaortalen Arterien des vorderen und hinteren Hirnkreislaufs in die intrazerebralen Gefäße eingeschwemmt. Die häufigste Ursache sind arteriosklerotische Stenosen der



Panagiotis Papanagiotou

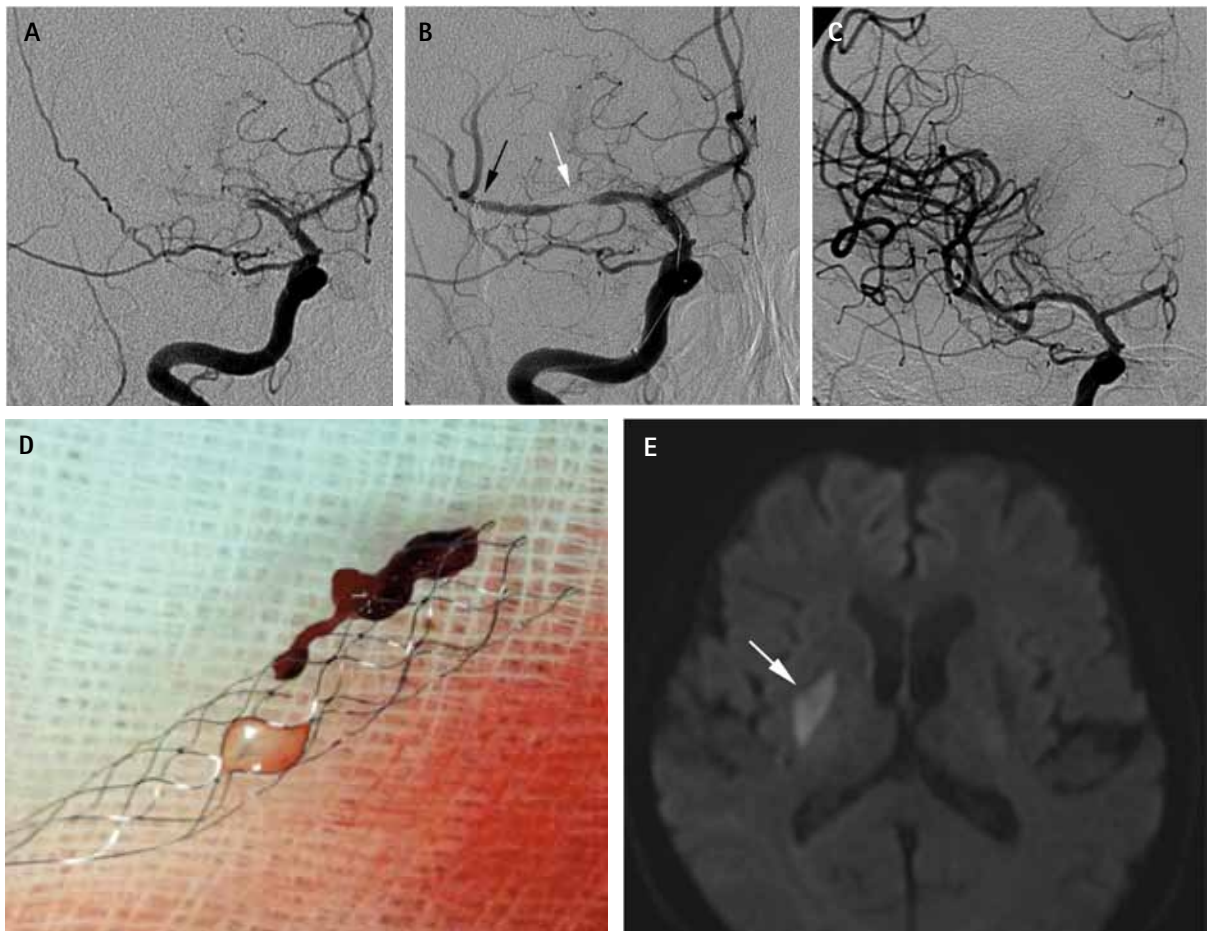


Abb. 1: 68-jähriger Patient mit akutem Schlaganfall durch einen MCA-Verschluss (A). Einbringung eines Stent-Retrivers mit direkter Flusswiederherstellung (B). Nach Entfernung des Stent komplette Rekanalisierung des Gefäßes (C). Entfernter Thrombus am Stent angehaftet (D). Die MRT nach Behandlung zeigt einen kleinen Infarkt im Bereich der Stammganglien (E).

A. carotis interna, seltener Dissektionen der A. carotis interna oder der A. vertebralis. Die zweite große Gruppe bilden die kardioembolischen Infarkte. Thromben, die im Herzen entstehen, werden in die intracerebrale Zirkulation ausgeschwemmt. Die häufigste Ursache für kardioembolische Infarkte ist das Vorhofflimmern. Diese Embolien stellen die häufigste Ursache von Territorialinfarkten dar, die in der Regel kortikal oder kortikal und subkortikal und nur selten – wie der Linsenkerninfarkt bei einem Mediateilinfarkt im Bereich der lentikulostriatalen Gefäßversorgung – rein subkortikal gelegen sind. Mikroangiopathische Infarkte entstehen in der Mehrzahl der Fälle auf dem Boden einer chronisch arteriellen Hypertonie. Hypertoniebedingt kommt es im Laufe der Zeit zu einer Hyalinisierung (Lipohyalinose, fibrinoide Nekrose) der Gefäßwand der kleinen Arterien und Arteriolen. Man unterscheidet zwischen der chronischen Mikroangiopathie, die sich klinisch in Form einer subkortikalen arteriosklerotischen Enzephalopathie – häufig in Form einer vaskulären Demenz – äußert, und der akuten mikroangiopathischen Infarzierung, den lakunären Infarkten. Letztere können klinisch stumm oder mit fokalen neurologischen Defiziten einhergehen.

Systemische Thrombolyse

Schon 1995 wurde gezeigt, dass die intravenöse Applikation eines Plasminogenaktivators [„recombinant tissue plasminogen activator“ (rt-PA)] innerhalb von drei Stunden nach Beginn der klinischen Symptomatik zu einer Senkung der Mortalität und des Behinderungsgrades führt. Die ECASS-3-Studie hat nachgewiesen, dass Patienten auch bei der Erweiterung des Zeitfensters auf 4,5 Stunden von der Thrombolyse profitieren, allerdings in geringerem Maße. Die intravenöse Lysetherapie ist nicht ausreichend effektiv bei großen Gefäßverschlüssen. Die Rekanalisierungsrate ist niedrig und das Outcome nur bei 15 bis 25 Prozent der Patienten gut.

Endovaskuläre Thrombektomie

Deutliche Fortschritte gab es in den vergangenen Jahren in der Entwicklung neuer endovaskulärer Verfahren zur Rekanalisierung akuter Gefäßverschlüsse. Bereits im Jahr 1999 konnte im Rahmen der PROACT-II-Studie gezeigt werden, dass die intraarterielle Applikation von rekombinanter

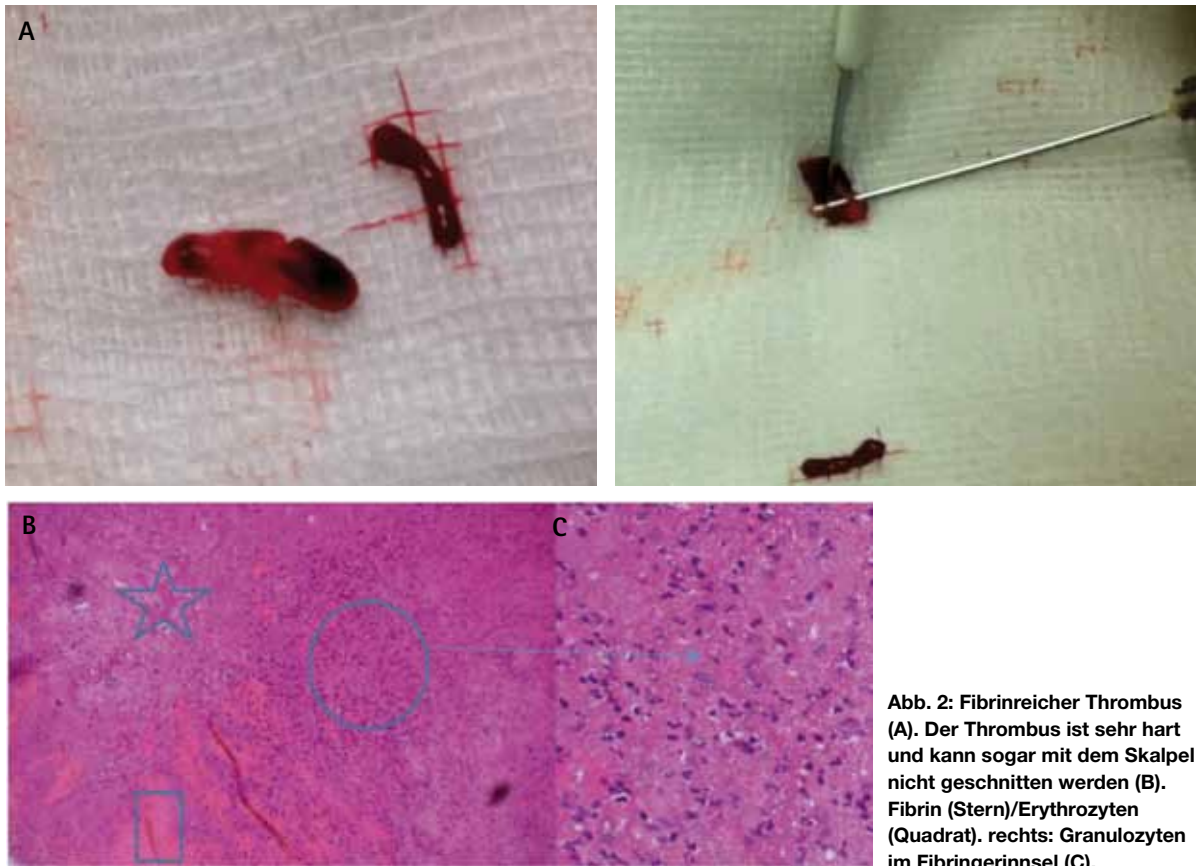


Abb. 2: Fibrinreicher Thrombus (A). Der Thrombus ist sehr hart und kann sogar mit dem Skalpel nicht geschnitten werden (B). Fibrin (Stern)/Erythrozyten (Quadrat). rechts: Granulozyten im Fibringerinnsel (C).

Prourokinase mithilfe eines Mikrokatheters direkt am Thrombus bei Verschlüssen der A. cerebri media das klinische Outcome nach 90 Tagen deutlich verbessert. In den vergangenen Jahren ist die lokale intrarterielle Lysetherapie durch die mechanische Thrombektomie ersetzt worden. Mithilfe eines korkenzieherförmigen Drahts, dem sogenannten Merci-Retriever, wurden Rekanalisierungsraten von 46 Prozent erreicht, später in modifizierter Form bis zu 69,5 Prozent. Ein anderer Ansatz mit Rekanalisierungsraten von 81,6 Prozent wurde mit dem Penumbra-System verfolgt, bei dem der Thrombus unter fortlaufender Aspiration mit einer Pumpe endovaskulär zerkleinert und abgesaugt wird. Die bislang besten angiographischen und klinischen Ergebnisse mit Rekanalisierungsraten von über 90 Prozent werden aber unter Einsatz von Stent-Retrievern erzielt. Dabei wird nach endovaskulärer Passage des Thrombus mithilfe eines Mikrokatheters der Stent-Retriever im Thrombus freigesetzt und anschließend zusammen mit dem Thrombus aus dem Gefäß herausgezogen (s. Abb. 1).

Histologische Untersuchung des Thrombus

Durch die Entwicklungen von Techniken der mechanischen Rekanalisierung ist es möglich, die Thromben aus den intracerebralen Gefäßen zu entfernen. Mit den früheren Thrombektomie-Systemen (Merci, Penumbra) konnte relativ selten

Thrombusmaterial gewonnen werden. Mit der neuen Technik der Stent-Retriever gelingt dies in etwa 90 Prozent der Fälle. Somit besteht in den meisten Fällen die Möglichkeit der histologischen Untersuchung des Thrombus.

Die histologische Charakterisierung könnte von großer klinischer Bedeutung sein, da sie möglicherweise folgende Fragen beantworten kann:

- Welche Thromben können mittels intravenöser Lysetherapie aufgelöst werden?
- Hat die Konsistenz des Thrombus Einfluss auf die Rekanalisierungsrate nach mechanischer Thrombektomie?
- Kann die Konsistenz eines Thrombus mit der Bildgebung erfasst werden?
- Kann die Thrombushistologie bei der Abklärung der Ursache eines Schlaganfalls helfen?
- Ist das klinische Outcome der Patienten abhängig von der Thrombushistologie?

Die wissenschaftlichen Arbeiten über die histologische Untersuchung von Thromben beim akuten Schlaganfall sind derzeit noch begrenzt. Die publizierten Arbeiten haben eine nur geringe Fallzahl und prospektive oder randomisierte Studien liegen noch nicht vor. Somit bleiben viele der dargestellten Fragen noch offen. Die bisherigen wichtigsten Erkenntnisse werden hier dargestellt. Die histologische Untersuchung von Thromben zeigte, dass diese in der Regel aus Fibrin,

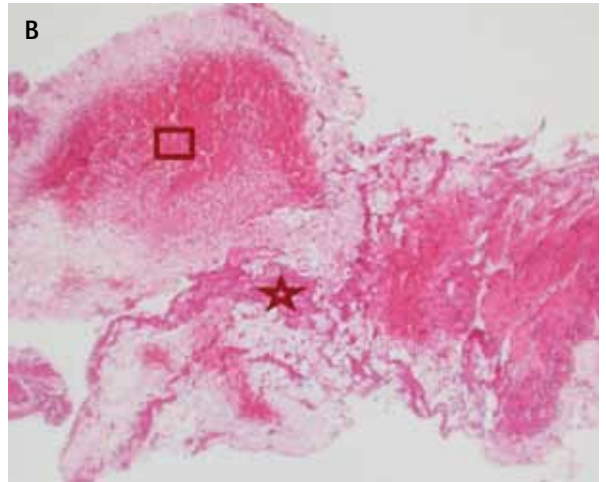


Abb. 3: Erythrozytenreicher Thrombus (A, B), Fibrin (Stern)/Erythrozyten (Quadrat).

Erythrozyten und Granulozyten bestehen, wobei Fibrin und Erythrozyten den größten Anteil ausmachen.

Einteilung der Thromben

Anhand des Verhältnisses von Fibrin und Erythrozyten können die Thromben wie folgt eingeteilt werden:

Fibrinreiche Thromben

Diese sogenannten „weißen Thromben“ bestehen überwiegend aus Fibrin und kleineren Anteilen von Erythrozyten; Granulozyten finden sich in den Fibrininseln (s. Abb. 2)

Erythrozytenreiche Thromben

Diese „roten Thromben“ bestehen zum größten Teil aus Erythrozyten mit geringen Anteilen von Fibrin. Es wird vermutet, dass sich die große Masse an Erythrozyten durch die Stauung des Blutes im Bereich des Verschlusses bildet und nicht im Bereich der proximalen arteriellen oder kardialen Ursache (s. Abb. 3).

Gemischte Thromben

Bei diesen Thromben ist das Verhältnis von Fibrin und Erythrozyten in etwa ausgeglichen (s. Abb. 4).

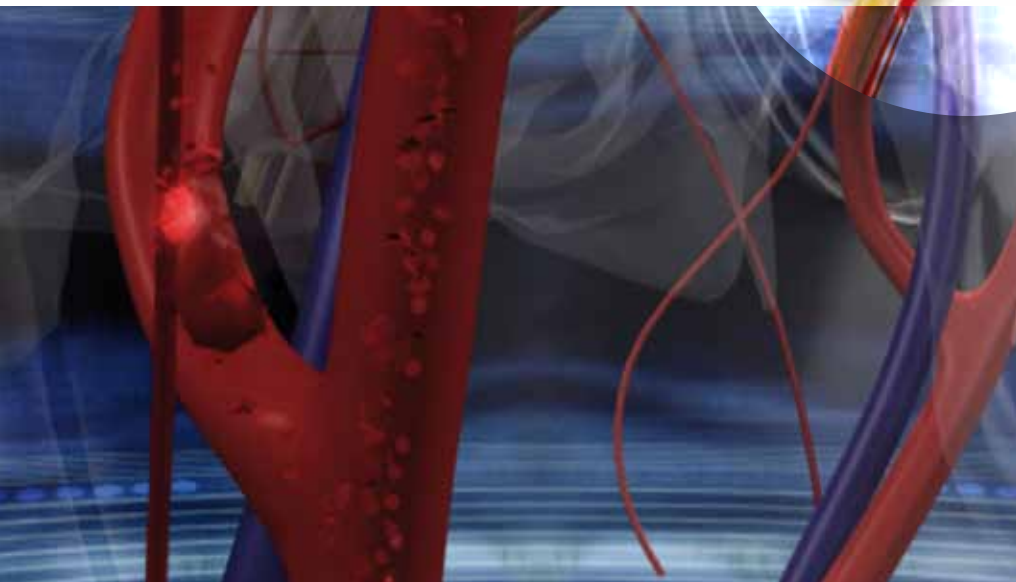
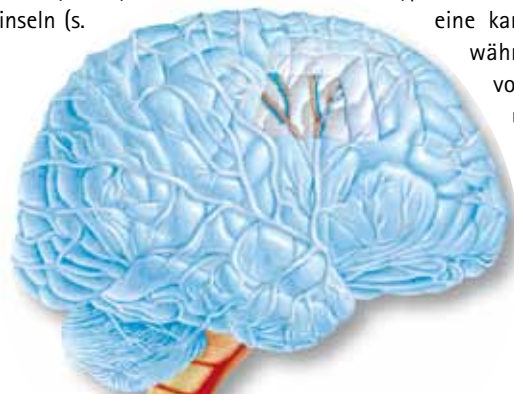
In seltenen Fällen kann ein Thrombus andere Bestandteile als Fibrin und Erythrozyten haben. In der Literatur wurden verkalkte Thromben beschrieben, die von einer verkalkten A. carotis interna-Stenose verursacht wurden. Es sind auch einzelne Fälle von fetthaltigen Thromben bekannt.

Zur Korrelation zwischen der Ursache des Schlaganfalls und der Histologie des Thrombus bestand traditionellerweise die

Hypothese, dass „rote Thromben“ durch eine kardiale Ursache entstehen, während „weiße Thromben“ vom arteriellen System verursacht werden. Die erste Studie (Marder et al.), die diese Korrelation untersucht hat, bestätigte diese Hypothese nicht. Es fanden sich sowohl bei kardialen als auch bei arteriellen Ursachen fibrinreiche und erythrozytenreiche Thromben.

Eine von uns durchgeführte Studie an 24 Thromben zeigte folgende Ergebnisse:

Bei zwölf Patienten war die Ursache des Schlaganfalls kardioembolischer Genese, bei elf Patienten handelte es sich um arterio-arterielle Embolien und bei einem Patient war die Ursache unklar. Von den 24 Thromben waren sieben (29%) fibrinreich, neun (38%) erythrozytenreich und acht (33%) wurden als gemischt eingestuft. Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Ursache des Schlaganfalls und der Histologie des Throm-



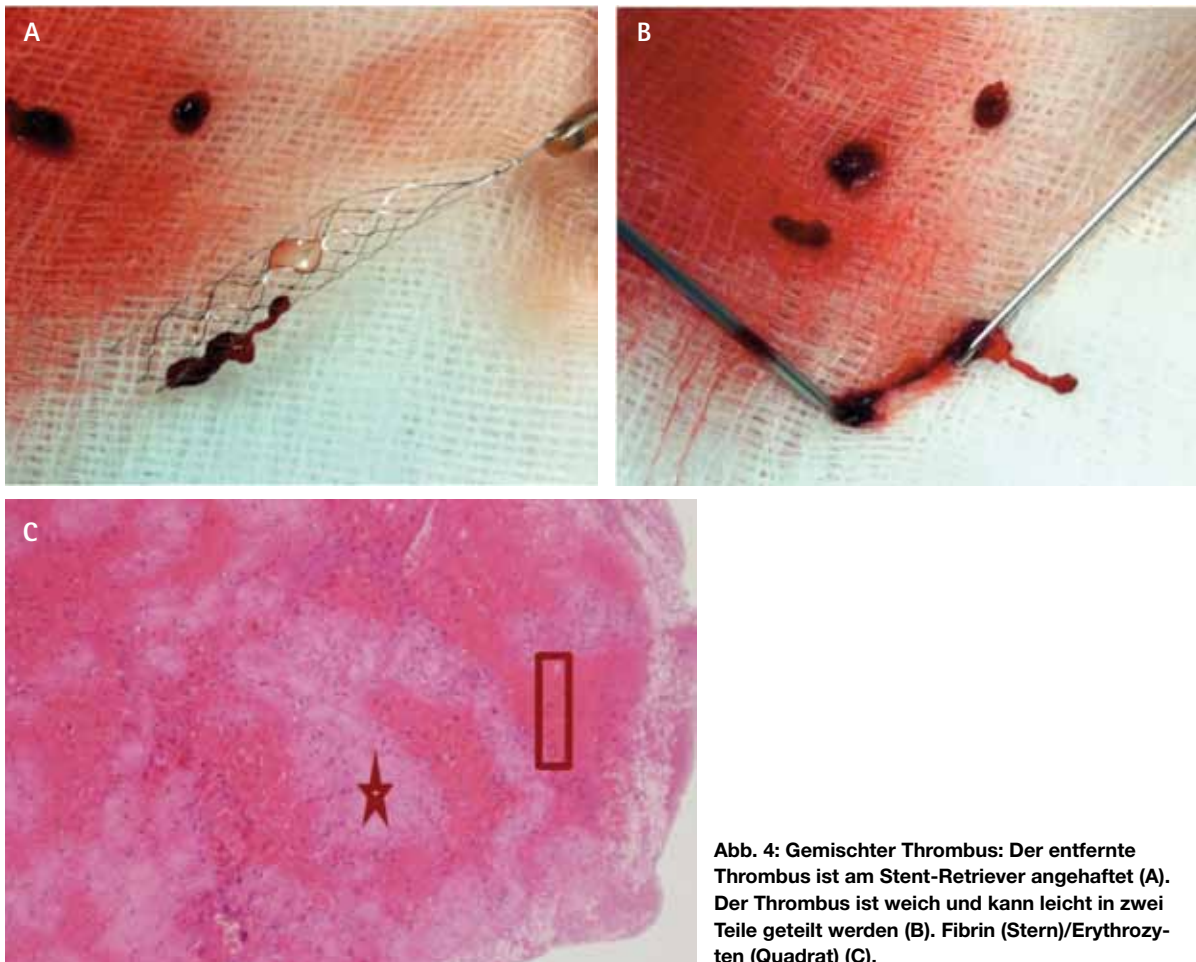


Abb. 4: Gemischter Thrombus: Der entfernte Thrombus ist am Stent-Retriever angehaftet (A). Der Thrombus ist weich und kann leicht in zwei Teile geteilt werden (B). Fibrin (Stern)/Erythrozyten (Quadrat) (C).

bus. Weitere Studien mit großer Fallzahl sind notwendig, um diese Befunde zu bestätigen.

Eine interessante Fragestellung ist, ob die Zusammensetzung eines Thrombus mit der Bildgebung erfasst werden kann. Liebeskind et al. zeigten, dass das hyperdense Mediazeichen in der Computertomographie bei akuten Verschlüssen der A. cerebri media mit der Thrombushistologie korreliert. Das Zeichen zeigte sich hauptsächlich bei erythrozytenreichen und gemischten Thromben; bei fibrinreichen Thromben zeigte es sich nur selten. Weiterhin gab es eine Korrelation mit dem „blooming artifact“ (Auslöschungartefakt) in den Gradientenechosequenzen im MRT. Dieser Auslöschungartefakt zeigte sich ebenfalls bei erythrozytenreichen und gemischten Thromben und nicht bei fibrinreichen Thromben.

Die Erfahrungen aus den ersten Studien zur tatsächlichen Histologie von Thromben beim akuten Schlaganfall können bei der Entwicklung und Testung der verschiedenen Thrombektomiesysteme helfen. Mittlerweile können in experimentellen Tiermodellen die gleichen Thromben wie beim Menschen erzeugt und so die verschiedenen Systeme getestet werden. Zur Frage, bei welcher Art von Thromben die Rekanalisierungsrate mit mechanischer Thrombektomie höher ist, liegen noch keine klinischen Daten vor. Eine tierexperimen-

telle Studie von Yuki et al. zeigte, dass bei fibrinreichen Thromben signifikant niedrigere Rekanalisationsraten erreicht werden als bei erythrozytenreichen Thromben.

Fazit

Arterio-arterielle Embolien und kardiale Embolien führen zu Verschlüssen von intracerebralen Gefäßen. Die intracerebralen Thromben bestehen in der Regel aus Fibrin, Erythrozyten und Granulozyten. Die Durchführung weiterer Studien zur Thrombushistologie wird die Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls voranbringen.

Literatur bei den Verfassern

¹Dr. Panagiotis Papanagiotou, ²Dr. Silvia Feiden,
²Prof. Wolfgang Feiden, ¹Dr. Christian Roth,
¹Prof. Wolfgang Reith

¹Klinik für Diagnostische und Interventionelle
Neuroradiologie, Universitätsklinikum des Saarlandes

²Institut für Pathologie, Trier

Korrespondenz: papanagiotou@me.com



Fragebogen Schlaganfall

Bitte kreuzen Sie jeweils nur eine Antwort an.

1 Welche Aussage ist in der Blutdruckbehandlung von Schlaganfallpatienten korrekt?

- Sie sollten in jedem Fall mit einem ACE-Hemmer oder alternativ mit einem AT1-Antagonisten behandelt werden.
- Thiazid-Diuretika sind nicht als Erstlinientherapie zu betrachten.
- Die Kombination von Beta-Blockern mit Kalziumkanal-Antagonisten ist besonders vorteilhaft für die Reduktion von Blutdruckschwankungen.
- Da Patienten von kleinen Blutdrucksenkungen nicht profitieren, ist bei jedem Schlaganfallpatienten ein Zielblutdruck von maximal 120/80 mmHg unbedingt einzuhalten.
- Kalziumantagonisten sollen Blutdruckschwankungen besonders effektiv reduzieren.

2 Welche Nebenwirkungen und Kontraindikationen sind bei Dabigatran zu beachten?

- Aufgrund der gegenseitigen Wirkungsabschwächung sollte die Kombination mit Protonenpumpeninhibitoren gemieden werden.
- Bei eingeschränkter Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min ist Dabigatran kontraindiziert.
- Da Dabigatran primär über die Niere metabolisiert wird, ist es auch bei ausgeprägter Leberfunktionsstörung unverändert anwendbar.
- Dabigatran zeigt grundsätzlich keine Interaktionen mit anderen Medikamenten und kann daher bedenkenlos kombiniert werden.
- Es sollte bei kardial vorgeschädigten Patienten nicht angewendet werden.

3 Welche Empfehlung zu Lebensstilmodifikationen ist korrekt?

- Die sekundärprophylaktische Wirkung von Bier ist erwiesenermaßen der von Rotwein überlegen.
- Körperlich eingeschränkte Patienten nach Schlaganfall sollten sich nicht zusätzlich durch sportliche Aktivitäten belasten.
- Alkohol- und Kaffeekonsum sind strikt zu meiden.
- Körperliche Aktivität und gesunde Ernährung können eine medikamentöse Blutdruckbehandlung unnötig werden lassen.
- Schokolade enthält große Mengen Fett und Cholesterin und sollte von Schlaganfallpatienten nicht konsumiert werden.

4 Welche Aussage zur Plättchenhemmung nach Schlaganfall trifft am ehesten zu?

- Nach einem Schlaganfall unter ASS-Therapie muss die ASS-Dosierung erhöht werden, um weitere Ereignisse zu verhindern.

- Patienten mit kryptogenem Schlaganfall profitieren generell nicht von einer plättchenhemmenden Therapie.
- Die Kombination von ASS und Clopidogrel ist nur in Ausnahmefällen indiziert, da sie zu einer unverhältnismäßigen Steigerung des Blutungsrisikos führen kann.
- Sollte die Kombination von ASS+Dipyridamol aufgrund von Nebenwirkungen nicht vertragen werden, muss Dipyridamol durch Clopidogrel ersetzt werden.
- Die Notwendigkeit einer ASS-Therapie nach Schlaganfall muss mindestens jährlich reevaluiert werden

5 Bei welchem Patienten halten Sie die TEA für am dringlichsten indiziert?

- weiblich, 80 Jahre, asymptomatische Stenose 60%, stabile KHK
- männlich, 75 Jahre, asymptomatische Stenose 70%, NYHA III, COPD III
- weiblich, 68 Jahre, Mediainfarkt rechts, ICA-Stenose rechts 80%, metastasiertes Mammakarzinom
- weiblich, 75 Jahre, Stammganglieninfarkt links, ICA-Stenose rechts 65%
- männlich, 60 Jahre, TIA mit Aphasie, Stenose ICA links 85%, stabile KHK

6 Intrazerebrale Thromben ...

- werden nur von einer Stenose der A. carotis interna verursacht.
- sind mikroangiopatischer Genese.
- haben als häufigste Ursache eine Vertebro-basilarstenose.
- sind hauptsächlich arterio-arterieller und kardialer Ursache.
- können nicht durch eine arterielle Dissektion verursacht werden.

7 Die intravenöse Lysetherapie ...

- kann bis zu sechs Stunden nach einem akuten ischämischen Schlaganfall eingesetzt werden.

- kann bis zu acht Stunden nach einem akuten ischämischen Schlaganfall eingesetzt werden.
- hat bei Patienten mit großen Gefäßverschlüssen ein hervorragendes klinisches Outcome.
- wird mit rekombinanter Prourokinase durchgeführt.
- wird mit „recombinant tissue plasminogen activator“ (rt-PA) durchgeführt.

8 Intrazerebrale Thromben bestehen in der Regel ...

- nur aus Fibrin.
- nur aus Erythrozyten.
- nur aus Kalk.
- aus Fibrin und Erythrozyten.
- aus Fibrin und Fett.

9 Welche Aussage ist falsch?

- Die Thrombushistologie korreliert nach den derzeitigen Erkenntnissen mit der Ursache des Schlaganfalls.
- Das hyperdense Mediazeichen ist bei erythrozytenreichen Thromben häufig.
- Der „blooming artifact“ ist bei erythrozytenreichen Thromben häufig.
- Die Rekanalisierungsrate ist nach tierexperimentellen Daten bei fibrinreichen Thromben niedrig.
- Thrombusmaterial kann am häufigsten mit einem Stent-Retriever gewonnen werden.

10 Die höchsten Rekanalisierungsraten bei großen intrazerebralen Gefäßverschlüssen können ...

- mit der intravenösen Lysetherapie erzielt werden.
- mit der intraarteriellen Lysetherapie erzielt werden.
- mit dem Merci-Retriever erzielt werden.
- mit dem Penumbra-System erzielt werden.
- mit dem Stent-Retriever erzielt werden.

Teilnahmebedingungen:

Die Landesärztekammer Nordrhein hat die CME-Fortbildung in diesem Heft anerkannt und bewertet die korrekte Beantwortung von mindestens 70 Prozent der Fragen mit drei Punkten. Senden Sie den ausgefüllten Fragebogen ausschließlich per Fax an ÄP NeurologiePsychiatrie. Sie erhalten von uns eine Bescheinigung über Ihre Teilnahme. Datenschutz: Ihre Namens- und Adressangaben dienen ausschließlich dem Versand der Bestätigungen und werden nicht an Dritte weitergegeben.

FAX: 089/7554797 bzw. 089/75967911

Ich versichere, alle Fragen ohne fremde Hilfe beantwortet zu haben.

Diese CME ist gültig bis 20.07.2013
VNR 2760512012045250100

Name _____ Praxisstempel

Straße, Hausnr. _____

PLZ, Ort (oder Stempel) _____

E-Mail-Adresse _____

(Mit der Angabe meiner E-Mail-Adresse erkläre ich mich einverstanden, per E-Mail von ÄRZTLICHE PRAXIS/Biermann Verlag GmbH kontaktiert zu werden.)

Ort, Datum _____

Unterschrift _____

Hier Ihre EFN eintragen/aufkleben: