

Akuter ischämischer Schlaganfall

Neue Ansätze in der Antithrombose-therapie

Der überwiegende Teil der Schlaganfälle (>80%) ist ischämisch bedingt und beruht auf einem plötzlichen Verschluss zerebraler Arterien [29]. In den meisten Fällen sind dafür Emboli verantwortlich, die aus atherosklerotisch veränderten Gefäßen am Hals (extrakraniell) bzw. dem Gehirn selbst (intrakraniell) stammen oder kardialen Ursprungs sind (z. B. bei Vorhofflimmern). Dementsprechend zielt die derzeitige Akuttherapie des Schlaganfalls darauf ab, das verschlossene Gefäß durch Auflösung des Thrombus möglichst rasch wieder zu eröffnen (Thrombolyse). Dazu wird als einziges zugelassenes Medikament der sog. rekombinante Gewebez Plasminogenaktivator (rt-PA) verwendet.

Aufgrund seines engen therapeutischen Zeitfensters von 4,5(–6) h nach Symptombeginn und multipler anderer Kontraindikationen erhalten jedoch sogar auf überregional zertifizierten Stroke-Units in Deutschland im Durchschnitt nur ca. 14–16% aller Schlaganfallpatienten rt-PA [68]. Hinzu kommt, dass rt-PA das Blutungsrisiko für systemische und intrakranielle Blutungen signifikant erhöht. Dieses Blutungsrisiko steigt, je länger sich der Therapiebeginn verzögert. Gleichzeitig nimmt die Effektivität von rt-PA ab [46]. Die Zeitabhängigkeit einer thrombolytischen Therapie wurde kürzlich durch zwei weitere Studien untermauert, welche die Wirksamkeit und Sicherheit des neu-

en Plasminogenaktivators Desmoteplase bzw. des gegen Fibrinogen gerichteten Wirkstoffs Ancoed im 9- bzw. 6-Stunden-Zeitfenster nach Schlaganfall untersuchen und beide negativ ausfielen [38, 47].

Ganz ähnlich sieht die Situation in der (frühen) Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfälle aus. Hierfür kommen Thrombozytenfunktionshemmer (TFH) oder, bei nachgewiesener kardialer Emboliequelle, Antikoagulanzen wie beispielsweise Phenprocoumon (Marcumar®) zum Einsatz. Die Wirksamkeit dieser Substanzen ist ebenfalls limitiert (insbesondere TFH) und die Anwendung geht mit einem signifikant erhöhten Blutungsrisiko einher (insbesondere Antikoagulanzen), wodurch das Nutzen-Risiko-Verhältnis geschmälert wird [40]. Auch bei den neueren TFH (z. B. Terutroban, Clostazol, Prasugrel) und oralen Antikoagulanzen (direkte Thrombininhibitoren, FXa-Hemmer) bleibt dieses Problem grundsätzlich weiter bestehen [10, 69, 76], wobei sich für letztere ein signifikanter Vorteil hinsichtlich intrakranieller Blutungsereignisse abzeichnet [16]. Eine ausführliche Bewertung der umfangreichen Literatur zu den neuen oralen Antikoagulanzen in klinischer Entwicklung erfolgte kürzlich von Veltkamp und Hacke [76], worauf an dieser Stelle verwiesen wird.

Obwohl Thrombozyten und die plasmatische Blutgerinnung also seit vielen Jahren zentrale therapeutische Zielstrukturen bei akuten zerebralen Durchblutungsstörungen sind, ist ihre genaue pathophysiologische Rolle erstaunlicher-

weise kaum untersucht und die räumliche und zeitliche Sequenz der molekularen Prozesse der Thrombusbildung im ischämischen Gehirn weitgehend unklar [72].

Die folgende Übersicht fasst neue pathophysiologischen Erkenntnisse zur Funktion von Blutplättchen und plasmatischer Blutgerinnung im Schlaganfallmodell zusammen und referiert innovative antithrombotische Therapiestrategien aus der präklinischen Entwicklung an der Schwelle zur klinischen Testung.

Modell der transienten Fadenokklusion der A. cerebri media

Sämtliche im Folgenden dargestellten Ergebnisse wurden am Modell der sog. transienten Okklusion der A. cerebri media (MCA; „transient middle cerebral artery occlusion“, tMCAO) in der Maus erhoben, weshalb dieses Schlaganfallparadigma zunächst kurz eingeführt wird. Bei der tMCAO wird der Hauptstamm der MCA mittels eines mikrochirurgisch über die A. carotis interna (ACI) eingebrachten Fadens verschlossen, was eine Infarzierung abhängiger Hirnareale zur Folge hat. Der Vorteil des Modells liegt darin, dass der Faden wieder aus dem Gefäß entfernt werden kann und sich so eine Reperfusion des betroffenen Gewebes erreichen lässt. Es handelt sich bei der tMCAO also um ein Ischämie/Reperusionsmodell [11]. Aufgrund der guten Reproduzierbarkeit von Infarktgröße und funktionellen

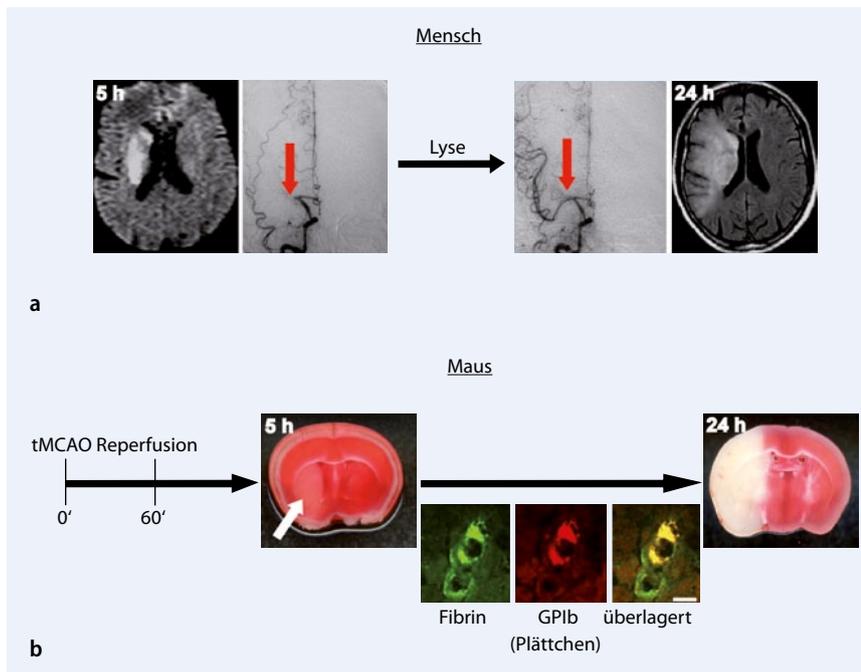


Abb. 1 ▲ Die Rekanalisation einer verschlossenen Hirnarterie ist eine notwendige, jedoch nicht immer hinreichende Bedingung für ein günstiges Outcome nach einem ischämischen Schlaganfall. **a** Situation beim Schlaganfallpatienten: Trotz rascher (nach 5 h) Wiedereröffnung der proximal verschlossenen A. cerebri media durch intraarterielle Lyse (rote Pfeile) kommt es im Verlauf bis zum Tag 1 zu einer signifikanten Größenzunahme des Schlaganfalls. **b** Diese Situation kann im Mausmodell nachgestellt werden: 5 h nach transientem Verschluss der A. cerebri media für 60 min ist das Infarktareal noch auf die Basalganglien begrenzt (2,3,5-Triphenyltetrazoliumchloridfärbung, weißer Pfeil). Nach 24 h ist der Infarkt voll ausgebildet und bezieht den Kortex mit ein, obwohl die A. cerebri media wieder offen ist. Grund dafür ist u. a. eine progrediente Thrombusbildung in der zerebralen Mikrozirkulation, hier immunhistochemisch mittels Kofärbung gegen Fibrin (59D8-Antikörper) und GPIb (Blutplättchenmarker) dargestellt. Die weiße Linie entspricht 100 µm. (Nach [43]). MRT-Bilder und DSA mit freundl. Genehmigung von Prof. Martin Bendszus, Abteilung für Neuroradiologie, Universitätsklinik Heidelberg

Ausfällen ist die tMCAO das derzeit am weitesten verbreitete Schlaganfallmodell.

Zudem ist bei der tMCAO bekannt, dass es ähnlich wie bei einigen Patienten nach Thrombolyse [17] trotz erfolgreicher Rekanalisation der MCA (Ziehen des Fadens nach 60 min) über einen Zeitraum von ca. 24 h zu einem weiteren (sekundären) Infarktwachstum kommt (■ Abb. 1). Die Wiedereröffnung großer Hirnarterien nach einem embolischen Schlaganfall ist also sowohl im Tiermodell als auch beim Menschen eine notwendige, jedoch nicht in allen Fällen hinreichende Bedingung für ein günstiges funktionelles Outcome. Die genauen Pathomechanismen, die diese sekundäre Gewebeschädigung trotz Reperfusion bedingen, sind allerdings unklar: Diskutiert werden neben einer Vielzahl weiterer Faktoren (Exzitotoxizität, freie Radikale, Immunmechanismen) [26] eine hypoxiebedingte Aktivierung des Endothels sowie die sekundäre

Anlagerung von Thrombozyten während der Reperfusion, deren Aktivierung unter Einschluss der plasmatischen Blutgerinnung mit nachfolgender Thrombusbildung in der zerebralen Mikrozirkulation einhergeht (■ Abb. 1, [43, 58, 82]).

Die Rate intrazerebraler Blutungen nach tMCAO in unbehandelten Mäusen ist vermutlich relativ gering (ca. 10% leichte hämorrhagische Transformation des Infarktareals am Tag 1 nach 3-stündiger tMCAO [59], unter 5% nach einstündiger MCAO [eigene Beobachtungen]), sodass mit diesem Modell sehr sensitiv Blutungskomplikationen, z. B. durch Blutplättchenblockade, aufgedeckt werden können.

Neben den genannten Vorteilen hat die tMCAO, wie jedes Tiermodell, jedoch auch eine Reihe von praktischen Limitationen, die an anderer Stelle ausführlich diskutiert sind [11].

Neue Thrombozytenfunktionshemmer

Eine überschießende Aktivierung von Blutplättchen und deren Ablagerung am ischämischen Gefäßendothel im Gehirn wurde schon früher in experimentellen Schlaganfallmodellen, u. a. an Primaten, beschrieben [21, 58]. Dementsprechend hat man versucht, durch Gabe von Acetylsalicylsäure (ASS) als Prototyp eines TFH positive Effekte nach fokaler zerebraler Ischämie zu induzieren. In einer Studie an Ratten war ASS nur nach temporärem (mit Reperfusion), nicht aber permanentem (ohne Reperfusion) Verschluss der MCA wirksam [4]. In der Maus mussten mehrfach ultrahohe ASS-Dosen (6×40 mg/kg, entsprechend ca. 19 g im Menschen) appliziert werden, um eine signifikante Reduktion der Infarktgröße zu erzielen [5]. Ein Einfluss auf das funktionelle Defizit wurde jedoch nicht beobachtet und niedrigere Dosierungen blieben wirkungslos. Zusammenfassend deuten die Ergebnisse darauf hin, dass ASS nur eine moderate Potenz in akuten Schlaganfallmodellen besitzt, was sich mit den klinischen Studien zur (frühen: innerhalb von 48 h) Sekundärprophylaxe mit ASS nach zerebraler Ischämie deckt [13, 41]. Im Tier scheinen die Effekte von ASS zudem weniger über die Hemmung von Blutplättchen und Thrombusbildung, sondern vielmehr über die antiinflammatorische und antiexzitotoxische Wirkung dieses Cyclooxygenase-1(COX-1)-Blockers vermittelt zu werden.

Die Behandlung von Primaten (Baboons) mit Ticlopidin, welches ähnlich dem Clopidogrel den P2Y₁₂-Rezeptor auf Blutplättchen inhibiert und als ADP-Antagonist fungiert, konnte nach Schlaganfall die Bildung von Mikrothromben in den Basalganglien reduzieren [21]. Allerdings war dafür eine Kombination mit Heparin notwendig, was die Beurteilung der beteiligten Signalwege (Blutplättchen vs. plasmatische Blutgerinnung) erschwert.

Durch die zunehmende Verfügbarkeit transgener Mauslinien und spezifischer blockierender Antikörper konnten in den letzten Jahren neue Thrombozytenfunktionsmoleküle identifiziert werden, welche für die Thrombusentstehung nach zerebraler Ischämie von großer mechanisti-

Hier steht eine Anzeige.



scher Relevanz sind [71, 72]. So zeigte sich, dass die Thrombusbildung am aktivierten Endothel in definierten Schritten unter Einbeziehung distinkter Thrombozytenmembranmoleküle abläuft (■ **Abb. 2**): Für das anfängliche, zunächst noch lose Andocken der Blutplättchen an die Gefäßwand (sog. „rolling“ oder „tethering“) ist der GPIb-V-IX-Rezeptor-Komplex essenziell, der exklusiv auf Blutplättchen und ihren Vorläuferzellen, den Megakaryozyten, exprimiert wird. Unter hohen Scherkräften ($>500 \text{ s}^{-1}$), wie sie beispielsweise in krankhaft stenosierte Gefäße herrschen, geht dieser Komplex eine Bindung mit dem von-Willebrand-Faktor (VWF) auf aktivierten oder geschädigten Endothelzellen ein (■ **Abb. 2a**). Im weiteren Verlauf und zunehmender Gefäßschädigung kommt es durch die Freisetzung subendothelialer Bindegewebsproteine (v. a. Kollagen) zu einer weiteren Aktivierung und festeren Anheftung der Blutplättchen an die Gefäßwand (■ **Abb. 2b**). Dieser Schritt wird v. a. über die Bindung von Kollagen an thrombozytäre Kollagenrezeptoren vermittelt. Unter den vielen verschiedenen Kollagenrezeptoren auf Blutplättchen ist GPVI dabei der funktionell wichtigste [56].

Durch Aktivierung des Fibrinogenrezeptors GPIIb/IIIa (ein Mitglied der Integrinfamilie von Adhäsionsrezeptoren) als Ausgangspunkt der gemeinsamen Endstrecke der Blutplättchenaktivierung, gipfelt die Kaskade schließlich in einer irreversiblen Blutplättchenaggregation und nachfolgendem Thrombuswachstum (■ **Abb. 2c**).

Wir sind in den letzten Jahren der Frage nachgegangen, ob sich durch die Blockade eines oder mehrerer der oben genannten Schritte positive Effekte im Schlaganfallmodell der tMCAO in der Maus erzielen lassen. Dabei kamen spezifisch gegen die jeweiligen Oberflächenmoleküle gerichtete Antikörper bzw. Bestandteile davon (Fab-Fragmente) zum Einsatz.

Blockade des GPIb-VWF-Signalweges

Es zeigte sich, dass die Verhinderung der frühen Blutplättchenadhäsion durch

Nervenarzt 2012 · 83:435–449 DOI 10.1007/s00115-011-3368-6
© Springer-Verlag 2011

P. Kraft · B. Nieswandt · G. Stoll · C. Kleinschnitz Akuter ischämischer Schlaganfall. Neue Ansätze in der Antithrombolyse

Zusammenfassung

Die derzeit einzige empfohlene medikamentöse Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls ist die Thrombolysen innerhalb des 4,5- (bis 6-)Stunden-Fensters. In der (frühen) Sekundärprophylaxe kommen Thrombozytenaggregationshemmer und, bei kardialer Emboliequelle, Antikoagulanzen zum Einsatz. Die genannten Substanzen sind jedoch entweder nur moderat wirksam (Thrombozytenaggregationshemmer) oder gehen mit einem signifikanten Blutungsrisiko einher (rt-PA, Antikoagulanzen). Obwohl der überwiegende Teil der Schlaganfälle durch lokale oder embolische Gefäßverschlüsse hervorgerufen wird, ist über die Rolle von Blutplättchen bei der akuten Schlaganfallentwicklung im Hirnkreislauf selbst bisher erstaunlich wenig bekannt. Die Entwicklung transgener Mauslinien ermöglichte es in den letzten Jahren, elementare Schritte der Thrombusbildung nach zerebraler Ischämie auf Ebene der Blutplättchen und der plasmatischen Blutgerinnung im Schlaganfallmodell zu analysieren. Dabei fand man, dass eine Verhinderung der frühen Adhäsion von Blutplättchen an die Gefäßwand über die Ausschaltung der Blut-

plättchenoberflächenrezeptoren GPIIb und GPVI dramatische Effekte auf die Schlaganfallgröße und das funktionelle Defizit hat, ohne dass dadurch die Blutungsgefahr ansteigt. Darüber hinaus konnte entgegen der vorherrschenden Lehrmeinung gezeigt werden, dass die Aktivierung des intrinsischen Gerinnungssystems über den Blutgerinnungsfaktor XIIa (FXIIa) entscheidend an der Thrombusbildung beim Schlaganfall beteiligt ist. Auf Grundlage dieser Beobachtungen wurden spezifische GPIIb- und FXIIa-Inhibitoren entwickelt, die im Experiment vor Schlaganfällen schützen, aber nicht mit den gefürchteten Blutungskomplikationen einhergehen. Diese Substanzen bilden die Basis für das neue Konzept einer „blutungsrisikofreien Antithrombose“ beim ischämischen Schlaganfall und anderen thromboembolischen Erkrankungen, welches derzeit die präklinische Entwicklung durchläuft.

Schlüsselwörter

Schlaganfall · Thrombus · Thrombozyten · Gerinnung · Blutung

Acute ischemic stroke. New approaches to antithrombotic treatment

Summary

The only recommended therapy in the acute phase of ischemic stroke is thrombolysis within 4.5–(6) h after symptom onset. For secondary stroke prevention platelet inhibitors or, in cases of cardiac embolism, anticoagulants are used. However, these substances bear significant limitations: either they show only moderate efficacy (platelet inhibitors), or they are associated with a considerable bleeding risk (rt-PA, anticoagulants). Although the majority of strokes are caused by embolic or thrombotic vessel occlusion, strikingly little is known about the pathophysiological role of platelets and their local function in the brain vasculature. The recent development of novel transgenic mouse lines paved the way for the in-depth analysis of the different molecular steps of thrombus formation involving platelets and the plasma coagulation cascade in models of acute ischemic stroke. It was demonstrated that prevention of early platelet adhesion to the damaged vessel wall by blocking the platelet

surface receptors GPIIb or GPVI dramatically protects against experimental stroke without increasing the frequency of intracranial hemorrhage. Moreover, the critical involvement of the blood coagulation factor XII (FXII)-driven intrinsic coagulation cascade in thrombus formation during the course of ischemic brain damage could be unraveled thereby disproving established concepts of hemostasis. Based on these findings novel pharmacological blockers of GPIIb and FXIIa were designed that likewise proved to be safe and effective in animal stroke studies. Those compounds now lay the groundwork for a novel and intriguing concept in ischemic stroke and other thromboembolic diseases: antithrombosis devoid of any bleeding complications. Further preclinical testing is currently ongoing.

Keywords

Stroke · Thrombus · Platelets · Hemostasis · Hemorrhage

Hier steht eine Anzeige.



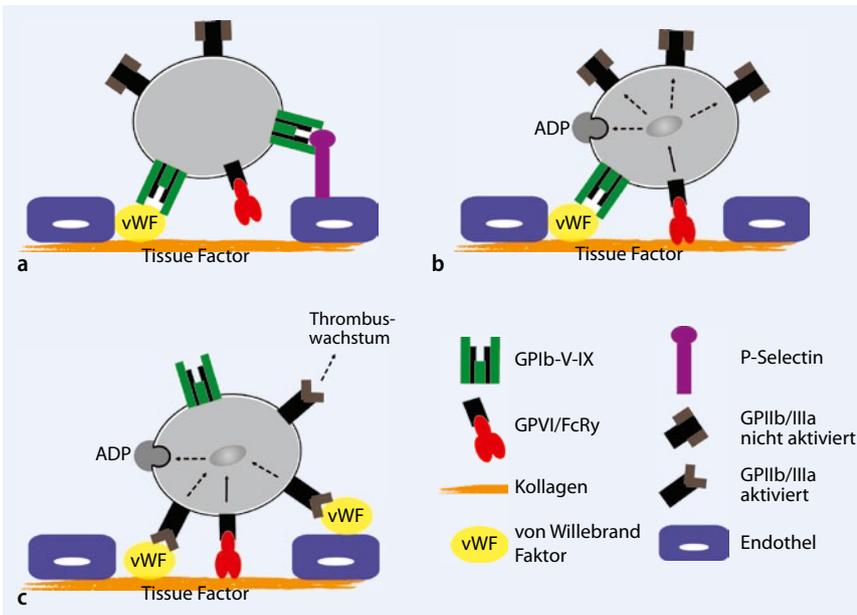


Abb. 2 Die verschiedenen Schritte der Blutplättchenadhäsion, Aktivierung und Aggregation am aktivierten Endothel. **a** Die initiale Adhäsion („tethering“) der Blutplättchen erfolgt über die Bindung des GPIIb-V-IX-Rezeptor-Komplexes an die A1-Domäne des von-Willebrand-Faktors (VWF) auf Endothelzellen. Durch Bindung an P-Selectin, das ebenfalls von aktiviertem Endothel exprimiert wird, kann zusätzlich eine Plättchenrekrutierung an die intakte Gefäßwand erfolgen. **b** GPVI-Kollagen-Interaktionen führen in einem 2. Schritt zur Bildung eines stabileren Thrombus. Zudem erfolgt eine zelluläre Aktivierung mit Freisetzung von Plättchenagonisten (v. a. ADP) und Transformation der GPIIb/IIIa-Rezeptoren in einen hoch affinen Zustand. **c** Durch Anstoßen der gemeinsamen Endstrecke der Blutplättchenaktivierung über den GPIIb/IIIa (Integrin-Fibrinogen)-Signaltransduktionsweg kommt es schließlich zu einer irreversiblen Plättchenaggregation und nachfolgendem Thrombuswachstum. (Adaptiert aus [72])

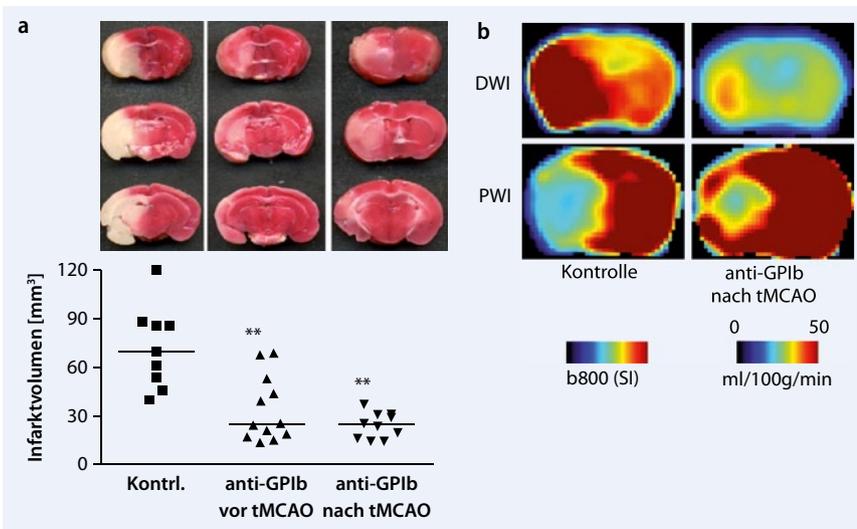


Abb. 3 Die Blockade von GPIIb auf Thrombozyten schützt vor akuter zerebraler Ischämie. **a** (oben) Repräsentative 2,3,5-Triphenyltetrazoliumchlorid-gefärbte Hirnschnitte am Tag 1 nach tMCAO in unbehandelten Kontrollen bzw. Mäusen, denen unmittelbar vor oder 1 h nach Ischämie blockierende Antikörpern gegen GPIIb appliziert wurden. Die Ischämieareale kommen weiß zur Darstellung und sind in Anti-GPIIb-behandelten Tieren signifikant kleiner ausgeprägt wie die Infarktmetrie (unten) belegt, $**p < 0,01$, horizontale Linien: Median. **b** Die Ultrahochfeld-MRT (17,6 Tesla) mit PWI- und DWI-Sequenzen zeigt, dass die Grundlage des schützenden Effektes einer GPIIb-Blockade eine verbesserte Reperfusion insbesondere im Kortex Anti-GPIIb-behandelter Tiere ist. (Nach [60])

Anti-GPIIb-Fab Schlaganfallvolumen und neurologisches Defizite am Tag 1 nach tMCAO dramatisch reduziert (Abb. 3a, [44]). Unter translationalen Gesichtspunkten ist dabei wichtig zu erwähnen, dass sowohl die prophylaktische Gabe von Anti-GPIIb-Fab (vor Ischämieinduktion) als auch die Verabreichung 1 h nach Beginn des Schlaganfalls (therapeutischer Ansatz) wirksam war. Zudem hielt der protektive Effekt über Tage an. Überaus relevant war auch die Beobachtung, dass es trotz einer stark verlängerten Blutungszeit in Anti-GPIIb-Fab-behandelten Mäusen nicht zu Spontanblutungen oder einer Zunahme intrakranieller Hämorrhagien kam, wie wir durch serielle magnetresonanztomographische (MRT-)Messungen nachweisen konnten. Daraus lässt sich schließen, dass GPIIb zwar entscheidend zur pathologischen Thrombusbildung im arteriellen Gefäßsystem beiträgt, für die Verhinderung von Blutungskomplikationen im Rahmen eines zerebralen Ischämie-/Reperfusionsschadens jedoch nicht benötigt wird, was nebenbei eine enge Korrelation von Blutungszeit und Blutungswahrscheinlichkeit infrage stellt [64, 72].

Dieses überraschende Ergebnis eröffnet somit prinzipiell die bestechende Möglichkeit einer „blutungsfreien Anti-thrombose“ und wurde kurze Zeit später in einer unabhängigen Studie in transgenen Tieren bestätigt [34]. In einer Folgeuntersuchung konnten wir belegen, dass die Inhibierung von GPIIb tatsächlich mit einer verbesserten kortikalen Reperfusion nach tMCAO im Vergleich zu unbehandelten Tieren einhergeht [60]. Dazu wurden Anti-GPIIb-Fab-behandelte Mäuse im Ultrahochfeld-MRT (17,6 Tesla) gemessen und der zerebrale Blutfluss (CBF) über perfusionsgewichtete (PWI) CASL („continuous arterial spin labeling“)-Sequenzen in vivo quantifiziert (Abb. 3b). Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass das bisher maximal untersuchte Zeitfenster einer GPIIb-Blockade 1 h nach Schlaganfallbeginn beträgt, und die Befunde momentan lediglich am Modell der tMCAO erhoben wurden.

Die Tatsache, dass bestimmte *GpIb*-Genpolymorphismen über eine vermehrte Interaktion von GPIIb mit VWF mit

Hier steht eine Anzeige.



einem erhöhten Schlaganfallrisiko assoziiert sind [3, 62], deutet darauf hin, dass dieser Signalweg auch beim Menschen von Relevanz sein könnte. Da seit Kurzem auch humanisierte Anti-GPIIb-Antikörper verfügbar sind, die bereits bemerkenswerte antithrombotische Effekte in Primaten gezeigt haben [79], lässt sich diese Hypothese in Zukunft weiter testen.

Der Hauptbindungspartner von GPIIb ist VWF auf Endothelzellen (■ **Abb. 2a**). Beim VWF handelt es sich um ein multimeres Glykoprotein variabler Molekülgröße, welches ausschließlich in Endothelien und Megakaryozyten produziert wird. Die zentrale Bedeutung des VWF für die normale Blutgerinnung (Hämostase) drückt sich nicht zuletzt darin aus, dass die von-Willebrand-Krankheit, der ein qualitativer oder quantitativer Defekt von VWF zugrunde liegt, die häufigste erbliche Blutgerinnungsstörung beim Menschen ist [23]. Umgekehrt kann eine erhöhte VWF-Aktivität im Gefäßsystem zu einer gesteigerten Thromboseneigung führen. Insbesondere für das initiale, noch lose Anheften der Blutplättchen an das Gefäßendothel ist der VWF von größter Wichtigkeit ([25], ■ **Abb. 2a**). Einzigartig ist dabei, dass es nur unter dem Einfluss hoher Scherkräfte, wie sie z. B. in stenotisierten Arterien oder nach Reperfusion im Anschluss an eine Ischämie vorkommen, zu einer Konformationsänderung im Molekül kommt, die die Bindung des VWF an GPIIb auf Blutplättchen überhaupt erst möglich macht. Der GPIIb-VWF-Signalweg ist daher unter therapeutischen Gesichtspunkten bei thrombotischen Erkrankungen inkl. zerebraler Durchblutungsstörungen attraktiv, da seine Blockade die normale Blutstillung in gesunden Gefäßen möglicherweise nicht bzw. nur moderat beeinträchtigen würde. Tatsächlich zeigte sich, dass Mäuse, denen der VWF fehlt, signifikant kleinere Schlaganfälle entwickelten als entsprechenden Kontrollen [45]. Dieser Schutz ließ sich durch externe Gabe von VWF wieder vollständig umkehren [24]. Die Rate intrazerebraler Blutungen war hingegen in den *Vwf*-defizienten Tieren nach tMCAO nicht erhöht. Die Befunde stehen im Einklang mit den Ergebnissen nach Blockade von GPIIb auf Thrombozyten (s. oben) und unterstreichen die

Wichtigkeit der GPIIb-VWF-Interaktion im Rahmen pathologischer Thrombosen im Gehirn. Interessanterweise konnten neuere Populationsstudien belegen, dass erhöhte VWF-Spiegel im Serum ein unabhängiger Risikofaktor für ischämische Schlaganfälle sind [9, 78], eine Tatsache, die für die koronare Herzerkrankung schon länger bekannt war [77]. Auf genetischer Ebene wurden zudem *Vwf*-Polymorphismen identifiziert, die mit einem signifikant höheren Schlaganfallrisiko assoziiert sind [19, 74].

Unter physiologischen Bedingungen werden große VWF-Multimere, die die stärkste thrombotische Aktivität aufweisen, im Blut rasch von einem Enzym gespalten, der sog. „disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin repeats 13“ (ADAMTS13). Dies dient dazu, eine spontane Thrombusbildung zu verhindern. Patienten mit thrombotisch thrombozytopenischer Purpura (TTP) haben oft funktionshemmende Autoantikörper gegen ADAMTS13 und neigen daher zu vermehrten Thrombosen, u. a. im Gehirn [48, 84]. Sollte der VWF tatsächlich für die Thrombusbildung in den zerebralen Gefäßen nach Ischämie relevant sein, würde man daher erwarten, dass das Fehlen von ADAMTS13 die Empfänglichkeit für ischämische Schlaganfälle steigert. In der Tat entwickelten *Adamts13*-Knockout-Mäuse deutlich größere Schlaganfälle nach MCAO als Wildtypen [31, 55]. Umgekehrt führte die Applikation von ADAMTS13 in genetisch unveränderten Tieren zu kleineren Schlaganfällen [83]. Ähnlich wie beim VWF nimmt das Schlaganfallrisiko proportional zu den ADAMTS13-Spiegeln im Blut zu [9].

Zusammenfassend sprechen die bisherigen experimentellen Daten dafür, dass die GPIIb-VWF-Achse eine Schlüsselrolle bei der Thrombusbildung im Rahmen von Schlaganfällen einnimmt. Da deren Blockade nicht mit erhöhten Blutungsraten assoziiert zu sein scheint, könnten sich daraus attraktive neue Therapieoptionen ergeben.

Blockade von GPVI

Das lose Andocken der Blutplättchen an das geschädigte Endothel erfolgt überwiegend über die GPIIb-VWF-Interak-

tion. Diese ist jedoch prinzipiell reversibel und für die endgültige Ausbildung eines gefäßverschließenden Thrombus noch nicht ausreichend. Dafür bedarf es einer weiteren Aktivierung und der festeren Adhärenz der Blutplättchen, die u. a. über GPVI und dessen Bindung an unter dem Endothel gelegene Bindegewebsstrukturen (v. a. Kollagen) vermittelt wird (■ **Abb. 2b**). GPVI ist ein sog. Typ-1-Transmembranrezeptor der Immunglobulin(Ig)-Superfamilie, der ausschließlich in Blutplättchen vorkommt [56]. In verschiedenen In-vitro- und Ex-vivo-Modellen, in denen die Bildung von Thromben durch an der verletzten Gefäßwand exponiertes Kollagen ausgelöst wurde, hatte die Blockade von GPVI mit spezifischen Antikörpern einen durchschlagenden antithrombotischen Effekt [37, 53, 55]. Passend dazu waren die genannten Anti-GPVI-Antikörper in der Lage, das Infarktvolume am Tag 1 nach tMCAO in Mäusen zu reduzieren [44]. Wieder erwies sich dieses Therapieprinzip als sicher und die Rate intrazerebraler Hämorrhagien nahm dadurch nicht zu. In Analogie zu unseren experimentellen Befunden waren die Plasmaspiegel von löslichem GPVI bei Patienten mit akuten Schlaganfällen signifikant erhöht, was auf vermehrte GPVI-Aktivierung in diesen Patienten hindeutet [2].

Aufbauend auf den vielversprechenden Befunden nach Inhibierung von GPIIb und GPVI lag es nahe, auch die diesen Rezeptoren nachgeschalteten Signalwege zu analysieren. Ein fundamentaler Schritt der Blutplättchenaktivierung ist der rasche Anstieg der intrazellulären Kalziumkonzentration. Dabei strömt Kalzium sowohl von außen ein, wird aber auch aus in der Zelle gelegenen Speichern ausgeschüttet [30, 36]. Wir konnten nachweisen, dass diese plötzlichen Kalziumverschiebungen in Thrombozyten ganz entscheidend von zwei Molekülen reguliert werden, dem Kalziumsensor „stromal interaction molecule 1“ (STIM1) und dem Kalziumkanal *Orai1*. Es zeigte sich, dass Mäuse, denen STIM1 oder *Orai1* in Blutplättchen fehlt, weniger Thromben bilden und so vor Schlaganfällen geschützt sind [12, 27, 75]. Diese Schlüsselfunktion von STIM und *Orai1* war bisher völlig unbekannt und könnte zukünftig durch die Entwicklung

Hier steht eine Anzeige.



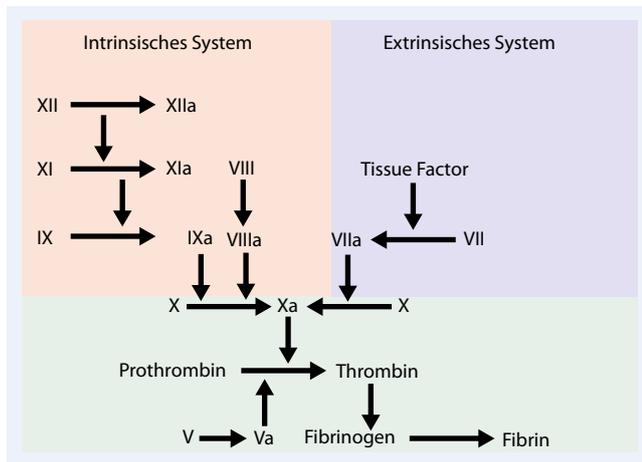


Abb. 4 ◀ Schematische Darstellung der plasmatischen Blutgerinnungskaskade (Erklärung s. Text)

spezifischer Inhibitoren einen innovativen therapeutischen Zugang eröffnen.

Ein weiteres interessantes Zielmolekül in Thrombozyten ist die Phospholipase D1 (PLD1), die in der Signalkaskade unterhalb („downstream“) von GPIIb angesiedelt ist. Blutplättchen aus *Pld1*-defizienten Mäusen weisen Defekte in der GPIIb-abhängigen Aggregation auf und diese Tiere bilden im arteriellen System unter hohem Scherstress lediglich instabile Thromben. Passend dazu schützte die Ausschaltung des *Pld1*-Gens Mäuse nach tMCAO vor ischämischer Hirnschädigung ohne offensichtliches Blutungsrisiko [27].

Blockade von GPIIb/IIIa

Nach Adhäsion und Aktivierung der Blutplättchen besteht der letzte Schritt in deren irreversibler Aggregation mit nachfolgendem Thrombuswachstum. Dafür ist hauptsächlich der GPIIb/IIIa-Signalweg verantwortlich (◼ **Abb. 2c**). Die Blockade dieser gemeinsamen Endstrecke der Blutplättchenaktivierung ist eine der potentesten Maßnahmen zur Verhinderung von arteriellen Thrombosen überhaupt [6].

Überraschenderweise hatte die Applikation von gegen GPIIb/IIIa gerichteten Fab im Schlaganfallmodell der tMCAO bei uns jedoch keine positiven Effekte auf das Schlaganfallvolumen oder das neurologische Defizit der Mäuse [44]. Vielmehr ließ sich ein massiver Anstieg intrazerebraler Blutungen mit entsprechend hoher Mortalität verzeichnen.

Experimentelle Studien mit anderen GPIIb/IIIa-Antagonisten und in anderen Tierspezies hatten in einigen Fällen zwar ein verbessertes funktionelles Outcome nach Hirnischämie gefunden, gingen jedoch ebenfalls mit einer dosisabhängigen Zunahme intrakranieller Hämorrhagien einher [14]. In Anbetracht des bemerkenswerten schützenden Effekts nach Unterbindung der frühen Blutplättchenadhäsion über eine GPIIb-Blockade (s. oben) erscheinen diese Befunde zunächst unerwartet. Man weiß jedoch, dass GPIIb neben dem VWF weitere Rezeptoren, u. a. auf Endothelzellen (z. B. P-Selectin) und Leukozyten (z. B. Mac-1), binden kann [7]. Die dadurch verstärkte Interaktion von Blutplättchen, ischämischem Endothel und Entzündungszellen kann die Reperfusion der Mikrozirkulation nach zerebraler Ischämie zusätzlich behindern (sog. „No-reflow-Phänomen“) [22]. Eine Blockade von GPIIb scheint daher, im Gegensatz zur Inhibierung von GPIIb/IIIa, verschiedene Mechanismen der zerebralen Mikrozirkulationsstörung (Thrombose, Entzündung) positiv zu beeinflussen und so breiter vor neuronalem Schaden zu schützen [73].

Unsere Beobachtungen am Tiermodell wurden nahezu zeitgleich am Menschen durch die Ergebnisse der AbEST-II-Studie bestätigt, welche die Wirksamkeit und Sicherheit des GPIIb/IIIa-Antagonisten Abciximab bei der akuten zerebralen Ischämie untersuchte [1]. Diese Phase-III-Studie musste vorzeitig abgebrochen werden, nachdem sich im Verumarm eine signifikant höhere Blutungsrate bei fehlender Effektivität gezeigt hatte. GPIIb/IIIa-Blocker

scheinen daher zumindest beim ischämischen Schlaganfall eine relativ geringe therapeutische Breite zu haben, bei deren Unterschreitung es u. U. sogar zu einer Blutplättchenaktivierung kommt und so die Effektivität verloren geht, während die Überschreitung schwere Blutungskomplikationen nach sich ziehen kann [8]. Soweit bisher beurteilbar, könnte die Verhinderung der frühen Blutplättchenadhäsion und -aktivierung über eine Inhibition von GPIIb und GPVI vielversprechender und sicherer sein, wobei große klinische Studien bisher ausstehen.

Neue Inhibitoren der plasmatischen Blutgerinnung

Die plasmatische Blutgerinnung besteht aus einem System in Serie geschalteter Enzyme (Serinproteasen), die sich gegenseitig aktivieren und in ihrer Funktion verstärken (◼ **Abb. 4**, [20, 50]). Endprodukt dieser Kaskade ist das Fibrin. Der *extrinsische* Schenkel der plasmatischen Blutgerinnung wird nach Verletzungen der Gefäßwand aktiv. Sein Ausgangspunkt ist der „tissue factor“/VIIa-Komplex. Aktivator des *intrinsischen* („im Gefäß angesiedelt“) Schenkels ist der seit über 50 Jahren bekannte Blutgerinnungsfaktor FXII (Hageman-Faktor). Dieser wird nach Kontakt mit negativ geladenen Oberflächen aktiviert („Kontaktphaseaktivierungssystem“). Neuere experimentelle Befunde deuten darauf hin, dass in vivo negativ geladene RNA oder sog. Polyphosphate physiologische FXII-Aktivatoren sein könnten [42, 54], wobei die Relevanz dieser Befunde im humanen System noch offen ist. Beide Schenkel münden schließlich in der Aktivierung von FX. In der Folge entsteht Thrombin, das aus Fibrinogen einen Fibrinthrombus werden lässt und gleichzeitig ein starker Blutplättchenaktivator ist.

In vielen älteren Studien wurden unfraktionierte oder niedermolekulare Heparine als klassische Inhibitoren der plasmatischen Blutgerinnung eingesetzt, um positive Effekte in Modellen der akuten zerebralen Ischämie zu erzielen [49, 52, 61, 80, 81]. Heparin hemmt über eine Verstärkung des Antithrombin-III-Effektes den FXa. Obwohl in den genannten Untersuchungen z. T. signifikant reduzierte Infarkt volumina und ein verbessertes

neurologisches Outcome in Nagern beschrieben wurden, lag die Hauptlimitierung von Heparin zumeist in der erhöhten Blutungsgefahr. So lag die Rate schwerer intrakranieller Blutungen nach Heparinbehandlung und tMCAO in Ratten bei bis zu 50% [52]. Diese Beobachtungen decken sich im Prinzip mit den Erfahrungen aus zahlreichen klinischen Schlaganfallstudien, in denen sich ebenfalls eine Zunahme des Blutungsrisikos unter Heparin zeigte [67], sodass Heparine und andere Antikoagulanzen heutzutage nicht mehr in der Akutphase der zerebralen Ischämie empfohlen werden [18]. Ganz anders stellt sich die Situation in der Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfälle dar, die sich auf eine kardiale Emboliequelle (z. B. Vorhofflimmern) zurückführen lassen. Hier haben Antikoagulanzen einen sehr hohen Stellenwert, der in Zukunft durch neue Substanzen mit verbessertem Sicherheitsprofil (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban u. a.) verglichen mit Phenprocoumon (Marcumar®) weiter zunehmen wird. Diesbezüglich sei erneut auf eine rezente Übersichtsarbeit von Veltkamp und Hacke verwiesen [76].

Ein neuer Ansatz zur Verhinderung der Thrombusbildung über die plasmatische Blutgerinnung beim akuten Schlaganfall könnte in der Blockade des FXII liegen. Die bisherige Lehrmeinung ging davon aus, dass der intrinsische Signalweg der plasmatischen Gerinnung über FXII für die Thrombusbildung und physiologische Blutstillung in vivo keine Rolle spielt. Der Grund dafür war, dass Menschen mit erblichem FXII-Mangel weder spontan, noch nach Trauma vermehrt bluten [51]. Im Gegensatz dazu führt der Verlust von „tissue factor“/VIIa zu schweren Blutungsphänotypen [65]. Dieses hämatologische Paradigma musste in den letzten Jahren jedoch grundlegend revidiert werden. Die Generierung und gerinnungsphysiologische Charakterisierung FXII-defizienter Mäuse erbrachte, dass diese Tiere nach artifizieller Gefäßwandverletzung deutlich weniger und instabilere Thromben bilden, jedoch keinerlei verstärkte Blutungsneigung zeigen [63]. Nach tMCAO war die Schlaganfallgröße in Mäusen ohne FXII dauerhaft um ca. 50% reduziert und die Tiere entwickelten

signifikant weniger neurologische Ausfälle [43]. Histologische Untersuchungen konnten eine deutliche Reduktion mikrovaskulärer Thromben in den Gehirnkapillaren nach Ischämie belegen. Die wichtige Frage eines möglicherweise gesteigerten Blutungsrisikos nach FXII-Blockade und zerebraler Ischämie wurde von uns histologisch sowie nichtinvasiv mittels blutsensitiven MRT-Untersuchungen adressiert. Dabei zeigten sich bei keinem der untersuchten transgenen Tiere intrazerebrale Hämorrhagien. Die zentrale Bedeutung der plasmatischen Blutgerinnung in der Pathophysiologie ischämischer Schlaganfälle wird durch Studien an *FIX*-defizienten Mäusen weiter bekräftigt [14]. Diese sind ebenfalls vor Thrombusbildung und Schlaganfällen geschützt. Allerdings entspricht ein Mangel an FIX der Hämophilie, Typ B, die zu den hämorrhagischen Diathesen gezählt wird. FIX erscheint daher als therapeutischer Angriffspunkt wenig attraktiv.

Die an transgenen Tieren gewonnenen mechanistischen Erkenntnisse zur Funktion von FXII bei pathologischer Thrombusbildung und zerebraler Ischämie dienen im Folgenden als Grundlage für die Entwicklung eines spezifischen FXIIa-Inhibitors. Das rekombinante Protein rHA-Infestin-4 (CSL Behring GmbH, Marburg) gehört zur Familie der Kazal-Typ-Serinprotease-Inhibitoren und wurde initial aus dem Darm der blutsaugenden Raubwanze *Triatoma infestans* isoliert. rHA-Infestin-4 besitzt eine ausgesprochene Selektivität für FXIIa und ist bereits in niedrigen Konzentrationen inhibitorisch wirksam. Entsprechend konnte es die Thrombusbildung in Mäusen und Ratten in verschiedenen Thrombosemodellen praktisch vollständig unterdrücken [39]. Wurden Mäuse mit rHA-Infestin-4 vorbehandelt, fielen die Schlaganfälle nach tMCAO dramatisch kleiner aus. Hinweise auf ein vermehrtes Blutungsrisiko fanden sich erneut nicht [39].

Die genannten Ansätze in Knock-out-Mäusen und vorbehandelten Tieren spiegeln bislang ausschließlich ein prophylaktisches Vorgehen (*vor* Ischämieinduktion) wider. Inwieweit rHA-Infestin-4 in der Lage ist, das Schlaganfalloutcome auch bei therapeutischer Applika-

tion (*nach* Ischämieinduktion) positiv zu beeinflussen, wird derzeit evaluiert. Zudem laufen Untersuchungen an weiteren Schlaganfallmodellen (z. B. Emboliemodell). Unter translationalen Aspekten wichtig ist die Beobachtung, dass rHA-Infestin-4 auch die FXIIa-Aktivität in humanem Blut inhibiert.

Die Relevanz von FXII und der von ihm aktivierten intrinsischen Blutgerinnungskaskade in der Pathologie des ischämischen Schlaganfalls beim Menschen ist bisher weniger gut verstanden und Studien dazu haben teilweise divergierende Ergebnisse erbracht. Nachdem der Indexpatient (John Hageman) im Anschluss an einen Unfall an einer Lungenembolie verstorben war, wurde ein Mangel an FXII lange Zeit sogar als prothrombotischer Faktor angesehen [32]. Eine Fall-Kontroll-Studie fand, dass niedrige FXIIa-Spiegel bei Männern mittleren Alters mit einem erhöhten Risiko für koronare Herzerkrankung und Schlaganfall korrelierten [35]. Im Gegensatz dazu waren FXIIa-Level oberhalb der 90% Perzentile mit einer 2,1fach erhöhten Wahrscheinlichkeit für Schlaganfälle bei jungen Frauen assoziiert [70] und ein Kollektiv von 21 Patienten mit schwerem (homozygotem) FXII-Mangel entwickelte über einen Beobachtungszeitraum von 15 Jahren keinerlei arteriell-embolische Ereignisse [33]. Ein schwerer Mangel an FXI, dem primären Substrat von FXIIa, ging in einer jüdischen Population mit einer signifikant geringeren Schlaganfallinzidenz einher [66]. Ähnlich wie im murinen System könnte also eine dosisabhängige, eventuell sogar U-förmige Beziehung zwischen FXIIa-Spiegeln und Thromboseneigung bestehen. Prospektive epidemiologische Untersuchungen werden nicht zuletzt dadurch erschwert, dass FXII-defiziente Menschen in der Regel „gesund“ sind und allenfalls durch eine verlängerte partielle Thromboplastinzeit (PTT) auffallen.

Zusammenfassung und Ausblick

Die Akutbehandlung und (frühe) Sekundärprophylaxe des ischämischen Schlaganfalls ist nach wie vor unbefriedigend, was nicht zuletzt darauf beruht, dass die derzeit zugelassenen antithrombotischen

Substanzen entweder das Blutungsrisiko in signifikanter Weise erhöhen (z. B. rt-PA, Marcumar®), oder nur begrenzt wirksam sind (z. B. ASS). Die Entschlüsselung zentraler Pathomechanismen der Thrombusentstehung auf Ebene der Blutplättchen und plasmatischen Gerinnung im Tiermodell des Schlaganfalls war die Voraussetzung für die zielgerichtete Entwicklung neuer Antithrombotika mit höherer Wirksamkeit und verbessertem Sicherheitsprofil. Ein Beispiel sind blockierende Antikörper gegen GPIIb/IIIa und GPVI, die über eine Verhinderung der frühen Blutplättchenadhäsion und Aktivierung an der ischämiegeschädigten Gefäßwand zerebrale Thrombusbildung und Schlaganfallschwere im Experiment dramatisch reduzieren können, die Blutungsgefahr jedoch nicht steigern. Es ist inzwischen gelungen, diese Antikörper durch biotechnologische Verfahren zu humanisieren und somit perspektivisch eine Testung am Menschen möglich zu machen. Tatsächlich sind die bisherigen Ergebnisse in Thrombosemodellen höherer Tierspezies (Primaten) äußerst vielversprechend [23, 24, 79]. Ein ähnlich interessanter Ansatz ist die Unterbrechung der intrinsischen plasmatischen Blutgerinnung durch therapeutische Blockade des FXII, der unlängst zu einer Revision jahrelang etablierter gerinnungsphysiologischer Modellvorstellungen geführt hat. Durch Kooperation mit industriellen Partnern konnten auch hier hochspezifische Inhibitoren entwickelt werden (z. B. rHA-Infestin-4), die derzeit in verschiedenen Großtiermodellen weiter auf ihre antithrombotische Potenz und Sicherheit evaluiert werden, um ggf. im darauffolgenden Schritt in klinische Studienprogramme einzufließen [28].

Somit kann festgehalten werden, dass einige innovative antithrombotische Therapiestrategien aus der jüngeren präklinischen Entwicklung an der Schwelle zur Translation in die klinische Testung stehen. Neben der potenziellen therapeutischen Tragweite der Ergebnisse zeigen die hier referierten Untersuchungen aber auch, dass grundlagenwissenschaftliche Studien an (Tier)Modellen unverzichtbar sind, um ein tieferes Verständnis für die komplexen pathophysiologischen Vor-

gänge bei der akuten zerebralen Ischämie zu erlangen.

Fazit für die Praxis

- Die zur Akuttherapie und (frühen) Sekundärprophylaxe des ischämischen Schlaganfalls zugelassenen Anti-thrombotika sind nur eingeschränkt wirksam oder gehen mit einem erhöhten Blutungsrisiko einher.
- Untersuchungen an Nagern Modellen haben gezeigt, dass die Verhinderung der frühen Blutplättchenadhäsion durch Blockade von GPIIb/IIIa und GPVI sowie eine Ausschaltung des plasmatischen FXIIa die Schlaganfallgröße und das funktionelle Defizit massiv reduzieren, ohne das Blutungsrisiko zu erhöhen (Prinzip der „blutungs-freien Antikoagulation“).
- Darauf aufbauend wurden gezielt spezifische Inhibitoren von GPIIb/IIIa und FXIIa entwickelt, die derzeit weiter präklinisch evaluiert werden. Einige dieser Substanzen eignen sich prinzipiell für eine humane Anwendung und könnten zukünftig in klinischen Entwicklungsprogrammen getestet werden.

Korrespondenzadresse

PD Dr. C. Kleinschnitz

Neurologische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinik Würzburg
 Josef-Schneider Str. 11, 97080 Würzburg
 christoph.kleinschnitz@uni-wuerzburg.de

Danksagung. Einige der hier referierten Arbeiten wurden durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), SFB 688 (TP A13 und B1) unterstützt.

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin: BN, GS und CK halten Patente zur Therapie thrombembolischer Erkrankungen mit anti-GPIIb und anti-GPVI sowie FXIIa Inhibitoren. BN, GS und CK erhalten Forschungsunterstützung von der CSL Behring GmbH, Marburg. PK gibt keine Interessenkonflikte an.

Literatur

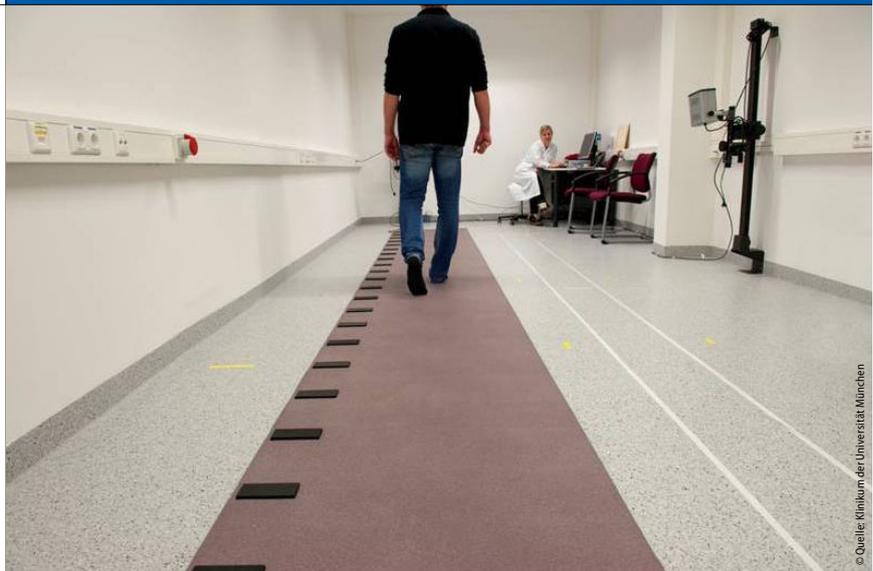
1. Adams HP Jr, Effron MB, Torner J et al (2008) Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: results of an international phase III trial: Abciximab in Emergency Treatment of Stroke Trial (AbESTT-II). *Stroke* 39:87–99
2. Al-Tamimi M, Gardiner EE, Thom JY et al (2011) Soluble glycoprotein VI is raised in the plasma of patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 42:498–500
3. Baker RI, Eikelboom J, Lofthouse E et al (2001) Platelet glycoprotein Ibalph Kozak polymorphism is associated with an increased risk of ischemic stroke. *Blood* 98:36–40
4. Berger C, Stauder A, Xia F, Sommer C (2007) Neuroprotection and glutamate attenuation by acetylsalicylic acid in temporary but not in permanent cerebral ischemia. *Exp Neurol* 210:543–548
5. Berger C, Xia F, Schäbitz WR et al (2004) High-dose aspirin is neuroprotective in a rat focal ischemia model. *Brain Res* 998:237–242
6. Bergmeier W, Schulte V, Brockhoff G et al (2002) Flow cytometric detection of activated mouse integrin alphaIIb beta3 with a novel monoclonal antibody. *Cytometry* 48:80–86
7. Berndt MC, Shen Y, Doppeide SM et al (2001) The vascular biology of the glycoprotein Ib-IX-V complex. *Thromb Hemost* 86:178–188
8. Bhatt DL, Topol EJ (2003) Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2:15–28
9. Bongers TN, Maat MP de, Goor ML van et al (2006) High von Willebrand factor levels increase the risk of first ischemic stroke: influence of ADAMTS13, inflammation, and genetic variability. *Stroke* 37:2672–2677
10. Bousser MG, Amarenco P, Chamorro A et al (2011) Terutroban versus aspirin in patients with cerebral ischaemic events (PERFORM): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 377:2013–2022
11. Bräuningner S, Kleinschnitz C (2009) Rodent models of focal cerebral ischemia: procedural pitfalls and translational problems. *Exp Transl Stroke Med* 25(1):8
12. Braun A, Varga-Szabo D, Kleinschnitz C et al (2009) Orai1 (CRACM1) is the platelet SOC channel and essential for pathological thrombus formation. *Blood* 113:2056–2063
13. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group (1997) CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 349:1641–1649
14. Choudhri TF, Hoh BL, Prestigiacomo CJ et al (1999) Targeted inhibition of intrinsic coagulation limits cerebral injury in stroke without increasing intracerebral hemorrhage. *J Exp Med* 190:91–99
15. Choudhri TF, Hoh BL, Zerwes HG et al (1998) Reduced microvascular thrombosis and improved outcome in acute murine stroke by inhibiting GP IIb/IIIa receptor-mediated platelet aggregation. *J Clin Invest* 102:1301–1310
16. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al (2009) Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 361:1139–1151
17. Coutts SB, Goyal M (2009) When recanalization does not improve clinical outcomes. *Stroke* 40:2661
18. DGN-Leitlinien www.dgn.org/-leitlinien-online.html

Hier steht eine Anzeige.



19. Dai K, Gao W, Ruan C (2001) The Sma I polymorphism in the von Willebrand factor gene associated with acute ischemic stroke. *Thromb Res* 104:389–395
20. Davie EW, Ratnoff OD (1964) Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science* 145:1310–1312
21. Del Zoppo GJ (1998) The role of platelets in ischemic stroke. *Neurology* 51:59–514
22. Del Zoppo GJ, Mabuchi T (2003) Cerebral microvessel responses to focal ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 23:879–894
23. De Meyer SF, Deckmyn H, Vanhoorelbeke K (2009) von Willebrand factor to the rescue. *Blood* 113:5049–5057
24. De Meyer SF, Schwarz T, Deckmyn H et al (2010) Binding of von Willebrand factor to collagen and glycoprotein Iba α , but not to glycoprotein IIb/IIIa, contributes to ischemic stroke in mice – brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 30:1949–1951
25. Denis CV, Wagner DD (2007) Platelet adhesion receptors and their ligands in mouse models of thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27:728–739
26. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA (1999) Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci* 22:391–397
27. Elvers M, Stegner D, Hagedorn I et al (2010) Impaired α (IIb) β 3 integrin activation and shear-dependent thrombus formation in mice lacking phospholipase D1. *Sci Signal* 3(103):ra1
28. Esmon CT (2010) Far from the heart: counteracting coagulation. *Nat Med* 16:759–760
29. Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA et al (2003) Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol* 2:43–53
30. Feske S (2007) Calcium signalling in lymphocyte activation and disease. *Nat Rev Immunol* 7:690–702
31. Fujioka M, Hayakawa K, Mishima K et al (2010) ADAMTS13 gene deletion aggravates ischemic brain damage: a possible neuroprotective role of ADAMTS13 by ameliorating post-ischemic hypoperfusion. *Blood* 115:1650–1653
32. Gailani D, Renné T (2007) Intrinsic pathway of coagulation and arterial thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27:2507–2513
33. Girolami A, Gavasso S, Pacquola E et al (2005) Comparable levels of activity and antigen in factor XII deficiency: a study of 21 homozygotes and 58 heterozygotes. *Clin Appl Thromb Hemost* 11:335–338
34. Goerge T, Ho-Tin-Noe B, Carbo C et al (2008) Inflammation induces hemorrhage in thrombocytopenia. *Blood* 111:4958–4964
35. Govers-Riemslog JW, Smid M, Cooper JA (2007) The plasma kallikrein-kinin system and risk of cardiovascular disease in men. *J Thromb Haemost* 5:1896–903
36. Grosse J, Braun A, Varga-Szabo D et al (2007) An EF hand mutation in Stim1 causes premature platelet activation and bleeding in mice. *J Clin Invest* 117:3540–3550
37. Grüner S, Prostredna M, Schulte V et al (2003) Multiple integrin-ligand interactions synergize in shear-resistant platelet adhesion at sites of arterial injury in vivo. *Blood* 102:4021–4027
38. Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y et al (2009) Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion – diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 8:141–150
39. Hagedorn I, Schmidbauer S, Pleines I et al (2010) Factor XIIIa inhibitor recombinant human albumin Infestin-4 abolishes occlusive arterial thrombus formation without affecting bleeding. *Circulation* 121:1510–1517
40. Hankey GJ, Eikelboom JW (2010) Antithrombotic drugs for patients with ischaemic stroke and transient ischaemic attack to prevent recurrent major vascular events. *Lancet Neurol* 9:273–284
41. International Stroke Trial Collaborative Group (1997) The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 349:1569–1581
42. Kannemeier C, Shibamiya A, Nakazawa F et al (2007) Extracellular RNA constitutes a natural procoagulant cofactor in blood coagulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:6388–6393
43. Kleinschnitz C, Stoll G, Bendzus M et al (2006) Targeting coagulation factor XII provides protection from pathological thrombosis in cerebral ischemia without interfering with hemostasis. *J Exp Med* 203:513–518
44. Kleinschnitz C, Pozgajova M, Pham M et al (2007) Targeting platelets in acute experimental stroke: impact of glycoprotein Ib, VI, and IIb/IIIa blockade on infarct size, functional outcome, and intracranial bleeding. *Circulation* 115:2323–2330
45. Kleinschnitz C, De Meyer SF, Schwarz T et al (2009) Deficiency of von Willebrand factor protects mice from ischemic stroke. *Blood* 113:3600–3603
46. Lees KR, Bluhmki E, Kummer R von et al (2010) Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 375:1695–1703
47. Levy DE, Zoppo GJ del, Demaerschalk BM et al (2009) Anecdotal in acute ischemic stroke: results of 500 subjects beginning treatment within 6 hours of stroke onset in the anecdotal stroke program. *Stroke* 40:3796–3803
48. Levy GG, Nichols WC, Lian EC et al (2001) Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* 413:488–494
49. Libersan D, Khalil A, Dagenais P et al (1998) The low molecular weight heparin enoxaparin limits infarct size at reperfusion in the dog. *Cardiovasc Res* 37:656–666
50. Macfarlane RG (1964) An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier. *Nature* 202:498–499
51. Mackman N (2004) Role of tissue factor in hemostasis, thrombolysis, and vascular development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24:1015–1022
52. Mary V, Wahl F, Uzan A et al (2001) Enoxaparin in experimental stroke: neuroprotection and therapeutic window of opportunity. *Stroke* 32:993–999
53. Massberg S, Gawaz M, Grüner S et al (2003) A crucial role of glycoprotein VI for platelet recruitment to the injured arterial wall in vivo. *J Exp Med* 197:41–49
54. Müller F, Mutch NJ, Schenk WA et al (2009) Platelet polyphosphates are proinflammatory and procoagulant mediators in vivo. *Cell* 139:1143–1156
55. Nieswandt B, Schulte V, Bergmeier W (2001) Long-term antithrombotic protection by in vivo depletion of platelet glycoprotein VI in mice. *J Exp Med* 193:459–469
56. Nieswandt B, Watson SP (2003) Platelet-collagen interaction: is GPVI the central receptor? *Blood* 102:449–461
57. Nieswandt B, Stoll G (2010) The smaller, the better: VWF in stroke. *Blood* 115:1477–1478
58. Okada Y, Copeland BR, Frittridge R et al (1994) Fibrin contributes to microvascular obstructions and parenchymal changes during early focal cerebral ischemia and reperfusion. *Stroke* 25:1847–1853
59. Pfeilschifter W, Spitzer D, Czech-Zechmeister B et al (2011) Increased risk of hemorrhagic transformation in ischemic stroke occurring during warfarin anticoagulation: an experimental study in mice. *Stroke* 42:1116–1121
60. Pham M, Helluy X, Kleinschnitz C et al (2011) Sustained reperfusion after blockade of glycoprotein-receptor-Ib in focal cerebral ischemia: an MRI study at 17.6 Tesla. *PLoS One* 6:e18386
61. Pratt J, Boudeau P, Uzan A et al (1998) Enoxaparin reduces cerebral edema after photothrombotic injury in the rat. *Haemostasis* 28:78–85
62. Reiner AP, Kumar PN, Schwartz SM et al (2000) Genetic variants of platelet glycoprotein receptors and risk of stroke in young women. *Stroke* 31:1628–1633
63. Renné T, Pozgajová M, Grüner S et al (2005) Defective thrombus formation in mice lacking coagulation factor XII. *J Exp Med* 202:271–281
64. Rodgers RP, Levin J (1990) A critical reappraisal of the bleeding time. *Semin Thromb Hemost* 16:1–20
65. Rosen ED, Chan JC, Idusogie E et al (1997) Mice lacking factor VII develop normally but suffer fatal perinatal bleeding. *Nature* 390:290–294
66. Salomon O, Steinberg DM, Koren-Morag N et al (2008) Reduced incidence of ischemic stroke in patients with severe factor XI deficiency. *Blood* 111:4113–4117
67. Sandercock PA, Counsell C, Kamal AK (2008) Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD000024
68. Schäbitz WR, Ringelstein EB (Hrsg) (2009) Das stroke unit buch. UNI-MED, Bremen
69. Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S et al (2010) Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 9:959–968
70. Siegerink B, Govers-Riemslog JW, Rosendaal FR et al (2010) Intrinsic coagulation activation and the risk of arterial thrombosis in young women: results from the Risk of Arterial Thrombosis in relation to Oral contraceptives (RATIO) case-control study. *Circulation* 122:1854–1861
71. Stegner D, Nieswandt B (2010) Platelet receptor signaling in thrombus formation. *J Mol Med* 89:109–121
72. Stoll G, Kleinschnitz C, Nieswandt B (2008) Molecular mechanisms of thrombus formation in ischemic stroke: novel insights and targets for treatment. *Blood* 112:3555–3562
73. Stoll G, Kleinschnitz C, Nieswandt B (2010) Combating innate inflammation: a new paradigm for acute treatment of stroke? *Ann NY Acad Sci* 1207:149–154
74. Schie MC van, Maat MPM de, Isaacs A et al (2011) Variation in the von Willebrand Factor gene is associated with VWF levels and with the risk of cardiovascular disease. *Blood* 117:1393–1399

75. Varga-Szabo D, Braun A, Kleinschnitz C et al (2008) The calcium sensor STIM1 is an essential mediator of arterial thrombosis and ischemic brain infarction. *J Exp Med* 205:1583–1591
76. Veltkamp R, Hacke W (2011) Neue orale Antikoagulantien beim Vorhofflimmern. *Nervenarzt* 82:180–189
77. Vischer UM (2006) Von Willebrand factor, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease. *J Thromb Haemost* 4:1186–1193
78. Wieberdink RG, Schie MC van, Koudstaal PJ et al (2010) High von Willebrand factor levels increase the risk of stroke. The Rotterdam study. *Stroke* 41:2151–2156
79. Wu D, Vanhoorelbeke K, Cauwenberghs N et al (2002) Inhibition of the von Willebrand (VWF)-collagen interaction by an antihuman VWF monoclonal antibody results in abolition of in vivo arterial platelet thrombus formation in baboons. *Blood* 99:3623–3628
80. Yanaka K, Spellman SR, McCarthy JB et al (1996) Reduction of brain injury using heparin to inhibit leukocyte accumulation in a rat model of transient focal cerebral ischemia, I: protective mechanism. *J Neurosurg* 85:1102–1107
81. Yanaka K, Spellman SR, McCarthy JB et al (1996) Reduction of brain injury using heparin to inhibit leukocyte accumulation in a rat model of transient focal cerebral ischemia, II: dose-response effect and the therapeutic window. *J Neurosurg* 85:1108–1112
82. Zhang ZG, Zhang L, Tsang W et al (2001) Dynamic platelet accumulation at the site of the occluded middle cerebral artery and in downstream microvessels is associated with loss of microvascular integrity after embolic middle cerebral artery occlusion. *Brain Res* 912:181–194
83. Zhao BQ, Chauhan AK, Canault M, Patten IS, Yang JJ, Dockal M (2009) von Willebrand factor-cleaving protease ADAMTS13 reduces ischemic brain injury in experimental stroke. *Blood* 114:3329–3334
84. Zheng X, Chung D, Takayama TK et al (2001) Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Biol Chem* 276:41059–41063



© Quelle: Klinikum der Universität München

VERTIGO XVI - Münchner Schwindel-Seminar 2012

Diagnose und Therapie von Schwindelsyndromen, Okulomotorik- und Gangstörungen

Am 6. und 7. Juli 2012 findet das sechzehnte Münchner Vertigo-Seminar unter der wissenschaftlichen Leitung von M. Strupp, M. Dieterich, E. Krause, K. Jahn und T. Brandt statt. Es wird gemeinsam vom Integrierten Forschungs- und Behandlungszentrum für Schwindel, Gleichgewichts- und Okulomotorikstörungen (IFB^{LMU}), der Neurologischen Klinik und der HNO-Klinik des Klinikums der Universität München veranstaltet.

Die Schwerpunkte dieser praxisorientierten Veranstaltung liegen am ersten Tag auf der Erhebung der Anamnese, der klinischen Untersuchung zur Differenzierung zwischen zentralen und peripheren Schwindelsyndromen, zerebellären Okulomotorikstörungen sowie der Differentialdiagnose des Phobischen Schwankschwindels, von Schwindelsyndromen bei Kindern und Gangstörungen. Am Ende des ersten Tages steht ein Videoquiz sowie eine offene Diskussion mit allen Referenten.

Am zweiten Tag werden parallel Kurse mit praktischen Übungen stattfinden. Hier liegt der Schwerpunkt auf okulomotorischen Störungen. Diese Kurse sind gleichermaßen geeignet für Neurologen, HNO- und Augenärzte, Orthoptistinnen und MTAs. Sie sollen in die körperlichen und apparativen Untersuchungstechniken sowie Therapieverfahren einführen und Kenntnisse sowie praktische Fertigkeiten vertiefen.

Veranstalter:

IFB^{LMU}, Neurologische Klinik und HNO-Klinik
Klinikum der Universität München
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Anmeldung:

www.schwindelambulanz-muenchen.de

Anmeldeschluss ist der 15. Juni 2012