

## Lyse eines ausgedehnten Thrombus in der Arteria carotis interna durch einen Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten

P. Calais<sup>1</sup>, K. Böck<sup>1</sup>, J. D. Herrlinger<sup>1</sup>, B. Schommer<sup>1</sup>, J. Schröder<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Medizinische Klinik des Kreiskrankenhauses Rendsburg

<sup>2</sup> Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Kreiskrankenhauses Rendsburg

**Anamnese und klinischer Befund:** Ein 55-jähriger Mann wurde wegen einer akuten rechtsseitigen Arm- und Beinparese und einer motorischen Aphasie aufgenommen. Zum Zeitpunkt der Aufnahme waren die Symptome bereits rückläufig. Aus der Vorgeschichte waren mehrfache feinmotorische Störungen der rechten Hand im Sinne transitorischer ischämischer Attacken bemerkenswert. Außerdem bestand ein ausgeprägter Nikotinabusus.

**Untersuchungen:** Mit einem kraniellen Computertomogramm (CCT) wurde eine akute Blutung ausgeschlossen. Auch für einen ischämischen Insult fand sich kein Hinweis. Duplexsonographisch fiel eine filiforme Stenose am Abgang der linken Arteria carotis interna (ACI) mit einer echoarmen Struktur im nachfolgenden Gefäßlumen auf. In der nachfolgenden Angiographie kam ein Appositionsthrombus, der einer linksseitigen filiformen ACI-Stenose aufsaß und bis zur Schädelbasis reichte, zur Darstellung.

**Diagnose, Therapie und Verlauf:** Bei einer rückläufigen Halbseitensymptomatik mit einer Dauer über 24 Stunden wurde die klinische Diagnose eines prolongierten ischämischen neurologischen Defizits (PRIND) gestellt. Nachdem im CCT eine Blutung ausgeschlossen werden konnte, wurde aufgrund der duplexsonographisch nachgewiesenen signifikanten ACI-Stenose links eine Therapie mit Acetylsalicylsäure und Heparin begonnen. Angiographisch kam ein inoperabler Appositionsthrombus, der auf der linksseitigen filiformen ACI-Stenose aufsaß, zur Darstellung. In dieser Situation wurde eine Therapie mit dem Glykoprotein (GP) IIb/IIIa Rezeptorantagonisten Tirofiban eingeleitet. Hierunter kam es zu einer kompletten Auflösung des Thrombus. Anschließend konnte die filiforme ACI-Stenose chirurgisch angegangen werden.

**Folgerungen:** Die vorliegende Kasuistik dokumentiert die Auflösung eines ausgedehnten Thrombus in der ACI unter einem GP IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten. Durch diese adjuvante Therapie konnte ein primär inoperabler Befund letztlich definitiv chirurgisch saniert werden. Ob sich wirklich mit der Gabe von GP IIb/IIIa-Rezeptorenantagonisten eine neue Therapieoption bei frischen arteriellen intracraniellen Thrombosen ergibt, muss sich in der Zukunft zeigen.

### Lysis of a thrombus in the internal carotid artery by a glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist

**History:** A 55-year-old man was admitted with acute right-sided arm and leg paralysis and motor aphasia, which were regressing at time of admission. He was known to have had several episodes of abnormal motor function in the right arm resulting from transitory cerebral ischaemic attacks. He was a heavy smoker.

**Investigations:** Cranial computed tomography (CCT) excluded acute bleeding and there was no evidence of a stroke. Duplex sonography showed a filiform stenosis at the origin of the left internal carotid artery (ICA) with an echo-poor structure in the distal lumen. Subsequent angiography demonstrated an inoperable thrombus adherent to the filiform left ICA stenosis and extending to the base of the skull.

**Diagnosis, treatment and course:** The neurological symptoms regressed over 24 hours, confirming the diagnosis of prolonged ischaemic neurological deficit. CCT having excluded bleeding, but significant left ICA stenosis by a thrombus having been demonstrated, treatment with acetyl salicylic acid (aspirin) and heparin was initiated. After the described angiographic confirmation of a thrombus adherent to the filiform stenosis, treatment with Tirofiban, a glycoprotein (GP) IIb/IIIa receptor antagonist, was begun and the thrombus completely dissolved. The filiform ICA stenosis was then treated surgically.

**Conclusion:** This case demonstrates complete lysis of a long thrombus in the ICA by Tirofiban, making a primarily inoperable stenosis amenable to surgical intervention. It is not yet clear whether administration of GP IIa/IIIb receptor antagonists provides a therapeutic option in the treatment of intracranial arterial thromboses.

Aus Studien und klinischen Erfahrungen ist inzwischen hinreichend bekannt, dass unter Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten (GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten) thrombotische Auflagerungen auf rupturierten koronaren Plaques in ihren weiterem Progress aufgehalten bzw. aufgelöst werden

können (3,7,10). Abciximab – ein monoklonaler Antikörper murinen Ursprungs mit spezifischer Wirkung gegen die Glykoproteinrezeptoren IIb/IIIa der Thrombozyten – wurde bereits erfolgreich in der Therapie des akuten zerebralen Insults eingesetzt (1).

Wir berichten erstmals über einen Fall, bei dem ein Appositionsthrombus in der ACI durch den Einsatz des Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten Tirofiban lysiert werden konnte.

## Kasuistik

### Anamnese

Der 55-jährige Patient klagte über eine seit 2 Stunden plötzlich aufgetretene Schwäche mit Taubheitsgefühl im rechten Arm und Bein sowie Sprachstörungen. Während des letzten Monats war es häufiger zu Störungen der Feinmotorik der rechten Hand gekommen. Aus der Vorgeschichte des Patienten waren ein zerebraler Krampfanfall und eine Commotio cerebri im Rahmen eines Alkoholentzugs zu erfahren. An kardiovaskulären Risikofaktoren berichtete der Patient über einen Nikotinabusus von 40 Zigaretten täglich.

### Körperlicher Untersuchungsbefund

Der Patient (85kg, 185 cm) war in einem guten Allgemeinzustand. Neben einer Hypästhesie der rechten Körperhälfte, einschließlich der rechten Gesichtshälfte, bestand eine inkomplette Lähmung des rechten Armes (Parese Grad 3) und des rechten Beines (Parese Grad 4). Die Muskeleigenreflexe waren seitengleich auslösbar. Das Babinski Zeichen war beiderseits negativ. Es bestand eine leichte motorische Aphasie in Form von Wortfindungsstörungen. Eine Störung der Pupillo- und Blickmotorik lag nicht vor. Die Pulse der Arteria carotis communis waren beiderseits tastbar, rechtsseitig fand sich ein leises Strömungsgeräusch. Der Lungenbefund war ohne Auffälligkeiten, die Herzaktion war rhythmisch ohne ein auffälliges Herzgeräusch. Der Blutdruck betrug 160/90mm Hg an beiden Armen. Der Tastbefund des Abdomens war unauffällig. Die Extremitäten waren schlank, die peripheren arteriellen Pulse waren seitengleich tastbar.

### Klinisch-chemische Befunde

Pathologisch war ein leicht erhöhter Harnsäurespiegel im Serum mit 8,1 mg/dl. Das Gesamtcholesterin lag bei 236mg/dl. Das HDL-Cholesterin bzw. das LDL-Cholesterin betrug 42mg/dl bzw. 156mg/dl. Normalwerte ergaben sich für das Hämatogramm einschließlich eines Diff.-Blutbildes, für das C-reaktive Protein, das Kreatinin, die Serumelektrolyte, die Aktivitäten der Enzyme LDH, CK, GOT, GPT, alkalische Phosphatase und gamma-GT. Weiterhin ergaben sich ein unauffälliger Quickwert und eine unauffällige PTT.

### Ergänzende Untersuchungen

In der kurz nach der Aufnahme erfolgten Computertomographie des Kopfes (CCT) lag bis auf eine diskrete subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie ein unauffälliger Befund vor. Es fand sich kein Hinweis auf eine ischämische Läsion. Eine farbcodierte Duplexsonographie mit PW-Doppler ergab eine filiforme Stenose der linken Arteria carotis interna (ACI) bei einer ausgeprägten verkalkenden Plaque im Bifurkationsbereich mit einer aufsitzenden echoarmen Struktur mit höchstgradiger Strömungsbeschleunigung im Stenosebereich und dem Verlust der Pulsatilität in der nachgeschalteten ACI. Im weiteren Gefäßverlauf der ACI war ein niederfrequentes Flusssignal zu verfolgen. Rechtsseitig stellte sich eine hoch-



**Abb.1** Filiforme Stenose am Abgang der linken A. carotis interna (ACI) mit Appositionsthrombus im Lumen der ACI.

gradige Abgangsstenose der ACI dar. Bei diesem Duplexbefund war die neurologische Symptomatik im Zusammenhang mit der linksseitigen ACI-Stenose zu sehen, sodass zur weiteren Diagnostik eine Aortenbogen-, Carotis- und Vertebralisangiographie durchgeführt wurde (**Abb.1** und **2**). Angiographisch kam eine filiforme Stenose der linken ACI mit einem aufsitzenden ausgedehnten Appositionsthrombus, der bis zur Schädelbasis reichte, zur Darstellung. Rechtsseitig konnte eine 60- bis 70%ige ACI-Abgangsstenose bestätigt werden. Intrazerebral zeigte sich ein unauffälliger Gefäßverlauf.

### Therapie und Verlauf

Klinisch ergab sich die Diagnose eines PRIND. Nachdem in dem notfallmäßigen CCT eine Blutung ausgeschlossen und duplexsonographisch eine filiforme ACI-Stenose nachgewiesen werden konnte, wurde zunächst eine Therapie mit Acetylsalicylsäure (100mg täglich oral) und Heparin (intravenös, PTT-Verlängerung auf das 2- bis 3fache) eingeleitet. Der Blutdruck lag ohne antihypertensive Medikation bei Werten zwischen 120/70 und 160/90. Aufgrund des duplexsonographischen Befundes wurde eine Angiographie durchgeführt, die neben einer filiforme ACI-Stenose einen bis in die Schädelgrube hineinreichenden Appositionsthrombus zeigte. Ein operatives Vorgehen war aufgrund der Ausdehnung des Thrombus nicht möglich. Unter der Vorstellung, ein weiteres Thrombuswachstum zu verhindern, evtl. sogar in Analogie zu den Befunden bei koronaren Thromben eine Lyse des Thrombus zu erreichen (6), wurde eine Therapie mit Tirofiban begonnen.

Das Dosierungsschema wurde in Anlehnung an die Studienschemata bei instabiler Angina pectoris durchgeführt (7). Es wurde Tirofiban in einer Aufsättigungsdosis von 0,4 µg/kg



**Abb. 2** Der Appositionsthrombus reicht bis in den petrösen Abschnitt der ACI (posteroanteriore Projektion).

Körpergewicht pro Minute über 30 Minuten und einer anschließenden Erhaltungsdosis von 0,1 µg/kg Körpergewicht pro Minute über 98 Stunden infundiert. Die Dosierung der Acetylsalicylsäure wurde auf 300mg oral erhöht, die parenterale Heparinisierung unter PTT-Kontrolle wurde fortgesetzt.

Die klinische Symptomatik war vollständig rückläufig. Zwei Tage nach Therapiebeginn ließ sich dopplersonographisch nach wie vor die kurzstreckige filiforme ACI-Stenose nachweisen. Poststenotisch betrug der mittlere Fluss jetzt 50cm/s. Das Gefäßlumen kam jetzt frei zur Darstellung. Die erneute Angiographie bestätigt die komplette Lyse des Appositionsthrombus bei unverändertem Befund der filiformen ACI-Stenose (**Abb. 3**). Rechtsseitig war die 60–70%ige ACI-Stenose unverändert. Nachdem angiographisch die vollständige Thrombolysenachgewiesen war, erfolgte eine Thrombendarteriektomie bei der linksseitigen filiformen ACI-Stenose.

## Diskussion

In dem vorliegenden Fall lag ein ausgeprägter Appositionsthrombus in der Arteria carotis interna mit der Klinik einer PRIND-Symptomatik vor. Da der Thrombus bis in den intracraniellen Abschnitt der ACI reichte, war eine Thrombendarteriektomie allein aufgrund der Emboliegefahr nicht möglich. Es bestand jedoch ein akuter Handlungsbedarf, da einer-



**Abb. 3** Kontroll-Angiographie mit vollständiger Lyse des Thrombus in der ACI.

seits rezidivierende embolische Thrombusabgänge mit entsprechenden zerebralen Ischämien und andererseits ein Verschluss der linksseitigen ACI mit der Möglichkeit eines ausgedehnten ischämischen linkshirnigen Insults zu erwarten waren. Eine Lysetherapie ist bei einem derartig ausgedehnten Thrombus mit einem hohen Risiko an thromboembolischen Komplikationen behaftet. Zudem besteht unter einer aktiven Lysetherapie bei einer zerebralen Ischämie ein nicht unerhebliches Blutungsrisiko (2, 4, 9). Wir entschieden uns daher bei dem komplizierten Befund für den Einsatz des GP IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten Tirofiban. Tirofiban ist ein nicht-peptidischer Antagonist des GP IIb/IIIa-Rezeptors der Thrombozytenoberfläche. Durch die Bindung an den GP IIb/IIIa-Rezeptor der Thrombozyten wird eine kompetitive Hemmung der Thrombozytenaggregation erreicht.

Durch GP IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten können thrombotische Auflagerungen auf rupturierten koronaren Plaques in ihrem weiteren Progress aufgehalten bzw. aufgelöst werden (6, 7). Bei der instabilen Angina pectoris werden GP IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten bereits seit längerem erfolgreich eingesetzt (7). In Anlehnung an die Wirkungsweise der GP IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten bei der koronaren Herzkrankheit sahen wir in der Gabe von Tirofiban eine Möglichkeit, den Thrombus des Patienten zu stabilisieren, ihn evtl. sogar aufzulösen. Grundsätzlich besteht auch bei einer Therapie mit GP IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten ein Risiko thromboembolischer Komplikationen. Inwieweit sich das Risiko thromboembolischer Komplikationen von dem bei einer Lysetherapie unterscheidet, lässt sich bisher nicht abschätzen. In dem vorliegenden Fall bestand weder klinisch noch angiographisch ein Anhalt für ein thromboembolisches Geschehen unter der Therapie mit Tirofiban.

Abciximab wurde bereits in der Therapie des akuten Apoplex eingesetzt. Unter dieser Therapie zeigten sich trotz des Einsatzes bei ausgedehnten zerebralen Ischämien keine symptomatischen intrazerebralen Blutungen (1). Auch mit Tirofiban liegen erste Erfahrungen mit der Therapie beim akuten Apoplex vor (5, 8). Die Ergebnisse ließen vermuten, dass das Blutungsrisiko unter der Gabe eines GP IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten bei einem Patienten mit einer PRIND-Symptomatik gering sei. Wir erreichten eine vollständige Thrombolysse. Eine Blutung trat nicht auf.

## Fazit

Der vorliegende Fall legt eine effektive Wirkung von GP IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten bei einem aufgelagerten Thrombus im Bereich der hirnersorgenden Arterien nahe. Sollte sich diese Wirkung wie auch das geringe Risiko zerebraler Blutungen unter GP IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten bestätigen, wäre mit dieser Therapie eine neue Option bei Stenosen mit thrombotischen Auflagerungen im Bereich der hirnersorgenden Arterien zu sehen.

## Literatur

- 1 Adams HP, Winkley JM. Potential Role of Abciximab in Ischemic Cerebrovascular Disease. *Am J Cardiol* 2000; 85: 47C–51C
- 2 Albers GW et al. Intravenous Tissue-Type Plasminogen Activator for Treatment of Acute Stroke. *JAMA* 2000; 283: 1145–1150

- 3 van den Brand M, Ronner EF. The use of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists during the acute phase of myocardial infarction. *Semin Intervent Cardiol* 1999; 4: 85–87
- 4 Clark JWM et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. *JAMA* 1999; 282: 2019–2026
- 5 Furlan AJ, Masaryk TJ, Moliterno DJ, Perl J, Stevens GH, Wallace RC. Basilar Artery Rethrombosis: Successful Treatment with Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Inhibitor. *AJNR* 1997; 18: 1257–1260
- 6 Muhlestein JB et al. »Rescue« utilization of abciximab for the dissolution of coronary thrombus developing as a complication of coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1729–1734
- 7 PRISM-PLUS Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 338: 1488–1497
- 8 Siebler M, Junghans U, Seitz R. GPIIb/IIIa Receptor Antagonists in Acute Ischemic Stroke 5th ESNCH Meeting, Graz, 2000
- 9 The NINDS t-PA Stroke Study Group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. *Stroke* 1997; 28: 2109–2118
- 10 The RESTORE Investigators. 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. *Circulation* 1997; 96: 1445–1453

## Korrespondenz

Dr. med. P. Calais  
Kreiskrankenhaus Rendsburg  
Lilienstraße 20 – 28  
24768 Rendsburg

## Frühere DMW Beiträge zu den Themen Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten, Thrombendarterektomie und Fibrinolyse (Auswahl)

- 1 Aktuelle Therapie der instabilen Angina pectoris. Aktuelle Diagnostik & Therapie, Jg. 124, (1999), S. 733
- 2 Akuter Hinterwandinfarkt nach Faktor-VIII-Konzentrat bei schwerer Hämophilie A. Kasuistiken, Jg. 123, (1998), S. 658
- 3 Behandlung eines großen intrakoronaren Thrombus mit Urokinase und einem chimären monoklonalen Thrombozytenaggregationshemmer. Kasuistiken, Jg. 122, (1997), S. 709
- 4 Erfolgreiche Lysetherapie einer Vena-cava-Inferior- und Iliofemoral-Venenthrombose bei Heparin-induzierter Thrombozytopenie Typ II. Kasuistiken, Jg. 122, (1997), S. 965, Leserbriefe, Jg. 124, (1999), S. 32
- 5 Fibrinogenwerte bei ultrahochdosierter Streptokinase. Fragen aus der Praxis, Jg. 120, (1995), S. 856
- 6 Gewebe-Plasminogenaktivator nach frustraner Reanimation bei fulminanter Lungenembolie. Fragen aus der Praxis, Jg. 120, (1995), S. 196
- 7 Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten zur Verbesserung der thrombolytischen und interventionellen Therapie bei Patienten mit akutem Herzinfarkt. Aktuelle Diagnostik & Therapie, Jg. 125, (2000), S. 1297
- 8 Glykoproteine der Thrombozytenmembran als Angriffspunkte für pharmakologische Interventionen in der Therapie der koronaren Herzkrankheit. Übersicht, Jg. 122, (1997), S. 1224
- 9 Interventionelle Behandlung von Carotisstenosen. Originalien, Jg. 122, (1997), S. 1579
- 10 Intramuskuläre Injektion: Kontraindikation gegen Thrombolysse-Therapie des akuten Myokardinfarktes. Fragen aus der Praxis, Jg. 117, (1992), S. 1339
- 11 Lokale Lyse-Therapie bei spontaner Nierenarterien-dissektion mit arterieller Thrombose. Kleine Originalien und Fallberichte, Jg. 117, (1992), S. 1185
- 12 Lysetherapie bei Myokardinfarkt unter oraler Antikoagulation. Fragen aus der Praxis, Jg. 121, (1996), S. 424
- 13 Neuralgische Amyotrophie (Parsonage-Turner-Syndrom) nach Streptokinase-Lysetherapie. Kasuistiken, Jg. 120, (1995), S. 959
- 14 Pfortaderthrombose nach Verschluss eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Stent-Shunts (TIPSS): Shunt-dilatation mit anschließender lokaler und systemischer Thrombolysse. Kasuistiken, Jg. 122, (1997), S. 188
- 15 Reperfusionstherapie bei akutem Myokardinfarkt. Übersicht, Jg. 120, (1995), S. 375, Leserbriefe, S. 1104
- 16 Reperfusionstherapie beim akutem Herzinfarkt. Thrombolysse oder Ballondilatation. Übersicht, Jg. 122, (1997), S. 1081
- 17 Rotations-Aspirations-Thrombembolektomie. Originalien, Jg. 116, (1991), S. 1
- 18 Septische Pfortaderthrombose. Erfolgreiche Therapie durch lokale Fibrinolyse und transjugulären portosystemischen Stentshunt (TIPS). Kasuistiken, Jg. 120, (1995), S. 1201
- 19 Temperaturabhängigkeit der Fibrinolyse mit Streptokinase. Originalien, Jg. 118, (1993), S. 1594
- 20 Therapie der Lungenembolie. Aktuelle Diagnostik & Therapie, Jg. 121, (1996), S. 629
- 21 Therapierefraktäre Angina pectoris. Pathophysiologische Grundlagen und alternative Therapieansätze. Übersicht, Jg. 120, (1995), S. 301
- 22 Thrombolysse bei akutem Herzinfarkt. Was können weitere multizentrische Studien noch leisten. Ia, Jg. 119, (1994), S. 491
- 23 Thrombolysse einer ausgedehnten Venenthrombose der unteren Körperhälfte bei Anomalie der Vena cava inferior. Kasuistiken, Jg. 121, (1996), S. 124
- 24 Ultrahochdosierte Streptokinase-Lyse bei Dysfunktion einer St.-Jude-Aortenprothese. Kasuistiken, Jg. 121, (1996), S. 442