

Diplomarbeit

**Stentimplantation bei intrakranieller arterieller
Stenose oder Aneurysma
Retrospektive Evaluierung des Einflusses der
präinterventionellen Testung der
Thrombozytenfunktionshemmung auf das
technische und klinische Outcome**

eingereicht von

Theresa Elisabeth Felicitas Steger

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für
Vaskuläre und Interventionelle Radiologie**

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Hannes Deutschmann
Oa. Priv.-Doz. Dr. med.univ. Florian Prüller

Graz, 13.06.2016

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 13.06.2016

Theresa Steger eh.

Danksagungen

Bedanken möchte ich mich in erster Linie bei Herrn Univ.-Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Hannes Deutschmann für die Möglichkeit der Bearbeitung dieses spannenden Themas sowie für die angenehme Zusammenarbeit und die fachlichen, kompetenten Ratschläge während der gesamten Zeit der Diplomarbeitentstehung.

Weiters gilt mein Dank meinem Zweitbetreuer Oa. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Florian Prüller für die Bereitstellung der Labordaten, die rasche Beantwortung meiner Fragen und die interessante Einführung in die Labormedizin.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich auf diesem Weg bei meinen Eltern für die bisherige Unterstützung auf meinem gesamten Bildungs- und Lebensweg. Danke für alles.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Inhaltsverzeichnis	iii
Glossar und Abkürzungen	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Tabellenverzeichnis	vii
Zusammenfassung	viii
Abstract	ix
1 EINLEITUNG	10
1.1 Arterielle Gefäßversorgung des Gehirns.....	10
1.1.1 A. carotis interna (ACI).....	10
1.1.2 A. cerebri anterior (ACA).....	11
1.1.3 A. cerebri media (MCA).....	11
1.1.4 A. vertebralis (VA).....	11
1.2 Pathologien der Hirngefäße	13
1.2.1 Stenosen	13
1.2.1.1 Atherosklerose.....	13
1.2.1.2 Thromboembolie.....	14
1.2.2 Dissektion.....	15
1.2.3 Aneurysma	15
1.3 Bildgebung.....	16
1.4 Therapiemöglichkeiten.....	17
1.4.1 Aneurysma	17
1.4.1.1 Indikation	18
1.4.2 Stenose	18
1.4.2.1 Indikation	20
1.5 Endovaskuläre Versorgung.....	21
1.5.1 Stentarten.....	21
1.5.2 Peri- und postinterventionelle Komplikationen	22
1.6 Hämostase.....	23
1.7 Duale Thrombozytenaggregationshemmung	25
1.7.1 Medikamente.....	25
1.7.1.1 Clopidogrel (Plavix) und Prasugrel	25
1.7.1.2 Acetylsalicylsäure (Thrombo ASS).....	26
1.7.2 Resistenzbildung	28

1.7.3 Ursachen der Resistenzbildung	28
2 MATERIAL und METHODEN	31
2.1 Studienaufbau	31
2.2 Ziel der Studie	31
2.2.1 Zielgrößen	32
2.2.1.1 Periinterventionelle Komplikationen	32
2.2.1.2 Komplikationen im Follow-up	32
2.3 Statistische Analyse	32
2.4 PatientInnenkollektiv	33
2.5 Allgemeine Durchführung	35
2.5.1 Präinterventionelle Phase	35
2.5.2 Aufnahmetag	36
2.5.3 Intervention	39
2.5.4 Postinterventionelle Phase	40
2.6 Verwendete Materialien	42
2.6.1 Stenosen	42
2.6.2 Aneurysmen	42
2.6.3. Dissektionen	42
3 ERGEBNISSE - RESULTATE	43
3.1 Gruppeneinteilung	43
3.2 Technisches Outcome	44
3.3 Klinisches Outcome	46
3.4 Ergebnisse des Thrombozytenfunktionstests	49
4 DISKUSSION	55
4.2 Limitationen	57
4.3 Conclusio/Zukunftsaussichten	59
5 LITERATURVERZEICHNIS	61

Glossar und Abkürzungen

ACI	Arteria carotis interna
ACC	Arteria carotis communis
ACA	Arteria cerebri anterior
MCA	Arteria cerebri media
VA	Arteria vertebralis
TIA	Transitorische ischämische Attacke
IQR	Interquartilbereich
ASS	Acetylsalicylsäure
SAB	Subarachnoidalblutung
vWF	von Willebrand Faktor
ADP	Adenosindiphosphat
AA	Arachidonsäure
COX-1	Cyclooxygenase-1
COX-2	Cyclooxygenase-2
PRP	Plateled rich plasma
PPP	Plateled poor plasma
TRAP	Thrombin-Rezeptor aktivierendes Peptid 6
AUC	Area under the curve
LTA	Lichttransmissionsaggregometrie

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: CIRCULUS ARTERIOSUS CEREBRI WILLISII (4)	12
ABBILDUNG 2: SCHEMA DER ATHEROSKLEROSEENTSTEHUNG (24).....	13
ABBILDUNG 3: ANEURYSMAARTEN (5).....	15
ABBILDUNG 4: (A) BASILARISSTENOSE; (B) BASILARISSPITZENANEURYSMA	17
ABBILDUNG 5: UNTERSCHIEDLICHE STENTARTEN: (A) WINGSPAN® STENT SYSTEM; (B) FLOW DIVERTER 21	
ABBILDUNG 6: SCHEMA PRIMÄRE HÄMOSTASE (25)	24
ABBILDUNG 7: WIRKMECHANISMUS ACETYLSALICYLSÄURE UND CLOPIDOGREL (30).....	27
ABBILDUNG 8: LOKALISATIONVERTEILUNG DER GEFÄßPATHOLOGIEN	34
ABBILDUNG 9: VERTEILUNG DER RISIKOFAKTOREN	35
ABBILDUNG 10: ERGEBNIS DER LICHTTRANSMISSIONSAGGREGOMETRIE	38
ABBILDUNG 11: GERINNUNGSMANAGEMENT BEI NEUROINTERVENTIONELLEN PATIENTINNEN.....	41
ABBILDUNG 12: VERTEILUNG DER PERIINTERVENTIONELLEN KOMPLIKATIONEN	45
ABBILDUNG 13: KOMPLIKATIONEN IM FOLLOW-UP GRUPPE 1 VS. GRUPPE 2	47
ABBILDUNG 14: AUC WERTE NACH AKTIVIERUNG MIT ARACHIDONSÄURE.....	50
ABBILDUNG 15: AUC WERTE NACH AKTIVIERUNG MIT KOLLAGEN.....	50
ABBILDUNG 16: AUC WERTE UNTER CLOPIDOGREL EINNAHME.....	51

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: DEMOGRAPHISCHE DATEN DER STUDIENTEILNEHMERINNEN.....	34
TABELLE 2: EINTEILUNG DER ERGEBNISSE DES THROMBOZYTENFUNKTIONSTESTS.....	39
TABELLE 3: VERWENDETE STENTARTEN BEI STENOSEN	42
TABELLE 4: VERWENDETE STENTARTEN BEI ANEURYSMEN.....	42
TABELLE 5: VERWENDETE STENTARTEN BEI DISSEKTIONEN	42
TABELLE 6: ÄTIOLOGIEN GRUPPE 1 VS. GRUPPE 2	44
TABELLE 7: PERIINTERVENTIONELLE KOMPLIKATIONEN	44
TABELLE 8: VERTEILUNG MINOR UND MAJOR KOMPLIKATIONEN	45
TABELLE 9: FOLLOW-UP GRUPPE 1 VS. GRUPPE 2	46
TABELLE 10: KOMPLIKATIONEN IM FOLLOW-UP	47
TABELLE 11: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER KOMPLIKATIONEN IM FOLLOW-UP.....	48
TABELLE 12: BUTBILD DER GETESTETEN PATIENTINNEN	49
TABELLE 13: ERGEBNISSE THROMBO ASS WIRKUNG.....	52
TABELLE 14: ERGEBNISSE CLOPIDOGREL WIRKUNG.....	52
TABELLE 15: VERGLEICH ERSTTESTUNG UND KONTROLLTESTUNG	53
TABELLE 16: GERINNUNGSPARAMETER.....	54

Zusammenfassung

Hintergrund: Um das thromboembolische Risiko nach intrakraniellen arteriellen Stentimplantationen zu minimieren gilt seit Jahren der Einsatz einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung basierend auf einer Kombination aus Thrombo ASS und Clopidogrel als Goldstandard. Aktuelle Studien zufolge variiert das Ansprechen auf diese Medikation jedoch individuell sehr stark, weshalb ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von peri- und postinterventionellen Komplikationen und der Resistenz auf diese Wirkstoffe vermutet wird.

Methoden: Bei den 112 PatientInnen (48 ♂ und 64 ♀; Alter 27 – 88, Mittelwert 60), die von 2011 – 2015 an der Abteilung für Vaskuläre und Interventionelle Radiologie des LKH Graz aufgrund einer Stenose, Dissektion oder eines Aneurysmas mittels intrakraniellen Stent behandelt wurden, führte man an 46 Personen präinterventionell an dem Klinischen Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik, Laborbereich 2, einen Thrombozytenfunktionstest durch, um die Wirkung von Thrombo ASS und Clopidogrel zu überprüfen und gegebenenfalls mit Hilfe einer Dosisanpassung zu verbessern. Ziel dieser monozentrischen retrospektiven Datenanalyse ist es aufzuzeigen, dass durch den Einsatz des Tests sowohl das technische als auch das klinische Outcome (mittlere Follow-up Zeit: 182 Tage) in der Gruppe der Testpersonen im Vergleich zu einer nicht getesteten Kontrollgruppe (N=66) verbessert werden kann.

Resultate: Die Anzahl an Thrombo ASS Non-Respondern ist mit 21,7 % (N=10) aller getesteten PatientInnen und mit 58,7% (N=27) Clopidogrel Non-Respondern repräsentativ für die Resistenzverteilung im neurointerventionellen Patientengut. Die Zahl an periinterventionellen Komplikationen beträgt in der getesteten Gruppe 10 (21,7 %), in der nicht getesteten 25 (37,9 %), wobei das Verhältnis von minor zu major Komplikationen in Gruppe 1 bei 8:2 und in Gruppe 2 bei 17:8 liegt (p=0,07). Im Follow-up kam es bei 8 (18,2 %) getesteten PatientInnen zu Komplikationen, in der nicht getesteten Gruppe war diese Zahl mit 24 (40 %) um mehr als das Doppelte erhöht (p=0,009).

Der Zeitpunkt, bei dem 50 % aller PatientInnen bereits eine Komplikation aufwiesen, lag in Gruppe 1 bei 461 Tagen, bei Gruppe 2 bei 260 Tagen.

Schlussfolgerung: Durch den präinterventionellen Einsatz des Thrombozytenfunktionstest kann sowohl die Schwere von periinterventionellen Komplikationen als auch der Zeitpunkt und die Häufigkeit des Auftretens von postinterventionellen Komplikationen positiv beeinflusst werden.

Abstract

Background: In order to minimise the thromboembolic risks of patients after intracranial stenting, the combination of Thrombo ASS and Clopidogrel as dual antiplateled therapy is commonly used and statistically approved. However, the latest studies show that the response to the medication differs individually. An association between the resistance to ThromboASS and Clopidogrel and the appearance of complications during the intervention and while follow-up is presumed.

Methods: Out of 112 patients (48 ♂ und 64 ♀; age 27 – 88, mean 60), which had an intracranial stenosis, dissection or aneurysma and were treated with intracranial stents from 2011 to 2015 at the clinical branch for vascular and interventional radiology at LKH Graz, 46 people were tested on their thrombocyte function after receiving dual antiplateled therapy. If the test showed an inappropriate effect, the dosis of the drugs was modified. The aim of the study is to demonstrate that the testing of thrombocyte function before intervention improves technical and clinical outcome (mean follow-up: 182 days) of patients compared to a non-tested control group.

Results: The amount of Non-Responder after testing was 21,7% (N=10) for Thrombo ASS and 58,7% (N=27) for Clopidogrel. This distribution represents very well the number of Non-Responder in neurointerventional patient material.

During the intervention 10 (21,7%) people of the tested group and 25 (37,9%) patients, who did not have a test, had complications (p=0,07).

The proportion of minor and major complications was 8:2 in group 1 and 17:8 in group 2.

During follow-up 8 (18,2%) tested patients had a complication, whereas the complication rate in group 2 was with 25 (40%) more than twice as big (p=0,009).

Conclusion: The application of a preinterventional test which measures the thrombocyte function can reduce the severity of periinterventional complications as well as the number of complications during follow-up. Beyond that, the date of occurrence of postinterventional complications can be influenced positively.

1 EINLEITUNG

1.1 Arterielle Gefäßversorgung des Gehirns

Grundsätzlich wird die Blutversorgung des Gehirns durch vier große, extrakraniell entspringende Gefäße gewährleistet. Dazu zählen die rechte und linke A. carotis interna, die den so genannten ventralen Kreislauf bilden, sowie die rechte und linke A. vertebralis, welche mit ihren Ästen die dorsalen Abschnitte des Gehirns versorgen. An der Hirnbasis bildet sich aus den Stromgebieten der genannten Arterien ein Gefäßring, der Circulus arteriosus cerebri Willisii, welcher als Anostomosenkreis das hintere und vordere Gefäßsystem verbindet. (1)

1.1.1 A. carotis interna (ACI)

Die paarig angelegte A. carotis interna, welche im Bereich der Carotidgabel aus der A. carotis communis (ACC) entspringt, zieht ohne A-stabgabe zur Schädelbasis und durchläuft dort im Canalis Caroticus liegend das Felsenbein. Anatomisch wird der Abschnitt der ACI von ihrem Ursprung bis zur Schädelbasis als Pars cervicalis bezeichnet, die Passage durch den Schädelknochen als Pars petrosa.

Im Schädelinneren läuft die A. carotis interna als Pars cavernosa S-förmig durch den Sinus Cavernosus nach kranial, um auf Höhe des Chiasma opticus die Dura mater zu durchtreten. In ihrem Verlauf durch den Sinus gibt sie kleine Gefäße zur Hypophyse und zum Ganglion Trigeminale ab. Der letzte Streckenabschnitt der ACI, nach Verlassen des Sinus Cavernosus bis zur Aufteilung in ihre Endäste, wird als Pars cerebralis bezeichnet. In diesem Bereich geht aus der A. carotis interna die A. ophthalmica, zur Versorgung des Auges und eines Teiles der Nasennebenhöhlen, hervor. Darüber hinaus entspringt in der Pars cerebralis die A. communicans posterior, welche als Teil des Circulus arteriosus cerebri eine Verbindung zum Stromgebiet der A. vertebralis schafft. (1, 2)

In der Neuroradiologie wird die A. carotis interna nach Bouthillier in sieben Segmente eingeteilt. Das cervicale Segment (C1) entspricht dabei der Pars cervicalis, das petröse Segment (C2) und das Lacerum-Segment (C3) der Pars petrosa. Das cavernöse Segment (C4) umfasst den Verlauf der ACI im Sinus Cavernosus. Der Übergang zwischen Pars cavernosa und Pars cerebralis wird als klinoides Segment (C5) bezeichnet und die Pars cerebralis wird in dieser

Klassifikation in ein ophthalmisches Segment (C6) und ein terminales Segment (C7) unterteilt. (3)

1.1.2 A. cerebri anterior (ACA)

Als Endast der A. carotis interna zieht die A. cerebri anterior über das Chiasma opticum medialwärts in den Interhemisphärenspalt. Durch den Abgang der A. communicans anterior steht sie in diesem Bereich mit der kontralateralen A. cerebri anterior in Verbindung. Schlussendlich teilt sich die A. cerebri anterior am Rücken des corpus callosum in die A. pericallosa und die A. callosomarginalis. (1)

1.1.3 A. cerebri media (MCA)

Die A. cerebri media setzt als zweiter Endast der ACI die Verlaufsrichtung dieser fort und zieht über die Substantia perforata anterior. Dort zweigen mehrere Aa. centrales anterolaterales ab und treten zur Versorgung des Thalamus, des Nucleus caudatus, des Nucleus lentiformis und der Capsula interna in die Tiefe. Die MCA verläuft weiter nach lateral um sich in der fossa lateralis zwischen Temporallappen und Inselrinde in ihre kortikalen Endäste aufzuteilen. (1)

Nach ihrem Verlauf wird die A. cerebri media in vier Segmente unterteilt. Das erste, sphenoidale Segment (M1) reicht bis zum vorderen unteren Inselrand und geht dort in das insulare Segment (M2) über, welches am Oberrand der Insel endet. Das dritte Segment (M3), Pars opercularis genannt, entspricht dem Abschnitt der MCA entlang des Operculums. Das Aufteilungsgebiet im Bereich der Großhirnrinde wird als terminales Segment (M4) bezeichnet. (4)

1.1.4 A. vertebralis (VA)

Die A. vertebralis zieht als Ast der A. subclavia durch die foramina transversaria der Halswirbelkörper nach kranial um im Bereich zwischen Atlas und Okzipitalknochen durch das foramen magnum in das Schädelinnere zu gelangen. Dort gibt sie die rückläufige A. spinalis anterior zur Versorgung des Rückenmarks sowie die A. superior cerebelli in Richtung Kleinhirn ab. An der Grenze zwischen Medulla oblongata und Pons vereinigt sich die VA mit der A. vertebralis der Gegenseite zur A. basilaris. Diese entsendet entlang ihres Verlaufes in der Medianebene des Pons Äste zur Versorgung des Cerebellums, des Innenohrs

sowie des medialen Teils des Pons und der Medulla oblongata. Am Oberrand der Brücke teilt sich die A. basilaris in die beiden Aa. cerebri posteriores. Diese sind für die Blutversorgung des Okzipital- und des Temporallappens der jeweiligen Seite verantwortlich. Durch die Einmündung der beiden Aa. communicantes posteriores in die Aa. cerebri posteriores schließt sich der Circulus arteriosus cerebri Willisii als Verbindung zwischen vorderen und hinteren Hirnkreislauf. (1, 2)

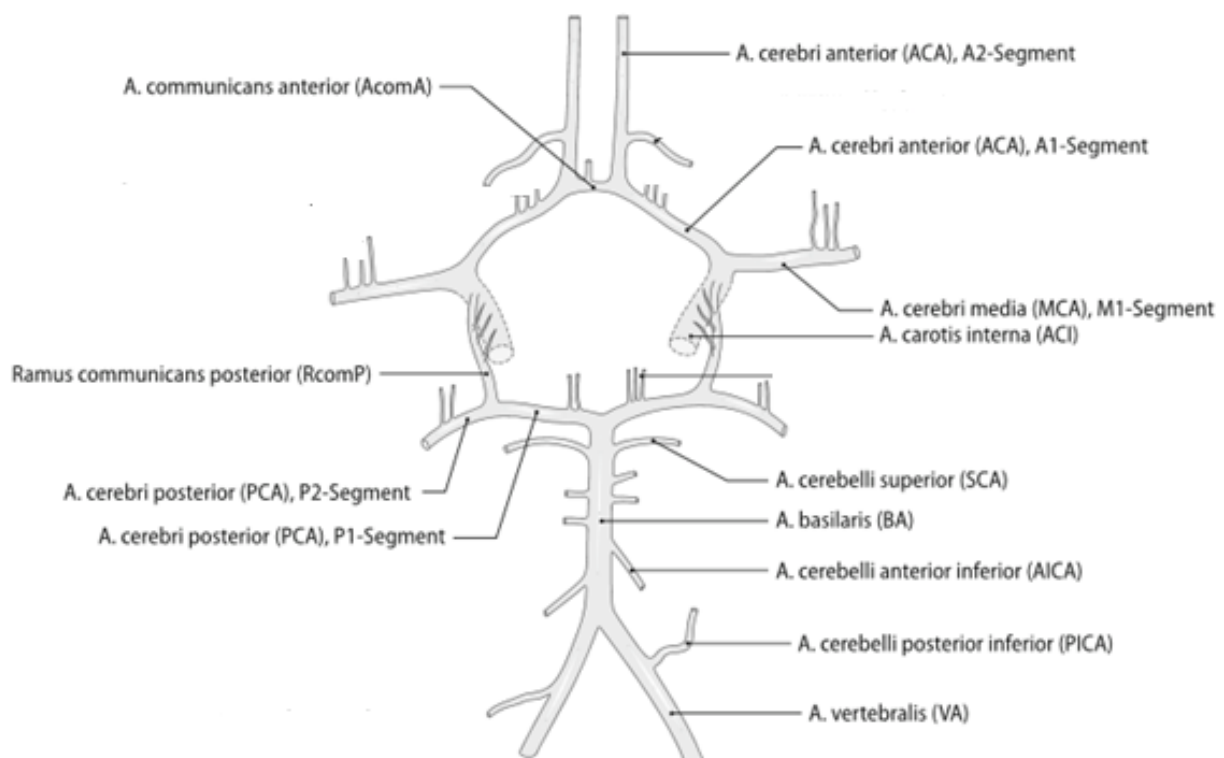


Abbildung 1: Circulus arteriosus cerebri Willisii (4)

1.2 Pathologien der Hirngefäße

1.2.1 Stenosen

1.2.1.1 Atherosklerose

Die Atherosklerose stellt eine Erkrankung der elastischen sowie der daraus entspringenden großen und mittleren muskulären Arterien dar. Sie ist in den westlichen Industrieländern zusammen mit ihren Folgeerkrankungen für über 30 % der Todesfälle unter den 30 – 65-Jährigen verantwortlich.

Die Entstehung der Atherosklerose ist von multifaktorieller Genese. Durch die Ablagerung von Lipoproteinen, aber auch durch Plättchenaggregation und Thrombusbildung infolge von Mikroverletzungen des Gefäßendothels kommt es zu einer Veränderung und in Folge zu einer Verdickung der Intima. Im weiteren Verlauf lagern sich Bindegewebsbestandteile und Calcium in den Arterien ab, sodass auch in den mittleren Schichten der Gefäße Umwandlungsprozesse stattfinden. (5)



Abbildung 2: Schema der Atheroskleroseentstehung (24)

Zu den Risikofaktoren erster Ordnung für die Entwicklung einer Atherosklerose zählen :

- Hypertonie
- Hyperlipidämie und Hypo – HDL – ämie
- Nikotinabusus

- Diabetes mellitus
- Alter, Geschlecht

Darüber hinaus werden auch Adipositas, Hyperurikämie, Stress, Bewegungsmangel sowie hormonelle Faktoren für das Vorliegen einer Atherosklerose verantwortlich gemacht. (5)

Ab einer Einengung des Gefäßlumens von 70 % ist die Stenose hämodynamisch wirksam, wobei man unterscheiden muss, ob sich die Stenose akut oder chronisch entwickelt hat. Bei einer langsam progredienten Lumenverminderung wird der eingeschränkte Blutfluss in diesem Bereich und somit die Durchblutung im entsprechenden Versorgungsgebiet durch die Ausbildung von Kollateralkreisläufen kompensiert. (4) So kann sich zum Beispiel eine Stenose in der A. carotis interna von über 90 % durch die Kompensation über den Circulus arteriosus und die kontralaterale A. carotis klinisch unauffällig zeigen. (1)

Im Bereich der intrakraniellen Gefäße ist die Atherosklerose in 8 – 10 % der Fälle Ursache für das Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls. (6) Dabei findet man die Gefäßeinengungen vor allem in den Hirnbasisarterien; kortikale meningeale Gefäße sind nur selten von atherosklerotischen Prozessen betroffen. (5) Das jährliche Risiko für PatientInnen, mit einer hämodynamisch wirksamen (> 70 %) intrakraniellen Gefäßeinengung einen Insult zu erleiden, liegt nach einer im Jahr 2005 publizierten Studie (WASID Studie) bei 11 %. (7)

1.2.1.2 Thromboembolie

Bei einer Thromboembolie kommt es zur hämatogenen Verschleppung eines Thrombus aus einem arteriellen, linkskardialen Gefäß. Mit bis zu 80 % ist das linke Herz der Hauptausgangspunkt für arterielle Thromboembolien. Aufgrund von unkoordinierten Kontraktionen der Vorhofmuskulatur kommt es zu einer Verlangsamung des Blutstroms in den Atrien. Dies begünstigt die Entstehung von Blutgerinnseln, die in weiterer Folge in den Körperkreislauf und somit ins Gehirn gelangen können. Die Thromboembolie stellt die häufigste Ursache für die Entstehung eines cerebralen Insults dar.

In seltenen Fällen stammt der Thrombus auch aus dem venösen Gefäßsystem. Dabei spricht man von einer paradoxen Thromboembolie. Voraussetzung ist das

Vorliegen einer Verbindung zwischen rechter und linker Herzhälfte durch ein offenes foramen ovale auf Vorhofebene. Darüber hinaus muss der Blutdruck im rechten Vorhof jenen im linken überschreiten, damit der venöse Thrombus in den Körperkreislauf übertreten kann. (5)

1.2.2 Dissektion

Eine Dissektion entsteht aufgrund eines Einrisses in der Gefäßwand einer Arterie. In der Folge kommt es zur Ausbildung eines falschen Lumens und zur Einblutung in diesen gebildeten Hohlraum. 30% aller ischämischen Insulte entstehen auf Basis einer Gefäßwanddissektion, wobei spontane Dissektionen im Gehirn vor allem die A. carotis interna und die A. vertebralis betreffen. (4)

1.2.3 Aneurysma

Bei einem Aneurysma handelt es sich definitionsgemäß um eine lokalisierte Erweiterung des Gefäßlumens aufgrund von kongenitalen oder erworbenen Veränderungen der Gefäßwand.

Man unterscheidet grundsätzlich zwischen einem Aneurysma verum, einem echten Aneurysma, und einem Aneurysma spurium, einem falschen Aneurysma. Beim Aneurysma verum sind alle drei Wandschichten des Gefäßes an der Bildung des Aneurysmasackes beteiligt. Im Gegensatz dazu entsteht bei einem falschen Aneurysma, meist aufgrund eines traumatisch bedingten Defektes der Media und Intima, ein Hämatom im entsprechenden Gefäßwandbereich. Durch den Druck des umliegenden Gewebes wird dieses Hämatom in der Arterie komprimiert. Bei längerem Bestehen kommt es zur Granulationsgewebsbildung und Endothelialisierung der Hämatomwand. Morphologisch unterscheidet man fusiforme, sackförmige, kahnförmige und serpentiforme Aneurysmen. (5)

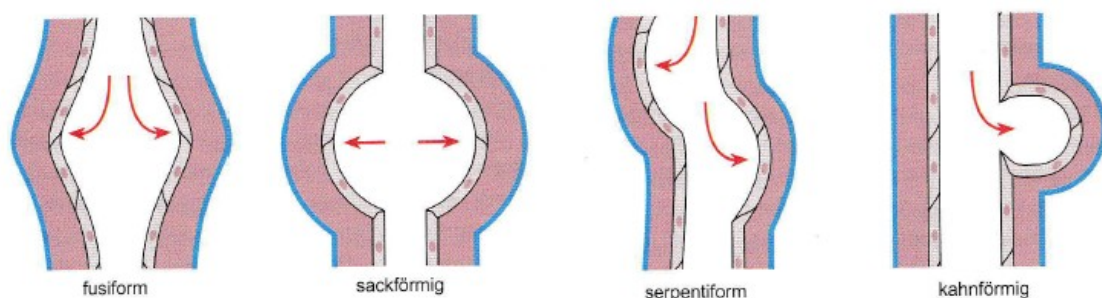


Abbildung 3: Aneurysmaarten (5)

Aneurysmen der Hirngefäße findet man in erster Linie an der Hirnbasis im Bereich des Circulus arteriosus cerebri Willisii. Diese Gefäßpathologie zeigt sich bei 1–2 % der erwachsenen Bevölkerung. Hirnbasisaneurysmen sind überwiegend kongenitalen Ursprungs und charakterisiert durch das Fehlen der Lamina elastica interna. Die fokalen Ausweitungen werden durch den intravasalen Druck, vor allem an hämodynamisch besonders beanspruchten Gefäßabschnitten, hervorgerufen. So sind die Teilungsstellen der Arterien und ihre Astabgänge Prädilektionsorte für die Entstehung eines Aneurysmas. Zusätzlich können auch atherosklerotische Prozesse zur Entwicklung beitragen.

Morphologisch handelt es sich bei den Aneurysmen der Hirngefäße meist um ballonförmig gestielte oder auch breitbasige Aussackungen in der Größe von etwa 4 – 5 cm, wobei der Durchmesser und die Konfiguration des Aneurysmahalses vor allem für die therapeutische Intervention eine wichtige Rolle spielen.

Mit einer Inzidenz von 10/100 000 pro Jahr und mit einer primären Todesrate von 30 % ist die Ruptur eines cerebralen Aneurysmas ein relativ häufiges und potenziell letales Ereignis. Es betrifft bevorzugt jüngere PatientInnen mit einem Durchschnittsalter von 50 Jahren, wobei sogar bereits Fälle von PatientInnen in der Pubertät dokumentiert wurden. Aufgrund der Lage der Hirnbasisarterien kommt es bei einer Ruptur in erster Linie zur Einblutung in den Subarachnoidalraum. Als Komplikationen einer Subarachnoidalblutung (SAB) können intracerebrale Massenblutungen sowie ein Hydrocephalus internus aufgrund fehlenden Abflusses auftreten. Darüber hinaus ist eine Aneurysmaruptur häufig mit Infarkten in der ipsi-/kontralateralen Gehirnhälfte vergesellschaftet. Grund dafür ist ein sekundärer Vasospasmus der Gefäße, hervorgerufen durch die Freisetzung vasoaktiver Substanzen und freier Radikale. (5)

1.3 Bildgebung

Zur Darstellung von Aneurysmen, Dissektionen oder Stenosen im Bereich der arteriellen Hirngefäße eignen sich sowohl die CT- als auch die MR-Angiographie. Darüber hinaus wird in der Klinik die digitale Subtraktionsangiographie angewendet. Sie erfolgt invasiv, indem ein Katheter über die A. radialis in das zu beurteilende Blutgefäß eingeführt wird. Durch die Injektion eines jodhaltigen

Kontrastmittels kann die Konfiguration des Gefäßes und der Blutfluss optimal wiedergegeben werden. Eine zuvor mittels CT oder MRT angefertigte Maske des zu untersuchenden Körperabschnitts wird vom Kontrastmittelbild subtrahiert. So entsteht eine überlagerungsfreie Abbildung des Gefäßabschnittes. (8)

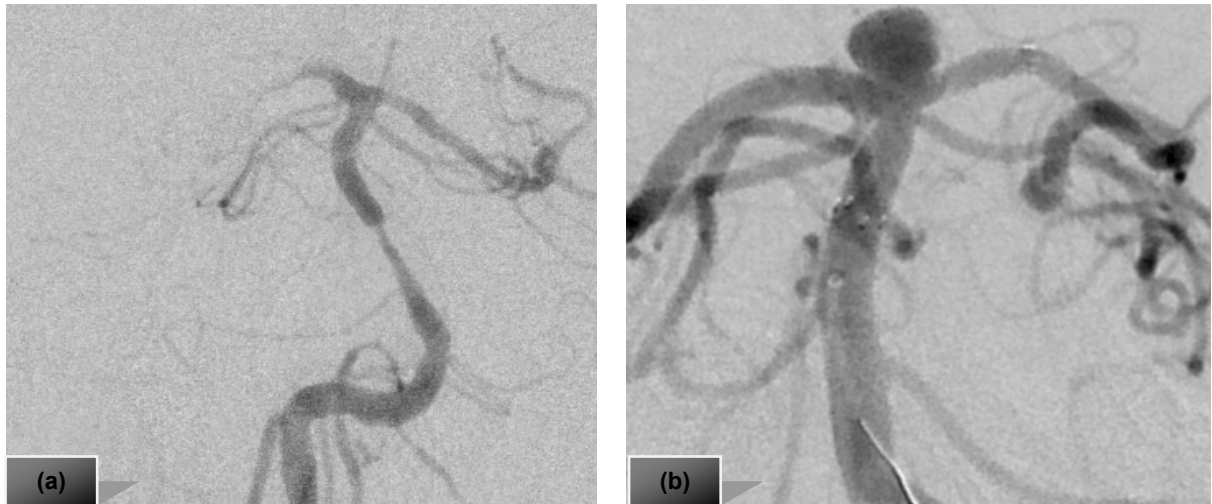


Abbildung 4: (a) Basilarisstenose; (b) Basilarisspitzenaneurysma

1.4 Therapiemöglichkeiten

1.4.1 Aneurysma

Zur Behandlung von Aneurysmen haben sich in den vergangenen Jahrzehnten zwei Therapiemöglichkeiten durchgesetzt. Beim Clipping, einer neurochirurgischen Methode am offenen Gehirn, wird am Aneurysmahals eine Metallklammer (Clip) befestigt, mit dem Ziel, das Aneurysma aus dem Gefäßkreislauf auszuschalten. Die minimal-invasive Methode des Coilings, die im Jahre 1992 erstmals in Europa eingeführt wurde, beruht auf dem Einsatz von kleinen Platinspiralen, die über ein Kathetersystem in das Innere des Aneurysmasackes platziert werden, um dort eine Thrombosierung auszulösen. Darüber hinaus kommt es nach einigen Wochen zur Endothelialisierung an der Coilgrenze, wodurch das Aneurysma komplett vom Gefäßsystem abgeschlossen wird. (8)

In der länderübergreifenden International Subarachnoid Aneurysm Trail (ISAT) Studie wurden insgesamt 2143 Patienten mit rupturierten Aneurysmen untersucht, um zu ermitteln, welche der beiden Therapiemöglichkeiten hinsichtlich Sicherheit

und Effizienz die zu bevorzugende ist. In Bezug auf das klinische Outcome stellte sich das Coiling gegenüber der neurochirurgischen Methode als die bessere dar, jedoch zeigten die PatientInnen der endovaskulär behandelten Studiengruppe eine höhere Rate an Folgeeingriffen aufgrund von Aneurysmanachblutungen. (9) Bei besonders großen, fusiformen Aneurysmen mit weitem Aneurysmahals hat sich in den letzten Jahren der Einsatz des Flow Diverter Stents bewährt. Diese Stents können in Kombination mit Coils verwendet werden. Sie überbrücken den Abgang des Aneurysmas und wirken nach dem Prinzip der Flussumleitung. Durch die Änderung der Hämodynamik im gestenteten Gefäßbereich kommt es zu einer Thrombose des Aneurysmas. (10)

1.4.1.1 Indikation

Die Indikation für eine neurointerventionelle Behandlung von Aneurysmen ist interdisziplinär und bei jedem/jeder PatientIn individuell zu treffen. Maßgeblichen Einfluss auf die Entscheidung haben die Morphologie, die Lokalisation sowie die Größe der Gefäßerweiterung, aber auch patientenspezifische Faktoren wie das Alter und Begleiterkrankungen sind zu berücksichtigen.

1.4.2 Stenose

Die im Jahre 1985 publizierte EC/IC (Extrakranial to Intrakranial) Bypass Studie hatte das Ziel zu beweisen, dass die chirurgische Versorgung mittels extrakraniell-intrakraniell arteriellen Bypasses einen deutlichen Vorteil in der Therapie von intrakraniellen Stenosen mit sich bringt. In die Studie eingeschlossen wurden insgesamt 1377 PatientInnen mit Stenosen im Bereich der ipsilateralen ACI und MCA, die bereits einen cerebralen Insult, einen Retinainfarkt oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA) erlitten hatten.

Man teilte die Studienpopulation in zwei vergleichbare Gruppen, wobei die ProbandInnen der ersten mit einem Bypass versorgt wurden und die PatientInnen der Kontrollgruppe eine rein konservative Therapie, bestehend aus dem Einsatz von Aspirin (1300 mg pro Tag) und Maßnahmen zur Reduktion der Risikofaktoren, erhielten. Im Follow-up erwies sich die chirurgische Versorgung für keinen/keine PatientIn als vorteilhaft. In der intervenierten Gruppe kam es viel häufiger und auch früher zu cerebralen Insulten als in der Kontrollpopulation. (11)

Aufgrund der Analyse der Kontrollgruppe stellte sich außerdem heraus, dass das Risiko, innerhalb eines Jahres einen ischämischen Infarkt zu erleiden, bei PatientInnen mit einer MCA-Stenose, trotz Aspirintherapie, 7,8 % beträgt. (12)

Basierend auf diesem Wissen beschäftigten sich viele Studien in den folgenden Jahren mit der optimalen medikamentösen Therapie. In den zwei WASID (Warfarin vs. Aspirin for Symptomatic Intracranial Stenosis) Studien untersuchte man die Wirksamkeit und Sicherheit von Warfarin und Aspirin in der Behandlung der cerebralen Atherosklerose.

In der ersten retrospektiven multizentrisch durchgeführten Studie kam es in der mit Warfarin, einem Vitamin-K-Antagonisten, behandelten PatientInnengruppe bei 8,4 % der PatientInnen zum Auftreten eines Insults beziehungsweise zum Tod, bei dem mit Aspirin therapierten PatientenInnenkollektiv in 18,1 %. (13) In der zweiten von 1998 – 2003 laufenden WASID Studie zeigte sich jedoch ein hoher Anteil an hämorrhagischen Insulten und Hämorrhagien nach dem Einsatz von Warfarin, woraus man den Schluss zog, dass in der Therapie von intrakraniellen Stenosen Aspirin Warfarin vorzuziehen ist. Aber auch aus den Ergebnissen der mit Aspirin behandelten PatientInnengruppe konnte man entnehmen, dass das jährliche Risiko für einen cerebralen Insult unter Aspirintherapie bei 22 % liegt und der Behandlungserfolg daher nicht ausreichend ist. (7)

Aufgrund der Ergebnisse der WASID Studien und der hohen Dissektions- und Restenoseraten bei dem Versuch, die intracerebralen Stenosen mittels Ballondilatation zu erweitern, gewannen vor allem endovaskulär durchgeführte Stentimplantationen zunehmend an Bedeutung. (14, 15)

Mit der Einführung des Wingspan® Stentsystems, welches eine Kombination aus Ballondilatation und Einbringen eines selbstexpandierenden Nitinol Stents darstellt, wurden erste gute Ergebnisse erbracht. (16) Von den 45 in die 2005 veröffentlichte Wingspan Studie aufgenommenen PatientInnen betrug die Anzahl an ipsilateralen Insulten und Todesfällen nach 30 Tagen 4,5 %, nach 6 Monaten 7,1 %. (17) Gelindert wurde die anfängliche Euphorie über das neue System durch die in weiteren Studien postulierten hohen Restenoseraten. (18,19)

Chimowitz et al. veröffentlichten eine Studie, bei der sie die teilnehmenden Personen mit intracerebralen Stenosen von 70 – 99 % und kürzlich stattgefundenen TIAs oder Insulten, in zwei Gruppen teilten. Gruppe 1 wurde mit

dem Wingspan Stentsystem von erfahrenen InterventionistInnen versorgt, die Personen der zweiten Gruppe erhielten eine aggressive medikamentöse Therapie bestehend aus Aspirin (325mg/Tag) und Clopidogrel (75mg/Tag). Darüber hinaus wurden bei diesen TeilnehmerInnen Maßnahmen zur Reduktion der primären und sekundären Risikofaktoren gesetzt. Die Studie musste jedoch aufgrund der hohen 30-Tage Todesrate in der gestenteten Gruppe vorzeitig abgebrochen werden. Die Ergebnisse der medikamentös behandelten Patientengruppe waren hingegen überraschend gut. (20)

1.4.2.1 Indikation

In einer Stellungnahme der American Society of Interventional and Therapeutic Neurodradiology, der Society of Interventional Radiology und der American Society of Neuroradiology wurden basierend auf den Resultaten der oben genannten Studien zu den unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten intrakranieller Stenosen folgende Indikationsstellungen für eine endovaskuläre Versorgung definiert.

- Für eine endovaskuläre Versorgung einer intrakraniellen Stenose kommen jene PatientInnen infrage, die trotz optimaler medikamentöser Therapie erneut symptomatisch werden und deren Symptome eindeutig auf hämodynamische Probleme zurückzuführen sind.
- Alle PatientInnen, deren Stenosen klinisch unauffällig sind, sollten in erster Linie medikamentös behandelt und in regelmäßigen Abständen auf neu aufgetretene neurologische Symptome untersucht werden. Darüber hinaus wird bei diesen Personen in 6 – 12-monatigen Intervallen eine nicht-invasive Bildgebung zur Kontrolle und in weiterer Folge, wenn nötig, eine Angiographie der cerebralen Gefäße durchgeführt. (21)

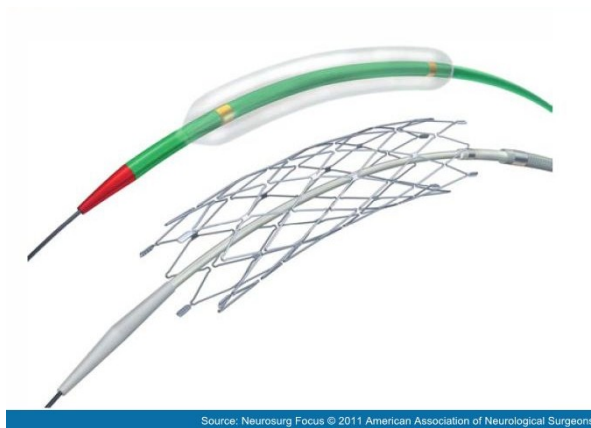
1.5 Endovaskuläre Versorgung

1.5.1 Stentarten

Bei einem Stent handelt es sich um ein Drahtgeflecht unterschiedlicher Länge, das zur Stütze der Gefäßwand in eine Arterie implantiert wird. Grundsätzlich unterscheidet man zwischen selbstexpandierenden und ballonexpandierenden Stents. Durch Rückzug einer Umhüllung wird der selbstexpandierende Stent im Gefäß freigesetzt. Beim ballonexpandierenden Modell ist der Stent auf einem Ballon montiert und wird durch das Aufblasen geöffnet und gegen die Gefäßwand gedrückt. Darüber hinaus können Stents anhand ihres Materials unterschieden werden. Die in der Klinik verwendeten Gefäßimplantate bestehen überwiegend aus Stahl oder Nitinol, einer Legierung aus Nickel und Titanium. In den letzten Jahren wurden außerdem sogenannte Drug eluting Stents entwickelt, deren Oberfläche mit Medikamenten beschichtet ist, um die nach einem Gefäßtrauma einsetzende Intimahyperplasie und die daraus folgende Restenose zu verhindern. Auch an der Etablierung von bioresorbierbaren Stents, die sich nach einer gewissen Zeit im Gefäßsystem wieder auflösen, wird zur Zeit intensiv gearbeitet.

(22)

(a)



(b)

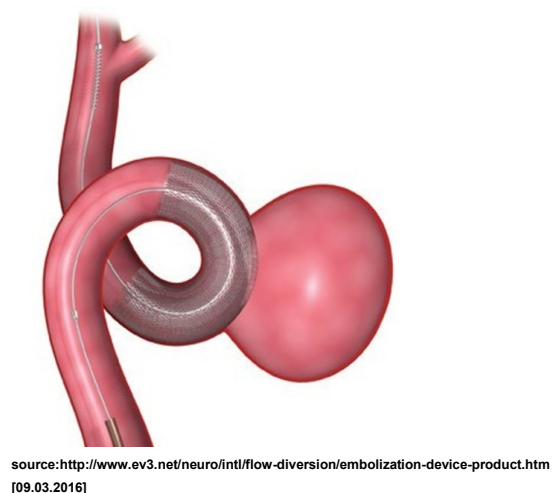


Abbildung 5: unterschiedliche Stentarten: (a) Wingspan® Stent System; (b) Flow Diverter

1.5.2 Peri- und postinterventionelle Komplikationen

Das Auftreten von Komplikation während der Intervention aber auch im Follow-up ist in erster Linie von der Gefäßsituation des/der jeweiligen PatientIn abhängig. Bei alten Menschen mit elongierten Gefäßen und zusätzlichen Risikofaktoren wie Hypertonus kann bereits der Aufstieg und das Einbringen des Führungskatheters zu erheblichen Problemen führen. Je mehr Manipulationen im Gefäßsystem durchgeführt werden müssen, desto höher ist das Risiko einer Perforation. Außerdem hängt die Entstehung einer Thrombose maßgeblich von der Eingriffsdauer ab, wobei Thrombosen sehr häufig rechtzeitig in der intraoperativ durchgeführten Angiographie erkannt und mittels intraarterieller Lyse oder Thrombektomie behandelt werden können. Darüber hinaus ist es möglich, dass im Zuge eines Eingriffes reflektorisch Vasospasmen eintreten, die aber größtenteils periinterventionell durch die Beimengung eines Calciumantagonisten zur Spülflüssigkeit rückgängig gemacht werden können. Bleibt ein Vasospasmus längere Zeit bestehen, kommt es zur Minderdurchblutung im betreffenden Versorgungsgebiet.

Deutlich häufiger und schwieriger zu diagnostizieren sind punktförmige periphere Embolien. Diese sind aber in zwei Drittel der Fälle asymptomatisch. Die Langzeitauswirkung dieser Embolien auf die Kognition sind jedoch noch nicht ausreichend geklärt. (23)

In einer Arbeit von Gröschel et al. wurden insgesamt 31 Studien hinsichtlich des klinischen und technischen Outcomes von PatientInnen nach endovaskulärer Versorgung hochgradiger intracerebraler Stenosen untersucht. Die technische Erfolgsrate der Intervention war mit einem Durchschnitt von 96,9 % sehr hoch. Von den 535 Personen, die im Langzeit Follow-up untersucht wurden, erlitten 77 eine Restenose, wobei die Häufigkeit eines erneuten Gefäßverschlusses in der Gruppe der selbstexpandierenden Stents deutlich höher war. Ein weiteres Problem stellen die In-Stentstenosen dar. Die Restenoserate liegt für selbstexpandierbare Stents nach 12 Monaten zwischen 10 % und 28 % und für ballonexpandierbare Stents bei 16 % – 25 %. Im Zuge der Studie fand man außerdem heraus, dass der Großteil der Komplikationen innerhalb einer Woche

nach neurointerventionellen Eingriffen auftritt und dass die Komplikationsraten bei der Versorgung von Gefäßen im dorsalen Kreislauf deutlich höher sind. (24)

Weiters kann es aufgrund von nicht erkannten Perforationen oder unvollständigen Verschlüssen der Punktionsstellen zu starken Blutungen mit einem raschen, potentiell lebensbedrohlichen Abfall des Hämoglobins kommen.

1.6 Hämostase

Um ein Verständnis für die Wirkungsweise der heutzutage eingesetzten Thrombozytenfunktionshemmer zu bekommen ist es wichtig, den physiologischen Ablauf der Blutstillung und die dabei beteiligten Stoffe zu kennen.

Beim Gesunden kommt es nach einem Einriss in der Gefäßwand innerhalb von 1 - 4 Minuten (=Blutungszeit) zur Blutstillung. Dieser Vorgang wird als primäre Hämostase bezeichnet und ist charakterisiert durch ein Zusammenspiel von Gefäßwand, Thrombozyten und Plasmafaktoren. Aufgrund der Gefäßverletzung werden subendotheliale Kollagenfasern freigelegt, an denen sich die Thrombozyten direkt oder indirekt unter Vermittlung des im Endothel und in den Thrombozyten gespeicherten von-Willebrand-Faktors (vWF) anheften. Durch die Adhäsion werden, unterstützt von Thrombin und Adenosindiphosphat (ADP), die Thrombozyten aktiviert und degranulieren in weiterer Folge Stoffe, die die Blutstillung zusätzlich fördern. Dazu gehören unter anderem vasokonstriktorisch wirksame Substanzen wie Serotonin und Adrenalin sowie Mediatoren, die die Thrombozytenaggregation und Aktivierung weiter verstärken. Die Bindung des plasmatischen Gerinnungsfaktors Thrombin an der Thrombozytenoberfläche führt zur Freisetzung von Arachidonsäure, die wiederum durch die Enzyme Cyclooxygenase-1 (COX-1) und Thromboxan-Synthase in zyklische Endoperoxidase und Thromboxan umgewandelt wird. (25)

Diese Substanzen führen zu einer Veränderung der Thrombozytenform. Die Blutplättchen bilden dabei Pseudopodien, mit denen sie sich untereinander verhaken. Durch das Exprimieren des GPIIb/IIIa Rezeptors an der Thrombozytenoberfläche, welcher Fibrinogen und das subendotheliale Fibronectin bindet, wird die Aggregation zusätzlich stabilisiert. Der bis dorthin gebildete noch instabile weiße Thrombus gewinnt durch das aus den Thrombozyten sezernierte Glykoprotein Thrombospondin an Festigkeit. (26)

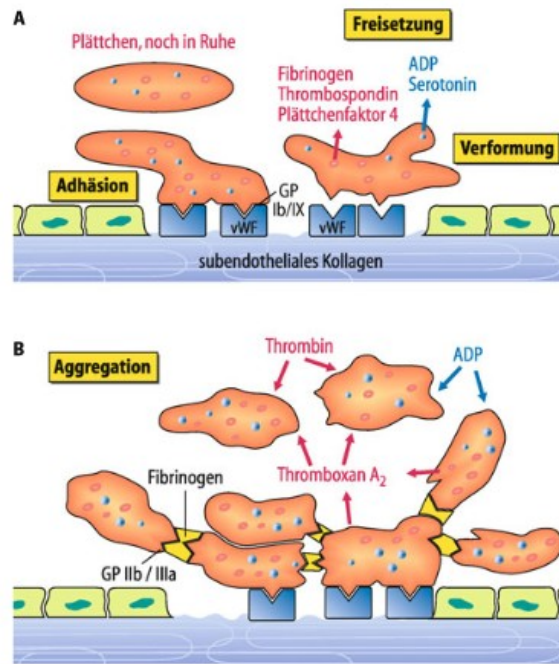


Abbildung 6: Schema primäre Hämostase (25)

Der weiße Thrombus ist jedoch noch nicht stabil genug um größere Gefäßläsionen komplett abzudichten. Erst im Zuge der sekundären Hämostase, die parallel zur Thrombozytenaktivierung abläuft, gewinnt er an Festigkeit. (25)

Dabei sind zahlreiche Gerinnungsfaktoren beteiligt, welche sich in einer bestimmten Reihenfolge kaskadenartig aktivieren. Alle diese Faktoren, mit der Ausnahme von Calcium, werden in der Leber synthetisiert, wobei für die Bildung mancher Vitamin-K als Cofaktor benötigt wird. Durch die zusätzliche Einlagerung von Erythrozyten sowie Leukozyten entsteht am Ende der sekundäre Hämostase ein roter Abscheidungsthrombus. (26)

1.7 Duale Thrombozytenaggregationshemmung

Seit der Veröffentlichung der beiden großen klinischen Studien Percutaneous Coronary Intervention-Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (PCI-CURE) im Jahre 2001 und The Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) im Jahre 2002 gilt die Kombination aus Clopidogrel und Acetylsalicylsäure als Goldstandard in der Behandlung von StentpatientInnen. (27, 28) In Bezug auf neuroendovaskulär intervenierte Personen soll die Kombination der beiden Medikamente vor allem das Auftreten einer Stentthrombose beziehungsweise eines weiteren thromboembolischen Ereignisses verhindern. (29)

1.7.1 Medikamente

1.7.1.1 Clopidogrel (Plavix) und Prasugrel

Clopidogrel und Prasugrel zählen zur pharmakologischen Stoffklasse der Thienopyrene. Sie sind unwirksame Vorstufen, die erst im Körper durch CYP450-Metabolisierung in ihre aktiven Metabolite, die Thiolderivate, umgewandelt werden.

Ihre Wirkung beruht auf der irreversiblen Antagonisierung des ADP-Rezeptors auf der Oberfläche der Thrombozyten. Durch das Andocken des ADP an diesem P2Y₁₂-Rezeptor kommt es physiologischerweise durch kaskadenartige Aktivierung und Überführung des Glykoprotein IIb/IIIa in seine aktive Form, die in der Lage ist, Fibronektin zu binden. Durch die Bindung der Thiolderivate an das thrombozytäre ADP-Rezeptorprotein fällt die Wirkung von ADP auf die Thrombozyten aus, weshalb die Thrombozytenaggregation erschwert wird. (30)

Ihre maximale Wirkung erreichen Clopidogrel und Prasugrel aufgrund der Metabolisierung bei täglicher Einnahme erst nach 8 – 10 Tagen. Die Wirkdauer beträgt entsprechend der Lebensdauer der Thrombozyten ebenso 8 – 10 Tage. Die Elimination der Thiolderivate erfolgt durch unterschiedliche Enzymsysteme und über mehrere unwirksame Zwischenstufen. (31)

Aufgrund der Thrombozytenhemmung ist es möglich, dass als Nebenwirkungen verstärkte Blutungen im Bereich des Gastrointestinaltraktes sowie auch intrakraniell auftreten. Wechselwirkungen im Sinne einer Erhöhung des Blutungsrisikos können in Kombination mit Antikoagulanzen, Fibrinolytika sowie COX-Hemmstoffen vorkommen. Bei PatientInnen mit schweren Leberfunktionsstörungen oder hämorrhagischen Diathesen sollte von der Verwendung der ADP-Antagonisten abgesehen werden. (31)

1.7.1.2 Acetylsalicylsäure (*Thrombo ASS*)

Der Wirkmechanismus der Acetylsalicylsäure (ASS) beruht auf der irreversiblen Hemmung der Cyclooxygenase-1 in den Thrombozyten und der Cyclooxygenase-2 (COX-2) in den Endothelzellen. Durch Acetylierung ist die Cyclooxygenase-1 (COX-1) nicht mehr in der Lage, aus Arachidonsäure Thromboxan und Endoperoxidase zu bilden, wodurch die Thrombozytenaktivierung durch diese Substanzen ausbleibt. ThromboxanA₂ fördert außerdem beim Gesunden die aktivierende Wirkung von ADP und Thrombin. Auch dieser Effekt wird durch den Einsatz von Acetylsalicylsäure gehemmt.

Trotz irreversibler Hemmung der Cyclooxygenase-2 sind die Endothelzellen in der Lage, dieses Enzym nachzubilden, wodurch die Wirkung der COX-2 nur vorübergehend unterdrückt wird. Dieser Effekt ist durchaus erwünscht, da die Cyclooxygenase-2 der Endothelzellen unter anderem Prostazyklin bildet, welches im Prozess von Schmerz, Entzündung und Vasodilatation eine essentielle Rolle spielt. (30)

Thrombozyten haben keine Möglichkeit, das gehemmte Enzym (COX-1) nachzubilden, weshalb die Wirkung der Acetylsalicylsäure der ungefähren Lebensdauer der Blutplättchen (8-10 Tage) entspricht. Durch die relativ geringe Dosierung der ASS im klinischen Gebrauch wird der erwünschte Effekt der COX-1 Hemmung ermöglicht, die unerwünschte Supprimierung der Prostazyklinbildung jedoch weitgehend verhindert. Auch die Tatsache, dass auf die Thrombozyten im Pfortaderkreislauf aufgrund der fehlenden Deacetylierung durch die Leber eine höhere Konzentration an ASS wirkt als auf die Endothelzellen des systemischen Kreislaufes, erklärt ihre Wirkungsweise.

Zu den speziellen Nebenwirkungen der Acetylsalicylsäure zählen das Auftreten von intrakraniellen und gastrointestinalen Blutungen bei hoher Dosierung. (31)

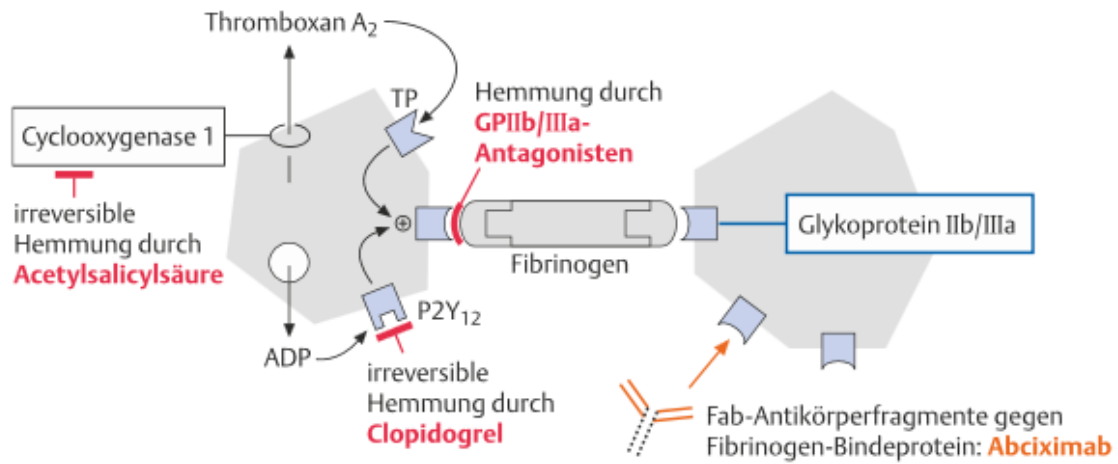


Abbildung 7: Wirkmechanismus Acetylsalicylsäure und Clopidogrel (30)

1.7.2 Resistenzbildung

Trotz des Einsatzes der oben beschriebenen Medikamente kam es in der PCI-CURE und CREDO Studie bei 8,5 – 8,8 % aller PatientInnen zu einem Wiederauftreten einer Ischämie. (27, 28)

Die neuesten Studien zum Thema duale Thrombozytenfunktionshemmung zeigen, dass das Ansprechen der PatientInnen auf die beiden verwendeten Thrombozytenaggregationshemmer individuell unterschiedlich ist. Der Begriff des Non-Responder wurde eingeführt und als mögliche Ursache für die wiederkehrenden ischämischen Attacken verantwortlich gemacht.

In einer im Jahr 2006 – 2007 durchgeführten Studie kam es unter den 216 teilnehmenden neurointerventionellen PatientInnen bei 13 % zu einer inadäquaten Hemmung der Thrombozyten trotz laufender Aspirintherapie und bei 66 % zu einem unzufriedenstellenden Effekt von Clopidogrel. (29) Ein ähnliches Ergebnis wurde auch in einer im American Journal of Neuroradiology publizierten Studie erreicht. Dabei zeigte sich, bei einer Gesamtstudienpopulation von 76 Personen, bei 4,2 % eine ASS Resistenz und bei 51,9 % ein fehlendes Ansprechen auf Clopidogrel, obwohl der Cut-Off-Wert für Clopidogrel mit unter 40 % deutlich niedriger als in der zuvor angesprochenen Studie gelegt wurde. (32)

Da die Resistenz gegenüber Aspirin vergleichsweise gering ist und durch Adaptation der Dosis größtenteils umgangen werden kann, wird vor allem das Nicht-Ansprechen auf Clopidogrel für das Auftreten von Komplikationen verantwortlich gemacht. In der CREST Studie führte man die hohe postinterventionelle Plättchenreaktivität und die inkomplette Hemmung des P2Y12-Rezeptors durch Clopidogrel als Risikofaktoren für die Entstehung einer Stentthrombose an. (33)

1.7.3 Ursachen der Resistenzbildung

Zu den möglichen Ursachen der Resistenzbildung gibt es verschiedene Theorien. Eine verminderte Bioverfügbarkeit des Clopidogrel im Körper kann unter anderem ein Hinweis auf die fehlende Compliance des/der PatientIn, aber auch auf eine Unterdosierung beziehungsweise eine falsche Dosierung des Medikaments sein. (34)

Darüber hinaus fand man auch heraus, dass die Einnahmedauer der Thrombozytenaggregationshemmer eine wichtige Rolle spielt. So zeigt sich in der Studie von Grubel et. al. bei PatientInnen mit koronaren Stents eine deutliche Abnahme der Clopidogrel Non-Responder und der hohen postinterventionellen Thrombozytenaggregation bei Verdoppelung der Clopidogrel "Loading" Dosis von 300 mg auf 600 mg. (35) Aber auch eine Überreaktivität auf Clopidogrel und daraus folgend verstärkte Blutungen werden in aktuellen Publikationen beschrieben. (36)

Weiters können Wechselwirkungen mit anderen Substanzen, die die gleichen Metabolisierungsschritte wie Clopidogrel durchlaufen, die Wirkung reduzieren. So glaubte man einige Zeit, dass lipophile Statine, wie zum Beispiel Atorvastatin, in der Kombination mit Clopidogrel die Thrombozytenaggregation negativ beeinflussen. (37) Basierend auf dieser Hypothese wurden einige Studien durchgeführt, mit sehr konträren Ergebnissen, wodurch bis heute nicht ausreichend geklärt ist, inwieweit lipophile Statine die Wirkung von Clopidogrel beeinflussen. (38)

Ein intrinsischer Faktor, der eine Resistenz möglicherweise begünstigt, ist der Polymorphismus der P2Y12 und CYP3A Rezeptorgene. Polymorphismen im P2Y12 Rezeptor fand man bis zu den Untersuchungen von Fontana et al. nur in PatientInnen mit angeborenen Blutungsstörungen. Der Umstand, dass diese Unterschiede in den Gensequenzen auch bei gesunden ProbandInnen vorliegen können, könnte die individuell unterschiedlich starke ADP-induzierte Thrombozytenaggregation unter Clopidogreltherapie erklären. Carrier des H2 Haplotyps haben dieser Studie zufolge ein höheres Risiko für das Auftreten einer Atherothrombose sowie der Entwicklung einer Resistenz gegenüber Thrombozytenfunktionshemmern. (39)

Um das individuelle Ansprechen der PatientInnen auf ASS und Clopidogrel zu analysieren und Non-Responder frühzeitig zu erkennen, empfehlen Prabhakaran et.al, basierend auf den Ergebnissen ihrer Studie, präinterventionell nach begonnener Medikation eine Testung der Thrombozytenfunktion bei neurointerventionellen Personen durchzuführen. (32)

Die Lichttransmissions-Aggregometrie gilt dabei als Goldstandard in der Bestimmung der Thrombozytenfunktion und wurde am Klinischen Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik im Landeskrankenhaus Graz im

Zuge der Studie bei einem Teil der Studienpopulation präinterventionell durchgeführt.

2 MATERIAL und METHODEN

2.1 Studienaufbau

Bei der Studie handelt es sich um eine monozentrische retrospektive Datenanalyse. In die Datenerhebung wurden ausschließlich PatientInnen aufgenommen, deren intrakranielle Stenosen, Dissektionen und Aneurysmen in den Jahren 2011 bis 2015 am Landeskrankenhaus Graz, Klinische Abteilung für Vaskuläre und Interventionelle Radiologie, mittels endovaskulärer Intervention behandelt wurden. Durch eine vom Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation der Medizinischen Universität Graz durchgeführte Abfrage wurden diese Personen aus einer zentralen Datenbank ermittelt und hinsichtlich der bereits zuvor definierten Ausschlusskriterien gefiltert. Vor Beginn der Arbeit wurde außerdem ein positives Votum (27-467) für die Durchführung der Studie durch die Ethikkommission Graz eingeholt.

Neben den allgemeinen Informationen zu den PatientInnen waren in der zuvor angesprochenen Erhebung die Interventionsberichte und die Ergebnisse der ersten Nachuntersuchung angeführt. Um an die Resultate der Thrombozytenfunktionstests zu kommen und den Langzeitverlauf zu analysieren ist eine Zugangsberechtigung zum OpenMedocs® PatientInnensystem eingeholt worden.

2.2 Ziel der Studie

Das zentrale Ziel der Studie ist es zu analysieren ob ein präinterventionell durchgeführter Thrombozytenfunktionstest und die daraus folgende individuell angepasste Medikation von Thrombozytenaggregationshemmern einen positiven Einfluss auf das technische und klinische Outcome des/der jeweiligen PatientIn hat. Es wird erwartet, dass in einer präinterventionell getesteten PatientInnengruppe das Auftreten von Komplikationen sowohl intraoperativ als auch im Follow-up signifikant reduziert ist. Darüber hinaus wird angenommen, dass das Risiko eines erneuten ischämischen Ereignisses beziehungsweise einer Stentstenose in dieser Studienpopulation im Vergleich zu einer nicht getesteten Kontrollgruppe verringert ist.

2.2.1 Zielgrößen

2.2.1.1 Periinterventionelle Komplikationen

Die aufgetretenen periinterventionellen Komplikationen werden im Rahmen der Studie anhand ihrer Schwere beziehungsweise ihrer Einflussnahme auf das klinische Outcome in minor und major Komplikationen unterteilt.

Zu den minor Komplikationen zählen:

- Appositionsthrombus
- Vasospasmus
- Nachblutung der Punktionsstelle

Die major Komplikationen beinhalten:

- Thrombose
- Stentthrombose
- Thromboembolie
- iatrogene Dissektion

2.2.1.2 Komplikationen im Follow-up

Komplikationen, die ins Follow-up eingeschlossen werden, umfassen:

- Restenose, In-Stent Stenose
- Insult, multiple Insulte
- Embolie
- Aneurysmarezidiv
- Subarachnoidalblutung

2.3 Statistische Analyse

Um die Anonymisierung zu wahren, wurden die erhobenen Daten mit fortlaufenden PatientInnennummern im Statistikprogramm SPSS Version 22 tabellarisiert und deskriptiv ausgewertet, wobei für metrische Daten der Mittelwert, die Standardabweichung, der Median, der Interquartilsbereich (IQR), sowie Minimum und Maximum, für kategorielle Daten absolute und relative Häufigkeiten

dargestellt wurden. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mittels Chi-Quadrat Test beziehungsweise bei metrischen Variablen nach Testung auf Normalverteilung mit dem Mann Whitney U Test ermittelt. Als statistisch signifikant gilt dabei ein Signifikanzniveau von 0,05. Das Auftreten von Komplikationen während der Intervention wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat Tests überprüft. Mittels Kaplan-Meier Methode sind die Komplikationen während des Follow-ups zwischen den PatientInnen mit und ohne Test ausgewertet worden. Die mittlere Follow-up Zeit beträgt dabei 198 Tage.

2.4 PatientInnenkollektiv

Im Zeitraum von Jänner 2011 bis April 2015 wurden an der Klinischen Abteilung für Neuroradiologie am Landeskrankenhaus Graz insgesamt 383 Männer und Frauen mit Hilfe von intrakraniellen Stents neurointerventionell versorgt. Nach Ausschluss der extrakraniell versorgenden Gefäßabschnitte der A. carotis interna sowie der A.vertebralis minimierte sich die Zahl der PatientInnen auf insgesamt 112 StudienteilnehmerInnen.

Dabei handelt es sich um 48 (42,9 %) Männer und um 64 (57,1 %) Frauen im Alter von 27 – 88 Jahren (Mittelwert 60; Standardabweichung 13). Von diesen 112 PatientInnen wurden 26 (23,2 %) akut, im Sinne eines Notfallsettings bei bereits klinisch diagnostizierten Insult beziehungsweise Subarachnoidalblutung, interveniert. Bei den restlichen 86 (76,8 %) StudienteilnehmerInnen wurde der interventionelle Eingriff frühzeitig geplant, die stationäre Aufnahme erfolgte dabei in der Regel einen Tag präinterventionell. Hinsichtlich der cerebellären Gefäßpathologien findet sich im PatientInnengut eine Verteilung von 41 (36,6 %) Stenosen, 67 (59,8 %) Aneurysmen und 4 (3,6 %) Dissektionen. Von den 67 AneurysmapatientInnen zeigten sich bei 33 multiple Aneurysmen im Bereich des gesamten Circulus arteriosus Willisii.

		N	Prozent (N)
Geschlecht	Männlich	48	42,9%
	Weiblich	64	57,1%
Indikation	Akut	26	23,2%
	Geplant	86	76,8%
Ätiologie	Stenose	41	36,6%
	Aneurysma	67	59,8%
	Dissektion	4	3,6%

Tabelle 1: Demographische Daten der StudienteilnehmerInnen

Aufgeschlüsselt nach den einzelnen Gefäßabschnitten lagen die interventionsbedürftigen Gefäßveränderungen bei 71 PatientInnen im vorderen Gefäßkreislauf (47 A. carotis interna, 13 A. communicans anterior, 11 A. cerebri media) und bei 41 im hinteren Stromgebiet (1 A. communicans posterior, 21 A. basilaris, 17 A. vertebralis). Abbildung 8 zeigt eine genaue Aufschlüsselung der behandelten Gefäßabschnitte.

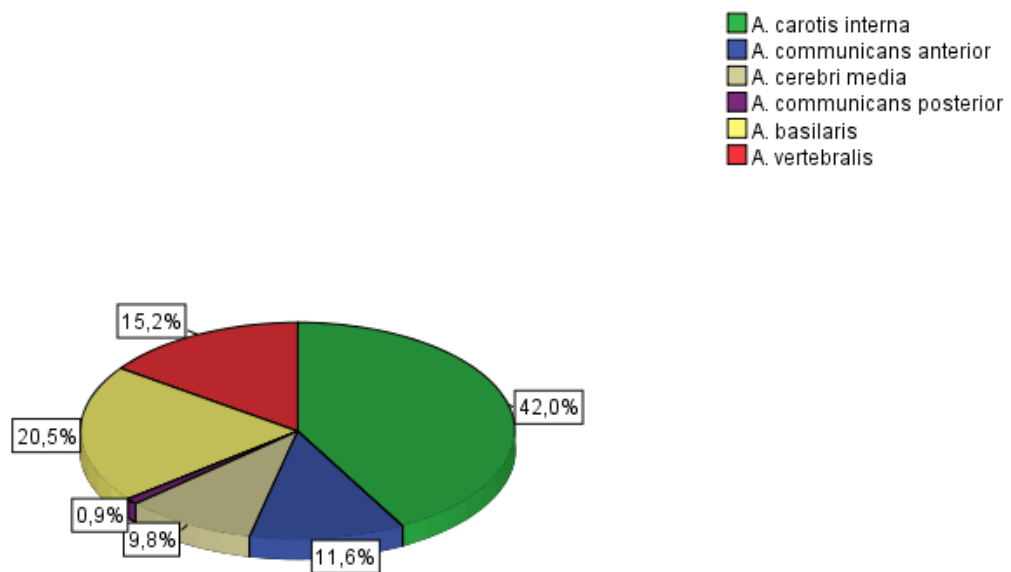


Abbildung 8: Lokalisationverteilung der Gefäßpathologien

In Abbildung 9 werden die bei den PatientInnen dokumentierten Risikofaktoren angeführt. Besonderes Augenmerk wurde hierbei auf die wichtigsten primären Risikofaktoren der Atheroskleroseentstehung gelegt. Insgesamt ist bei 54 (48,2%) der 112 StudienteilnehmerInnen eine Hypertonie bekannt.

Bei 36 (32,1 %) Personen wurden erhöhte Blutfettwerte festgestellt, darüber hinaus zeigten 6 (5,4 %) eine Erhöhung der Harnsäurewerte. Im PatientInnengut befinden sich weiters 16 (14,3 %) RaucherInnen sowie 16 (14,3 %) DiabetikerInnen.

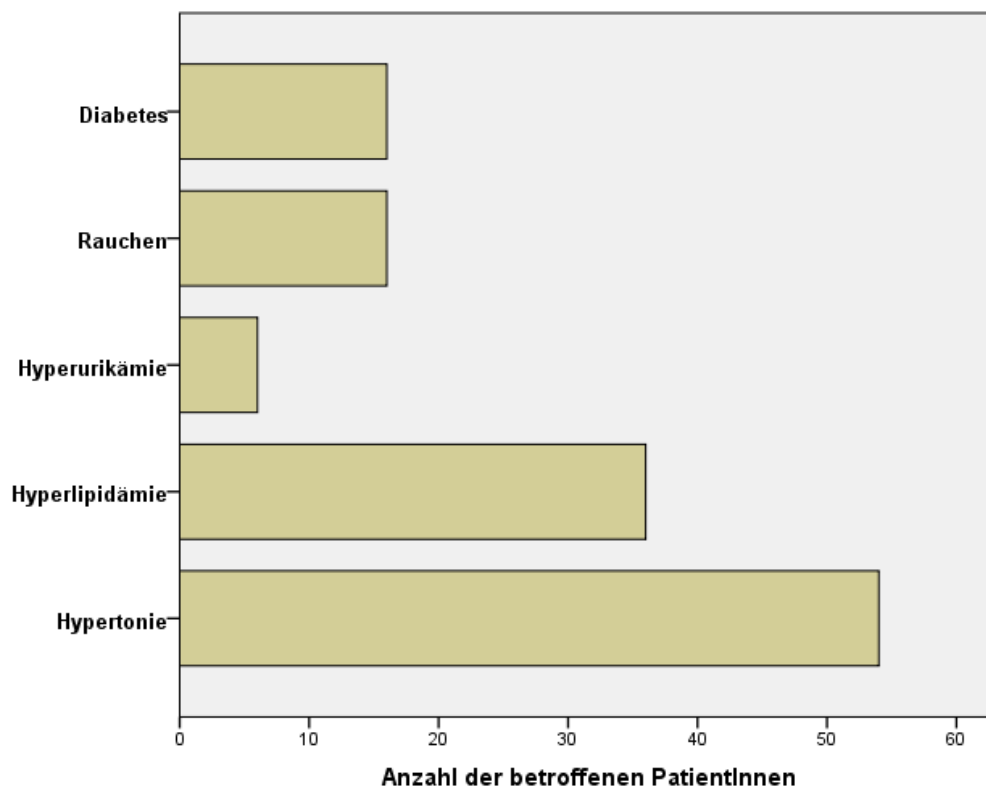


Abbildung 9: Verteilung der Risikofaktoren

2.5 Allgemeine Durchführung

2.5.1 Präinterventionelle Phase

Abhängig vom verwendeten Stent ist es notwendig einige Tage vor Aufnahme eine kombinierte Thrombozytenhemmung mit Acetylsalicylsäure 100mg 1 mal 1 und Clopidrogel 75mg 1 mal 1 zu beginnen. Diese Vorbereitung wurde bei den StudienteilnehmerInnen überwiegend ambulant von den HausärztInnen

eingeleitet. Handelte es sich um einen/eine AkutpatientIn, wurde die Medikation in Form eines Loadings direkt vor dem Eingriff ersetzt.

2.5.2 Aufnahmetag

Um die Thrombozytenfunktionsmessung durchführen zu können wurde den insgesamt 46 getesteten PatientInnen in der Regel am Tag der Aufnahme Blut abgenommen. Das gewonnene und mit 3,8% NaCitrat versetzte Vollblut wurde im Thrombozytenfunktionslabor des Institutes für Medizinische und Chemische Labordiagnostik am Landeskrankenhaus Graz zur Vorbereitung für die weiteren Testschritte mit 800 Umdrehungen für 15 Minuten zentrifugiert, um plättchenreiches Plasma (PRP) zu erhalten. Dieses PRP wird in 4 Küvetten zu je 450 µl aufgeteilt und im Chronolog 700 platziert. Wichtig ist, dass die Küvetten mit einem Rührer ausgestattet sind, um ein Absacken der Thrombozyten und in Folge eine Verfälschung des Messergebnisses zu verhindern. Darüber hinaus wird eine Leerwertbestimmung zur Berücksichtigung der Plasmaeigenfärbung durchgeführt. Mit dem Ziel, ein Platelet Poor Plasma (PPP), ein Plasma, aus dem alle festen Blutbestandteile entfernt wurden, zu gewinnen, zentrifugiert man das Konzentrat bei 4000 Umdrehungen 15 Minuten lang. Zur Ermittlung der Baseline des Aggregometers wird jeweils eine PRP und eine PPP Küvette verwendet. Nach erfolgter Kalibration beträgt der ermittelte Wert 0 % Lichttransmission.

Um die Thrombozytenaggregation anzuregen, werden den PRP Küvetten vier unterschiedliche Induktionssubstanzen (Agonisten) zugesetzt, wodurch die Thrombozyten aggregieren und der Wert der Lichtdurchlässigkeit zunimmt. Die Veränderung der Transmission wird über eine Dauer von 10 Minuten vom Aggregometer dokumentiert. Erreicht die Messung einen Wert von 100 %, sind alle Thrombozyten aggregiert und es herrscht maximale Lichtdurchlässigkeit.

Zu den vier verwendeten Triggersubstanzen zählen:

- Kollagen (1µl ; Endkonzentration 2,2µg auf 1 ml PRP)
Kollagen bindet physiologischerweise an den GpVI und GPIa/IIa-Rezeptor, wodurch die Aggregation der Thrombozyten ausgelöst wird. Ein fehlender Anstieg der Lichtdurchlässigkeit unter Kollagenzusatz kann auf eine

Blockade der Rezeptoren durch Acetylsalicylsäure oder andere Thrombozytenaggregationshemmer hinweisen.

- ADP (5µl ; Endkonzentration 1,1µM auf 450µl PRP)
Durch den Einsatz von Adenosin-5-Diphosphat als Induktionssubstanz kann der Effekt von Clopidogrel und anderen P2Y12-Rezeptorblockern überprüft werden.
- Arachidonsäure (5 µl ; Endkonzentration 0,55 mM auf 450µl PRP)
Zeigt die mit Arachidonsäure versehene PRP Probe eine verminderte Lichtdurchlässigkeit, ist dies ein Hinweis auf die adäquate Wirkung von Acetylsalicylsäure.
- TRAP (20 µl ; Endkonzentration 44µM auf 450µl PRP)
Das Thrombin-Rezeptor-aktivierende Peptid 6 bewirkt eine starke Thrombin-Aggregationsreaktion und wird weder von Clopidogrel noch von Thrombo-ASS in seiner Wirkung gehemmt. Daher verwendet man die Lichttransmissionswerte der mit TRAP getriggerten PRP Probe als Positivkontrolle. Die Amplitude der entsprechenden Probe sollte idealerweise zwischen 80 – 100% liegen.

Aus den aufgezeichneten Kurven werden dann unter Berücksichtigung des verwendeten Agonisten, Rückschlüsse auf das Ausmaß der thrombozytären Aggregationsfähigkeit gezogen. Auf dem Analyseblatt, welches in Abbildung 10 dargestellt ist, findet man Werte wie Amplitude, Slope, Lag-Time und Area Under the Curve (AUC), die bei der Interpretation der Thrombozytenfunktion helfen.

LKH-Universitätsklinikum Graz
KIMCL - Thrombozytenfunktion

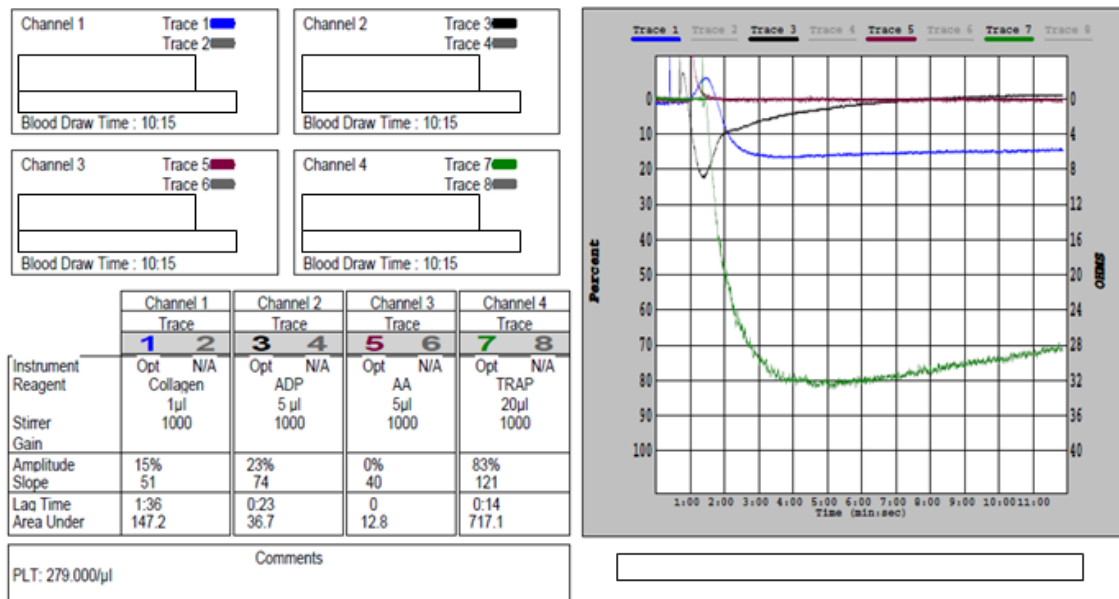


Abbildung 10: Ergebnis der Lichttransmissionsaggregometrie

Im Zuge der Studie wurde besonderes Augenmerk auf die gemessenen Amplituden in Prozent sowie den AUC Wert gelegt. Zeigte sich unter der Zugabe von Arachidonsäure eine Amplitude von 0 – 10 % spricht dies in Zusammenschau mit einem Kollagenwert von unter 10 % für eine sehr gute Thrombo ASS Wirkung. Liegt die Amplitude nach Aktivierung durch Kollagen sogar < 5% spricht man von einer Hyperresponse. Ergebnisse zwischen 11 – 25 % repräsentieren eine gute Wirkung. Werte von 26 – 49 % deuten auf ein teilweises Ansprechen hin, sodass die Thrombo ASS Dosis gesteigert werden musste. Ist die Amplitude $\geq 50\%$ und es kommt zusätzlich auch in der mit Arachidonsäure versetzten Probe zu einem Anstieg von $> 10\%$ handelt es sich um Non-Responder, bei denen ebenfalls die Dosis bis auf maximal 300 mg erhöht wurde.

Liegt die Amplitude der ADP Kurve zwischen 5 – 10 %, spricht dies für eine Clopidogrel-Hyperresponse, bei Werten zwischen 11 – 25 % ist eine sichere Clopidogrel Wirkung anzunehmen. Befindet sich die Amplitudenzahl zwischen 26 – 39 % kann man von einem teilweisen Ansprechen ausgehen. Zeigte sich im Zuge der Testung eine ungenügende Hemmung der Thrombozytenaggregation $\geq 40\%$, wurde die Medikamentendosis individuell unterschiedlich und nach interdisziplinärer Besprechung adaptiert. Die verschiedenen Möglichkeiten

umfassten dabei eine Verdoppelung der Clopidogrel Dosis von 75 mg auf 150 mg, eine alternierende Einnahme im Sinne einer Erhöhung der Plavivixdosis auf 150 mg an jedem zweiten Tag sowie die Möglichkeit der Umstellung von Clopidogrel auf Prasugrel. Um den Erfolg der Medikamentenanpassung zu überprüfen und damit die optimale Thrombozytenaggregationshemmung zu gewährleisten, wurde bei diesen PatientInnen routinemäßig nach einigen Tagen bis Wochen eine Kontrollmessung durchgeführt.

Amplitude (%)	Ansprechen auf Thrombo ASS	Amplitude (%)	Ansprechen auf Clopidogrel
0 – 10%	Sehr gut *	0 – 10%	Hyperresponse
11 – 25%	Gut	11 – 25%	Sehr gut
26 – 49%	Mäßig	26 – 39%	Mäßig
≥ 50%	Nein**	≥ 40%	Nein

* evtl. Hyperresponse abhängig vom Kollagenwert
 ** wenn zusätzlich AA >10%

Tabelle 2: Einteilung der Ergebnisse des Thrombozytenfunktionstests

2.5.3 Intervention

Für den Eingriff müssen die PatientInnen nüchtern sein. Nach Einleitung einer allgemeinen Intubationsnarkose wird der Bereich in der Leiste rund um die Punktionsstelle steril gesäubert. Danach erfolgt die Punktion der A. femoralis communis, die Einführung des Katheters und die Sondierung des entsprechenden Hirngefäßes. Um eine Thrombose des Katheters zu verhindern, werden zwischen 3000IE und 5000IE unfraktioniertes Heparin injiziert. Nach Einführung eines 6 French Führungskatheters in die A. carotis interna beziehungsweise die A. vertebralis wird eine Angiographie inklusive 3D-Rotationsangiographie durchgeführt. Auf Basis dieser Bildgebung wird über den weiteren Vorgang und die zu verwendenden Stents entschieden.

- Selbstexpandierende Stents werden vor allem bei schlechter Gefäßsituation und distal lokalisierten Stenosen verwendet. Nach Einführen des Mikrodrahtes und des Mikrokatheters wird auf einen 300 cm langen Wechseldraht gewechselt. Im Zuge dieses Interventionsschrittes besteht

ein besonders großes Risiko einer distalen Gefäßperforation. Über den Wechseldraht wird in weiterer Folge ein Ballon eingebracht und im Bereich der Engstelle auf ca. 80% des Gefäßdurchmessers vordilatiert. Erst danach positioniert man den selbstexpandierenden Stent.

- Bei proximalen gut zugänglichen Stenosen aber auch bei relativ kurzen Engstellen mit einfachem Gefäßverlauf kommen ballonexpandierende Stents zum Einsatz. Dabei erspart man sich im Gegensatz zum selbstexpandierenden Stent den Drahtwechsel und die ungeschützte Vordilatation. Darüber hinaus ist eine exaktere Positionierung möglich und auch die Restenoserate ist niedriger. (40)
- Zur Versorgung eines Aneurysmas werden über den eingeführten Mikrokatheter Platincoils im Aneurysmasack platziert. Dabei wird versucht, einen möglichst hohen Füllungsgrad zu erreichen. Kommt es zur Katheterdislokation oder kann kein weiteres Coil mehr platziert werden, wird der Eingriff beendet und der Mikrokatheter aus dem Aneurysma entfernt. Abhängig von der Konfiguration des Aneurysmasacks wird zusätzlich ein Ballon oder ein Stent eingebracht, um die Platzierung der Coils zu verbessern und für Stabilität zu sorgen.

Nachdem der Stent beziehungsweise die Coils gesetzt wurden wird nochmals eine Abschlussangiographie durchgeführt, um lokale Appositionsthromben und distale Embolien auszuschließen und den Erfolg der Behandlung zu bestätigen. Das Kathetersystem wird entfernt und die Punktionsstelle mit einem perkutanen Verschlusssystem und einem Druckverband versorgt.

2.5.4 Postinterventionelle Phase

Die PatientInnen werden extubiert und in einen Überwachungsraum gebracht. Ein Heparinperfusor mit 1000IE Heparin i.v./h für 24 Stunden wird appliziert. Erst nach Ausschluss eines zerebralen Reperfusionssyndroms, eines ischämischen Insultes nach der Intervention oder einer Blutung wird der/die PatientIn auf die Intensivstation gebracht. Mittels Sonographie und CT-Angiographie wird eine Kontrolle des behandelten Gefäßes durchgeführt. Zur Verhinderung einer Thrombose verabreicht man in den ersten drei Tagen postinterventionell einmal täglich ein Lovenox (1mg/kgKG).

Die duale Thrombozytenaggregationshemmung wurde entsprechend dem Protokoll für neuroendovaskulär behandelte PatientInnen (Abbildung 11) in derselben Dosierung weitergeführt, wobei eine Behandlung mit Thrombo ASS lebenslang notwendig ist. StudienteilnehmerInnen, die mit einem bare metal Stent versorgt wurden, konnten Clopidogrel nach drei Monaten absetzen, PatientInnen mit einem Flow Diverter müssen dieses Medikament insgesamt über einen Zeitraum von sechs Monaten einnehmen.

GERINNUNGSMANAGEMENT	
Stentassistierte Embolisation intrakranieller Aneurysmen und Stentgeschützte Angioplastie intrakranieller Stenosen	
A) Regulärer Stent (bare metal stent):	
3 Tage vor Aufnahme	T-ASS 100 mg 1x1 Plavix 75 mg 1x1 Lovenox 1mg/kgKG 1x1 3 Tage
Aufnahmetag	Blutabnahme zur Überprüfung des Ansprechens auf ASS und Plavix (PF200 Test)
Interventionstag	Plavix 75 mg 1x1 Heparinperfusor 1000IE/h für 24 h (aPTT 60s)
Postinterventionell (nur wenn Stent gesetzt wurde)	Lovenox 1mg/kgKG 1x1 3 Tage T-ASS 100 mg 1x1 dauerhaft Plavix 75 mg 1x1 für 3 Monate
B) Flow Diverter Stent (Pipeline oder Silk):	
5 Tage vor Aufnahme	T-ASS 100 mg 1x1 Plavix 75 mg 1x1 Lovenox 1mg/kgKG 1x1 3 Tage
Aufnahmetag	Blutabnahme zur Überprüfung des Ansprechens auf ASS und Plavix (PF200 Test)
Interventionstag	T-ASS 100 mg 1x1 Plavix 75 mg 1x1 Heparinperfusor 1000IE/h für 24 h (aPTT 60s) postinterventionell
Postinterventionell (nur wenn Stent gesetzt wurde)	Lovenox 1mg/kgKG 1x1 3 Tage T-ASS 100 mg 1x1 dauerhaft Plavix 75 mg 1x1 für 6 Monate

Abbildung 11: Gerinnungsmanagement bei neurointerventionellen PatientInnen

2.6 Verwendete Materialien

2.6.1 Stenosen

		Ätiologie
		Stenose
Stentart	selbstexpandierender Wingspan® Stent	25
	ballonexpandierender Pharos Stent	10
	selbstexpandierender Enterprise Stent	2
	selbstexpandierender Solitaire Stent	4
Gesamtsumme		41

Tabelle 3: verwendete Stentarten bei Stenosen

2.6.2 Aneurysmen

		Ätiologie
		Aneurysma
Stentart	Flow Diverter	32
	pCONus Stent	7
	selbstexpandierender LVIS® Stent	1
	selbstexpandierender Neuroform EZ Stent	16
	selbstexpandierender Leo Stent	7
	selbstexpandierender Enterprise Stent	1
	selbstexpandierender Solitaire Stent	3
Gesamtsumme		67

Tabelle 4: verwendete Stentarten bei Aneurysmen

2.6.3. Dissektionen

		Ätiologie
		Dissektion
Stentart	selbstexpandierender Wingspan® Stent	1
	selbstexpandierender Neuroform EZ Stent	3
Gesamtsumme		4

Tabelle 5: verwendete Stentarten bei Dissektionen

3 ERGEBNISSE - RESULTATE

3.1 Gruppeneinteilung

Die Einteilung der Studienpopulation in die beiden Gruppen beruht auf der Tatsache, ob ein präinterventionell durchgeführter Thrombozytenfunktionstest vorliegt oder nicht. Insgesamt wurden 46 (41,1 %) der 112 StudienteilnehmerInnen getestet und somit in Gruppe 1 aufgenommen, die restlichen 66 (58,9 %) PatientInnen repräsentieren Gruppe 2, welche als Kontrollgruppe fungiert. Um die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen abschätzen zu können, wurden die wichtigsten Variablen, die den peri- und postinterventionellen Verlauf und damit das Auftreten von Komplikationen beeinflussen, unter Zuhilfenahme der in Punkt 2.1 beschriebenen statistischen Tests gegenübergestellt.

Hinsichtlich der Geschlechterverteilung finden sich in der getesteten Gruppe 12 (26,1 %) Männer und 34 (73,9 %) Frauen, in der Kontrollgruppe 36 (54,5 %) Männer und 30 (45,5 %) Frauen. Mit einem p-Wert von 0,003 im Chi-Quadrat Test unterscheiden sich die beiden Gruppen daher im Bezug auf die Geschlechterverteilung signifikant. Wirft man einen Blick auf das Alter zeigt sich in Gruppe 1 eine Altersspanne von 36 – 79 Jahre, mit einem Median von 55 Jahren (IQR 52 – 66). In Gruppe 2 beträgt das Altersminimum 27 Jahre, das Maximum 88 und der Median 67 Jahre (IQR 53 – 73). Statistisch gesehen unterscheidet sich das Alter in der getesteten und nicht getesteten Gruppe signifikant voneinander ($p=0,007$; Mann Whitney U Test).

Der Unterschied in der Verteilung von akuten Interventionen zwischen den beiden Gruppen ist mit einer Anzahl von 7 (15,2 %) AkutpatientInnen und 39 (84,8 %) geplanten PatientInnen in Gruppe 1 und 19 (28,2 %) AkutpatientInnen und 47 (71,2 %) Planeingriffe in Gruppe 2 statistisch nicht signifikant ($p=0,094$; Chi-Quadrat Test).

Bezugnehmend auf die unterschiedlichen Ätiologien wird in Tabelle 6 die Aufteilung dieser auf Gruppe 1 und 2 dargestellt. Die getestete Gruppe umfasst 7 (17,1 %) Stenosen, 39 (58,2 %) Aneurysmen und 0 (0 %) Dissektionen, Gruppe 2 hingegen 34 (82,9 %) Stenosen, 28 (41,8 %) Aneurysmen und 4 (100 %) Dissektionen.

Ein p-Wert von <0.001 im Fisher Test bestätigt einen statistisch signifikanten Unterschied der Gefäßpathologien in den beiden zu vergleichenden Gruppen.

		Gruppen			
		mit Test		ohne Test	
		N	Prozent (N)	N	Prozent (N)
Ätiologie	Stenose	7	17,1%	34	82,9%
	Aneurysma	39	58,2%	28	41,8%
	Dissektion	0	0,0%	4	100,0%

Tabelle 6: Ätiologien Gruppe 1 vs. Gruppe 2

3.2 Technisches Outcome

Während des endovaskulären Eingriffs kam es bei 10 (21,7 %) der getesteten PatientInnen zu Komplikationen, bei den restlichen 36 (78,3 %) Gruppenmitgliedern verlief die Intervention problemlos. In Gruppe 2 wurden bei 25 Personen (37,9 %) Komplikationen verzeichnet, wohingegen bei 41 (62,1 %) PatientInnen keine Probleme auftraten. Bezugnehmend auf die intraoperative Komplikationsrate zeigt sich nach Durchführung des Chi-Quadrat Tests kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,07$) zwischen den beiden zu vergleichenden PatientInnengruppen.

		Gruppen		Gesamtsumme	
		mit Test	ohne Test		
periinterventionelle Komplikationen	Ja	N	10	25	35
		Prozent (N)	21,7%	37,9%	31,3%
	Nein	N	36	41	77
		Prozent (N)	78,3%	62,1%	68,8%
Gesamtsumme		N	46	66	112
		Prozent (N)	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 7: periinterventionelle Komplikationen

In Tabelle 8 sind die sowohl in der getesteten als auch in der nicht getesteten Gruppe aufgetretenen periinterventionellen Komplikationen hinsichtlich ihrer Schwere aufgelistet. Dabei findet man bei den getesteten StudienteilnehmerInnen

8 (17,4 %) minor und 2 (4,3 %) major Ereignisse, wohingegen die Zahl an minor Komplikationen in der zweiten Gruppe 17 (25,8 %) und an major 8 (12,1 %) beträgt.

In Abbildung 11 wird ein Überblick über die Anzahl und Art der eingetretenen periinterventionellen Komplikationen, aufgeschlüsselt auf die beiden Studiengruppen, gegeben.

		Gruppen			
		mit Test		ohne Test	
		N	Prozent (N)	N	Prozent (N)
Periinterventionelle Komplikationen	Keine	36	78,3%	41	62,1%
	Minor	8	17,4%	17	25,8%
	Major	2	4,3%	8	12,1%
	Gesamtsumme	46	100,0%	66	100,0%

Tabelle 8: Verteilung minor und major Komplikationen

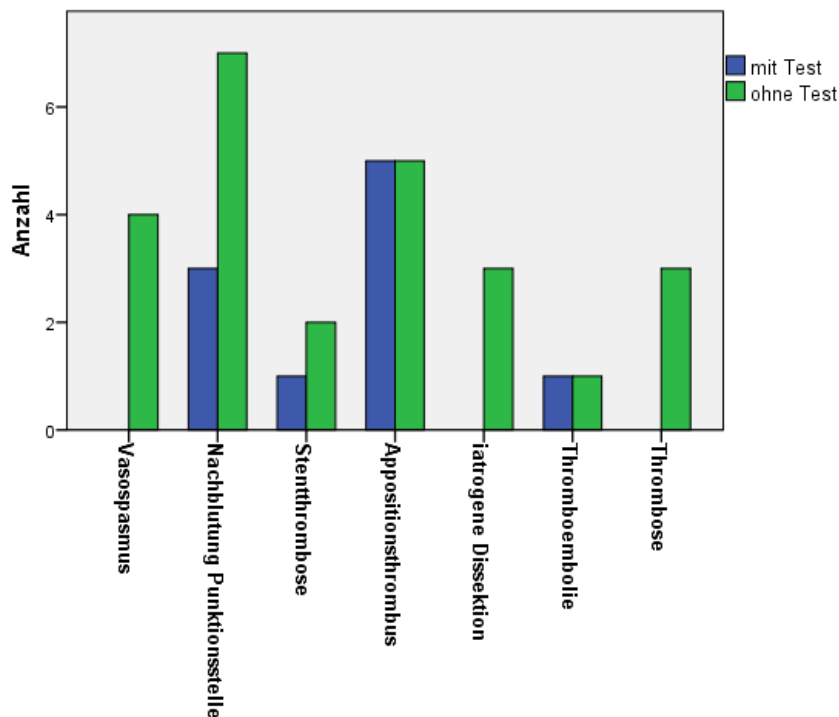


Abbildung 12: Verteilung der periinterventionellen Komplikationen

3.3 Klinisches Outcome

Bei 8 von insgesamt 112 StudienteilnehmerInnen konnten keine Nachuntersuchungsergebnisse gefunden werden, sodass diese aus dem Follow-up genommen wurden. Deshalb beträgt die Gesamtanzahl der sich im Follow-up befindenden PatientInnen 104, mit einer Verteilung von 44 Personen in Gruppe 1 und 60 Personen in Gruppe 2. Tabelle 9 zeigt, dass das Minimum an Follow-up Tagen in der getesteten Gruppe einen Tag beträgt, das Maximum 601 Tage (Median 182, IQR 90 – 365). Auch in Gruppe 2 liegt die minimale Beobachtungszeit bei einem Tag, das Maximum bei 725 und der Median, ident zu Gruppe 1, bei 182 Tagen (IQR 34 – 221).

		Gruppen	
		mit Test	ohne Test
Follow-up Tage	Teilnehmer	46	66
	Fehlend	2	6
	Minimum	1	1
	Perzentil 25	90	34
	Median	182	182
	Perzentil 75	365	221
	Maximum	601	725
	Mittelwert	220	182
	Standardabweichung	167	161

Tabelle 9: Follow-up Gruppe 1 vs. Gruppe 2

In Gruppe 1 kam es bei 8 (18,2 %) der 44 TeilnehmerInnen im Follow-up zu Komplikationen, in Gruppe 2 hingegen, im gleichen Beobachtungszeitraum, bei 24 (40 %) der insgesamt 60 PatientInnen. Sowohl in der getesteten als auch in der nicht getesteten Studiengruppe ergibt die Zahl der zensierten Personen 36 (81,8 % in Gruppe 1; 60 % in Gruppe 2). Dabei handelt es sich um jene PatientInnen, die zum Zeitpunkt der Datenanalyse noch keine im OpenMedocs® System dokumentierten Komplikationen aufwiesen.

Gruppen	Gesamtzahl	Anzahl an Komplikationen	Zensiert	
			N	% von N
mit Test	44	8	36	81,8%
ohne Test	60	24	36	60,0%
Gesamt	104	32	72	69,2%

Tabelle 10: Komplikationen im Follow-up

Mit Hilfe der Kaplan-Meier Methode wurde der klinische Verlauf der PatientInnen beider Gruppen in Abbildung 13 dargestellt. Der in der Grafik deutlich sichtbare Unterschied präsentiert sich nach Anwendung des Log-Rank Test mit einem $p=0,009$ als statistisch signifikant. Der Zeitpunkt, an dem bei 50 % der PatientInnen der jeweiligen Gruppe eine Komplikation aufgetreten ist, liegt in der getesteten Gruppe bei 461 Follow-up Tagen. Im Vergleich dazu sind bereits nach 260 Tagen bei der Hälfte der TeilnehmerInnen aus Gruppe 2 Komplikationen aufgetreten. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, bei der Interpretation dieser Ergebnisse die bereits im Methodenteil beschriebene eingeschränkte Vergleichbarkeit der beiden Gruppen zu berücksichtigen.

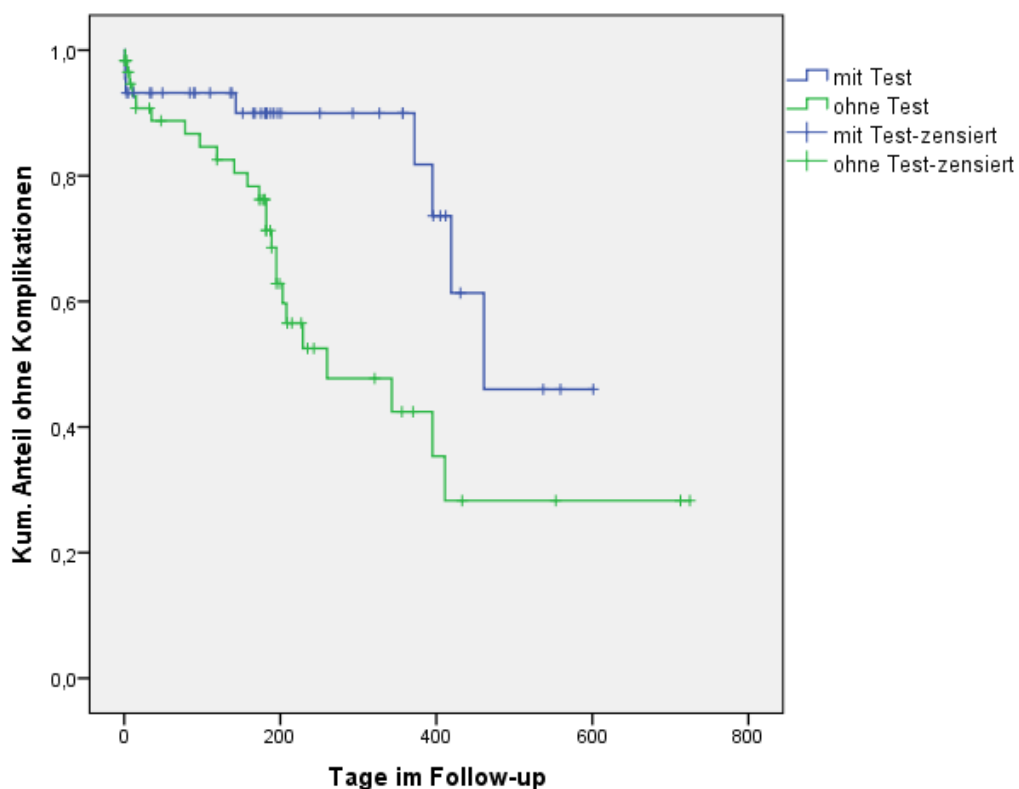


Abbildung 13: Komplikationen im Follow-up Gruppe 1 vs. Gruppe 2

In Tabelle 11 wurden die in den beiden Gruppen während des Follow-ups aufgetretenen Komplikationen basierend auf ihrer Häufigkeit vergleichend gegenübergestellt. Dabei ist zu erkennen, dass vor allem in den Bereichen Insulte und Embolien die Komplikationsrate in der nicht getesteten Gruppe deutlich höher ist.

		Gruppen		
		mit Test	ohne Test	Gesamtsumme
		N	N	N
Komplikationen im Follow-up	Keine	31	34	65
	Insult	3	6	9
	multiple Insulte	2	4	6
	In-Stent Stenose	3	3	6
	Restenose	1	2	3
	Embolie	1	6	7
	Aneurysmarezidiv	1	3	4
	Subarachnoidalblutung	1	1	2

Tabelle 11: Häufigkeitsverteilung der Komplikationen im Follow-up

3.4 Ergebnisse des Thrombozytenfunktionstests

Bei allen getesteten PatientInnen wurde vorab ein Blutbild und eine Erhebung der wichtigsten Gerinnungsparameter durchgeführt. Tabelle 12 zeigt die Verteilung dieser Parameter in der getesteten Studienpopulation. Als Referenzwerte gelten bei den Thrombozyten 150000 – 300000/ μl und die PRP Werte sollten idealerweise 500000/ μl nicht überschreiten. Analysiert man die Ergebnisse der Testpersonen, entsprechen nur drei der insgesamt 46 PatientInnen, aufgrund einer Thrombozytopenie, nicht diesen Anforderungen.

Die Anzahl der Erythrozyten liegt bei einem gesunden männlichen Patienten zwischen $4,5 - 6,0 \cdot 10^6/\mu\text{l}$, das Hämoglobin sollte idealerweise Werte zwischen $13,5 - 18,0 \text{ g/dl}$ aufweisen und der Referenzwert des Hämatokrits umfasst einen Bereich von $36 - 48\%$. Bei Frauen sind die Normwerte wie folgt: Erythrozyten $4,1 - 5,4 \cdot 10^6/\mu\text{l}$, Hämoglobin $11,5 - 16,4 \text{ g/dl}$, Hämatokrit $35 - 45\%$.

	Thrombozyten	PRP	Erythrozyten [*10 ⁶ / μl]		Hämoglobin [g/dl]		Hämatokrit [%]	
			Geschlecht		Geschlecht		Geschlecht	
			M	W	M	W	M	W
Minimum	50000	133000	2,11	2,96	5,80	8,70	17,90	26,40
Perzentil 25	175000	329000	4,63	3,58	13,45	10,80	38,20	32,30
Median	208500	409000	4,77	3,97	13,75	11,70	41,20	34,80
Perzentil 75	253000	477000	4,94	4,39	15,00	13,10	44,30	38,90
Maximum	363000	727000	5,06	4,76	16,30	14,70	45,60	43,60
Mittelwert	215739	413696	4,47	3,98	13,39	11,91	38,98	35,26
Standardabweichung	85002	145805	0,89	0,45	2,84	1,48	7,98	4,3

Tabelle 12: Blutbild der getesteten PatientInnen

Sieht man sich die Ergebnisse der Thrombozytenfunktionstestung hinsichtlich der Wirkung von Thrombo ASS im Detail an, reichen die AUC Werte, nach Aktivierung des Platelet Rich Plasmas mit Arachidonsäure, von einem Minimum von 0 zu einem Maximum von 684 mit einem Median von 10 (IQR 2 – 30). Nach Zugabe des Agonisten Kollagen erreichen die AUC Werte ein Minimum von 0, sowie ein Maximum von 706. Der Median liegt bei 114 (IQR 81 – 387). Die Verteilung der einzelnen AUC Werte nach Aktivierung mit Arachidonsäure und Kollagen werden

in Abbildung 14 und 15 dargestellt, wobei zur besseren Vergleichbarkeit gezoomt wurde, sodass zwei Personen aufgrund eines AUC Wertes über 600 aus der Grafik fallen.

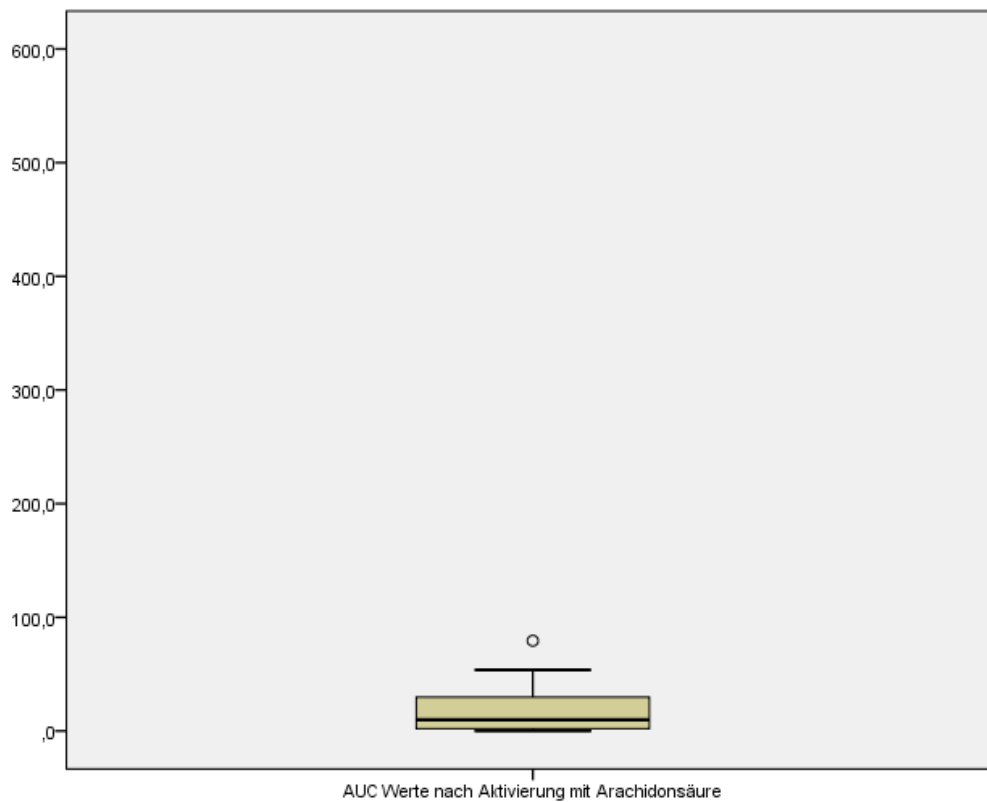


Abbildung 14: AUC Werte nach Aktivierung mit Arachidonsäure

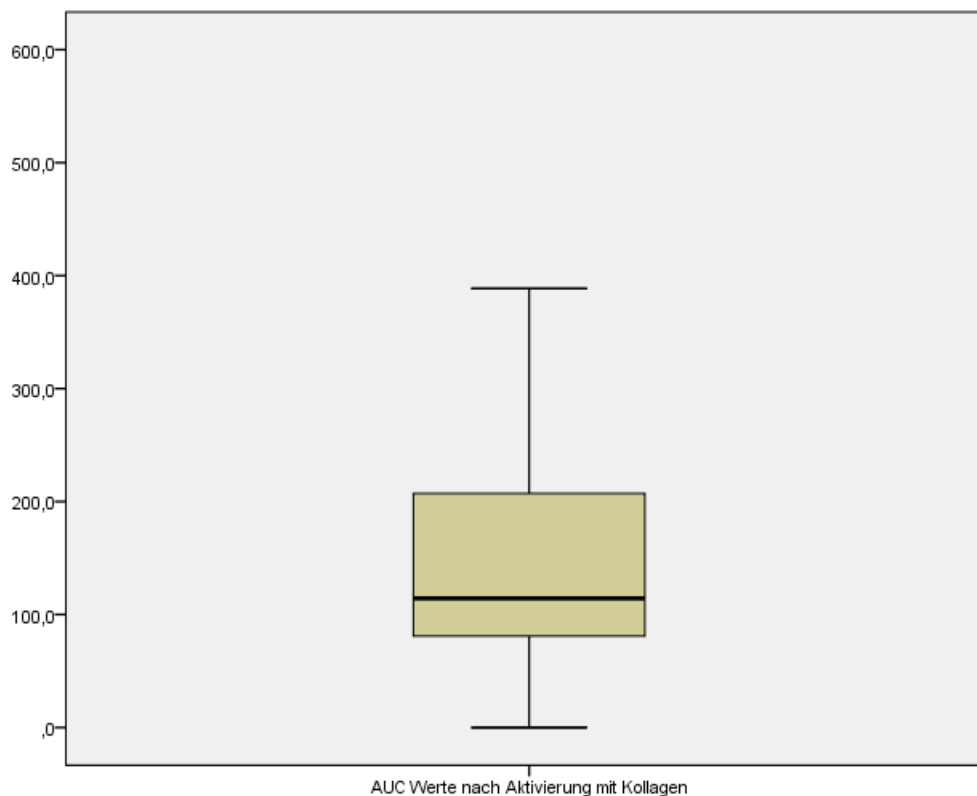


Abbildung 15: AUC Werte nach Aktivierung mit Kollagen

Die AUC Werte zur Bestimmung der Clopidogrel Wirkung erreichen unter den getesteten Proben nach Zugabe von ADP ein Minimum von 0,2 und ein Maximum von 509 (Median 81; IQR 22 – 236). Wie man Abbildung 16 entnehmen kann, befinden sich somit mehr als 75 Prozent der getesteten Personen unter dem definierten Cut-off Wert von < 40 %.

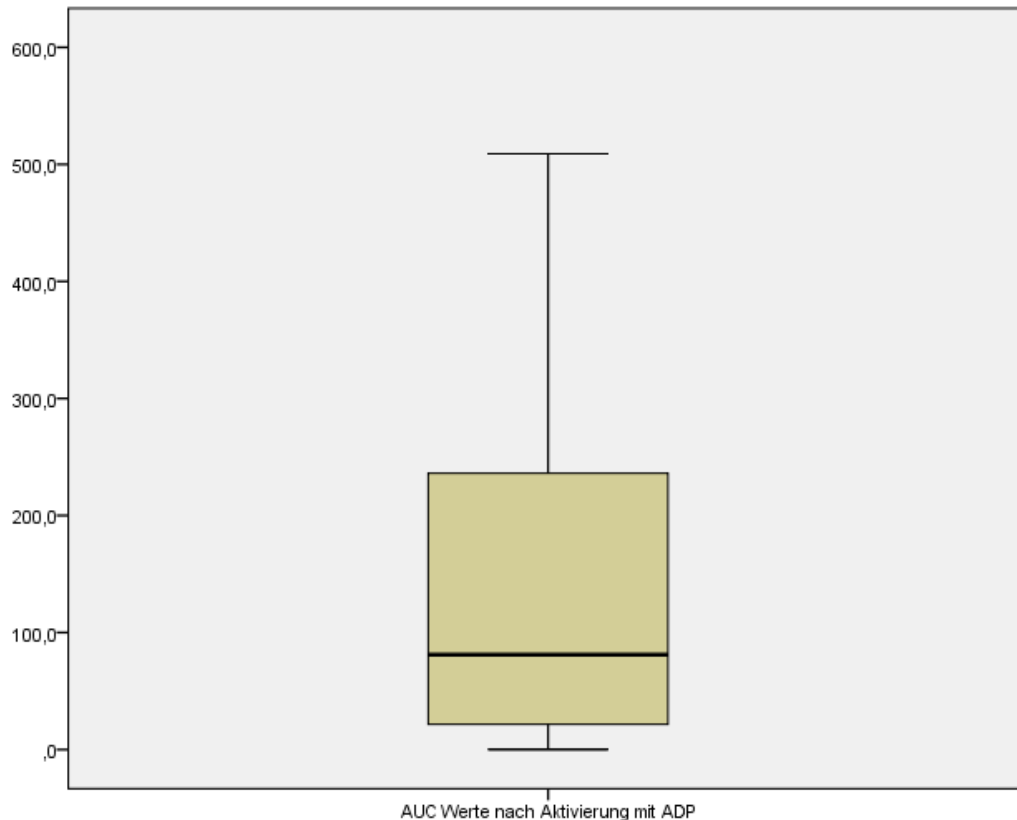


Abbildung 16: AUC Werte unter Clopidogrel Einnahme

Fasst man die Ergebnisse des Thrombozytenfunktionstests unter Berücksichtigung der Messwerte nach Zugabe von Arachidonsäure und Kollagen zusammen, kann gesagt werden, dass von den 46 getesteten StudienteilnehmerInnen 18 (39,1 %) ein gutes Ansprechen auf Thrombo ASS zeigen, bei weiteren 15 (32,6 %) Personen liegt eine sehr gute Wirkung vor. Drei (6,5 %) dieser 45 PatientInnen weisen sogar eine überschießende Thrombozytenhemmung im Sinne einer Hyperresponse unter der Einnahme von Acetylsalicylsäure auf. Bei 6 (13 %) getesteten Personen zeigte sich nur eine mäßige Hemmung der Thrombozyten und weitere vier (8,7 %) wurden anhand ihres Testergebnisses als Non-Responder eingestuft und dementsprechend die Thrombo ASS Dosis erhöht.

	N	Prozent(N)
Hyperresponse	3	6,5%
Sehr gut	15	32,6%
Gut	18	39,1%
Mäßig	6	13,0%
Keine	4	8,7%
Gesamtsumme	46	100,0%

Tabelle 13: Ergebnisse Thrombo ASS Wirkung

Bei 16 (34,8 %) PatientInnen präsentierte sich eine zufriedenstellende Thrombozytenaggregationshemmung unter der Einnahme von Clopidogrel. 9 (19,6%) der Getesteten zeigten jedoch ein fehlendes Ansprechen auf das Medikament und wurden daher als Non-Responder eingestuft. Bei 18 (39,1 %) Testpersonen kam es zu einer unzureichenden Thrombozytenreaktion auf die Wirkung von Clopidogrel. Darüber hinaus fanden sich drei (6,5 %) Hyperresponder, wobei es sich bei zwei von diesen drei Testpersonen um die beiden PatientInnen handelt, die auch auf Thrombo ASS überschießend reagieren.

	N	Prozent (N)
Hyperresponse	3	6,5%
Sehr gut	16	34,8%
Mäßig	18	39,1%
Nein	9	19,6%
Gesamtsumme	46	100,0%

Tabelle 14: Ergebnisse Clopidogrel Wirkung

Von den 9 Clopidogrel Non-Respondern wurde fünf PatientInnen eine Verdoppelung der Clopidogreldosis empfohlen, zwei Testpersonen verordnete man die eineinhalbfache Dosis und einem/ einer ProbandIn wurde eine alternierende Verabreichung des Wirkstoffes, mit dem Ziel ein adäquates Ansprechen der Thrombozyten zu erreichen, nahegelegt. Darüber hinaus entschied man sich bei einer Testperson, aufgrund des schlechten Ergebnisses unter der eingeleiteten Therapie mit Clopidogrel, dieses durch Prasugrel zu ersetzen. Die Ergebnisse der Kontrolluntersuchung sind in Tabelle 15 den

Messwerten der ersten Testung vergleichend gegenübergestellt und zeigen, dass bei nahezu allen PatientInnen durch die Adaptation der Clopidogreldosis beziehungsweise durch die Umstellung auf ein anderes Medikament eine zufriedenstellende Wirkung erzielt werden konnte. Lediglich die Testperson auf Position Nummer drei wurde aufgrund der grenzwertig hohen Ergebnisse in der zweiten Thrombozytenfunktionstestung in einem Abstand von zwei Wochen nochmals evaluiert und zeigte dabei Werte einer adäquaten Clopidogrel Wirkung.

	Ersttestung	ADP		Kontrolltestung	ADP		Medikation
		%	AUC		%	AUC	
1	04.11.2014	44	354	17.11.2014	15	24	Dosisverdoppelung
2	22.04.2014	43	337	28.04.2014	23	23	Dosis alternierend
3	07.02.2014	51	446	10.02.2014	41	335	Dosisverdoppelung
4	15.11.2013	58	364	20.11.2013	17	18	Dosis eineinhalbfach
5	04.02.2013	49	338	28.02.2013	40	149	Dosis eineinhalbfach
6	21.05.2012	58	449	23.05.2012	21	156	Dosisverdoppelung
7	12.03.2012	63	455	14.03.2012	38	106	Dosisverdoppelung
8	29.02.2012	68	509	04.03.2012	42	235	Umstellung Prasugrel
9	09.09.2011	64	474	25.09.2011	33	79	Dosisverdoppelung

Tabelle 15: Vergleich Ersttestung und Kontrolltestung

In einer Gegenüberstellung der gemessenen Gerinnungsparameter der Thrombo ASS beziehungsweise Clopidogrel Responder und Non-Responder zeigen sich nach Durchführung des Chi-Quadrat Tests keine auffälligen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 16). Der Mittelwert befindet sich bei allen getesteten Messwerten im Normbereich. Die Referenzwerte für den PZ liegen zwischen 70-120%, für die APTT zwischen 26-36 Sekunden und für Fibrinogen zwischen 210-400 mg/dl. Der Referenzbereich des Antithrombin nimmt Werte zwischen 75-125% ein und der des D-Dimer sollte idealerweise 0,5 mg/l nicht überschreiten.

	Response				
	Responder		Non-Responder		Signifikanzniveau
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	p
PZ	93,67	11,35	94,59	13,37	0,68
APTT	33,07	3,51	31,43	4,73	0,52
Fibrinogen	296,08	85,62	313,14	75,90	0,23
Antithrombin	91,38	15,67	94,27	16,99	0,65
D-Dimer	0,51	0,42	0,46	0,38	0,38

Tabelle 16: Gerinnungsparameter

4 DISKUSSION

Bezugnehmend auf das technische Outcome stellte sich im Zuge der Datenanalyse heraus, dass mit einer Anzahl von 10 (21,7 %) periinterventionellen Komplikationen in der getesteten und 25 (27,9 %) in der nicht getesteten Gruppe keine signifikanten Abweichungen bestehen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass neben dem optimalen Gerinnungsmanagement auch andere Faktoren wie die Konstitution der PatientInnen, sein/ihr individuelles Risiko und die Operationstechnik Einfluss auf das Auftreten von periinterventionellen Komplikationen nehmen. Basierend auf diesem Wissen sollte auch der generell sehr hohe Prozentsatz an periinterventionellen Komplikationen sowohl in Gruppe 1 als auch in Gruppe 2 interpretiert werden. Darüber hinaus ist es notwendig sich vor Augen zu halten, dass in die vorliegende Studie sämtliche dokumentierten intraoperativen Komplikationen aufgenommen wurden, unabhängig davon, inwieweit sie das klinische Outcome des/der PatientIn beeinflussen. Deshalb unterteilte man die aufgetretenen Komplikationen anhand ihrer Schwere und Bedeutung für das Follow-up in minor und major Ereignisse. Minor Komplikationen deshalb, weil diesen durch frühzeitiges Erkennen bereits periinterventionell entgegen gesteuert werden konnte (Medikamentengabe zur Auflösung der Appositionsthromben beziehungsweise zur Lösung des Vasospasmus) beziehungsweise sich aus diesen Komplikationen im Vergleich zu major Komplikationen keine zusätzlichen diagnostischen oder therapeutischen Eingriffe, abgesehen von konservativen Maßnahmen (Anlage eines verstärkten Kompressionsverbandes bei Nachblutungen im Punktionsbereich), ergaben.

Analysiert man die Verteilung der Komplikationsgruppen, wird deutlich, dass der Anteil an PatientInnen mit schwerwiegenden (major) Komplikationen in der getesteten Gruppe mit 4,3 % um nahezu das Dreifache niedriger ist als jener in der Vergleichspopulation (12,1 %). Aus diesen Ergebnissen kann man schließen, dass durch den Einsatz des Thrombozytenfunktionstests zwar keine direkte Auswirkung auf die Häufigkeit der während einer Intervention auftretenden Komplikationen gemacht werden kann, jedoch auf die Schwere.

Noch augenscheinlicher wird der positive Effekt des Tests im Follow-up der beiden Gruppen. Dabei zeigt sich, dass es in der getesteten Gruppe mit 8 (18,2 %) deutlich seltener (Gruppe 2: 24 (40 %)) und auch später (Median Gruppe 1: 220; Gruppe 2: 182) zum Auftreten von Komplikationen kam als in der Kontrollgruppe. Darüber hinaus ist es wichtig zu erwähnen, dass in der getesteten Gruppe weder während der Intervention noch im Zuge des Follow-ups vermehrt Blutungen aufgrund der durch den Thrombozytenfunktionstest optimal eingestellten Thrombozytenhemmung verzeichnet wurden. Auch die drei (5,6 %) getesteten Hyperresponder wiesen kein erhöhtes Blutungsrisiko auf. Entgegen der in der Studie von Gröschel et al. postulierten Annahme, dass sich die meisten Komplikationen innerhalb der ersten 10 Tage postinterventionell ereignen würden, zeigten in Gruppe 1 nur 4 von 8 (50 %) Personen und 8 von 24 (33,3 %) PatientInnen in Gruppe 2 nach diesem Zeitraum Komplikationen. (24) Weiters kann nach einer Analyse der Komplikationsverteilung in der getesteten Personengruppe angenommen werden, dass die in der Ersttestung dedektierten Non-Responder im Vergleich zu jenen PatientInnen, die von Beginn an ein gutes Ansprechen auf die dualen Thrombozytenaggregationshemmer zeigen, keine erhöhte Komplikationsrate aufweisen und dass das Komplikationsrisiko für alle PatientInnen nach der Testung und der entsprechenden Adaptation gleich hoch ist. Diese Erkenntnis unterstreicht den positiven Effekt des Thrombozytenfunktionstest, besonders für primäre Non-Responder.

Vergleicht man die Ergebnisse der Thrombozytenfunktionstests der StudienteilnehmerInnen mit den Werten von bereits publizierten Studien, liegt die Anzahl an Thrombo ASS Non-Respondern mit einem Anteil von 21,7 % genau im Durchschnitt. Auch der Prozentsatz an PatientInnen mit unzureichender Response auf Clopidogrel stimmt mit einem Wert von 58,7 % mit der aktuellen Literatur überein. (29, 32) Hinsichtlich der wichtigsten Parameter des Blutes und der Gerinnung konnten zwischen den Respondern und Non-Respondern keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Es gibt nur wenige publizierte Studien, die sich gezielt mit dem Zusammenhang zwischen den Resistenzen auf die beiden Thrombozytenaggregationshemmer und dem Auftreten von peri- und postinterventionellen Komplikationen

auseinandersetzen. Der Großteil dieser Studien wurde an PatientInnen mit kardiovaskulären Problemen durchgeführt und kam zum Ergebnis, dass das Risiko für eine Restenose/Stentstenose beziehungsweise einem erneuten ischämischen Ereignis nach perkutaner Koronarintervention für Personen mit fehlender Clopidogrel- und Thrombo ASS-Wirkung signifikant erhöht ist. (41)

Auf Basis dieser Erkenntnisse überprüften Brockington et al. in einer retrospektiven Studie alle von August 2006 – Januar 2011 an der Hyman Newman Klinik neurointerventionell behandelten PatientInnen mithilfe des Verify-Now Systems auf ihr Aspirin- und Clopidogrel-Ansprechen. Von den 96 StudienteilnehmerInnen wurden 5,3 % (N=5) als Aspirin und 36,5 % (N=36) als Clopidogrel Non-Responder eingestuft. Im 30-Tage-Follow-up kam es bei sieben PatientInnen zu einer thromboembolischen Komplikation im Sinne eines Infarkts beziehungsweise einer Instent-Stenose, wobei sechs dieser sieben StudienteilnehmerInnen eine fehlende Clopidogrel Wirkung aufwiesen.

Da sechs der 36 Non-Responder (16,7 %) eine Komplikation entwickelten und im Vergleich dazu nur eine Person (1,6 %) der Kontrollgruppe wird ein positiver Zusammenhang zwischen einem Nicht-Ansprechen und einem darauf folgenden thromboembolischen Ereignis gesehen ($p < 0,1$). (42)

Diese Feststellung spiegelt sich auch in den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, trotz unterschiedlichem Studienaufbau, wider. Derzeit gibt es in der Literatur keine vergleichbaren Studien, in denen ein getestetes und nicht getestetes PatientInnenkollektiv gegenübergestellt wird.

4.2 Limitationen

Zu den Limitationen der Studie zählt in erster Linie die bereits erwähnte eingeschränkte Vergleichbarkeit der beiden Gruppen. Dadurch, dass es sich bei der Studie um eine retrospektive Beobachtungsstudie handelt, konnte im Nachhinein kein Einfluss auf die Zuteilung der PatientInnen genommen werden. Besonders die Unterschiede in Bezug auf die Geschlechter- und Altersverteilung sind in der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen, da diese beiden Größen als primäre Risikofaktoren für die Entstehung von Gefäßpathologien in

den Hirngefäßen gelten und somit zu einer möglichen Verfälschung beitragen könnten.

Darüber hinaus muss auch der Einfluss der PatientInnencompliance auf das technische und vor allem das klinische Outcome beachtet werden. So kam es zum Beispiel bei einer Studienteilnehmerin trotz getesteter Hyperresponse zu einem Insult im Follow-up. Dieser Umstand ist möglicherweise auf eine inadäquate Einnahme der Medikamente zurückzuführen. Weiters muss erwähnt werden, dass bei der Bearbeitung der Laborwerte das primäre Augenmerk auf den Ergebnissen der Thrombozytenfunktion und nicht auf den genetischen Auswertungen, die zusätzlich bei einem Teil des PatientInnenengutes durchgeführt wurden, gelegen ist, da das vorrangige Ziel war, zu zeigen inwieweit die Testung der Thrombozytenfunktionshemmung Einfluss auf das technische und klinische Outcome nimmt. Es Bedarf weiterer Analysen, die die Ergebnisse der Genetik mit den Werten der funktionellen Testung vergleichen und interpretieren.

4.3 Conclusio/Zukunftsaussichten

Basierend auf den Ergebnissen vieler Studien weiß man heutzutage, dass ein adäquates Gerinnungsmanagement einen wichtigen Baustein für einen erfolgreichen und komplikationslosen neuroendovaskulären Eingriff darstellt. Durch den Einsatz eines präinterventionell durchgeführten Thrombozytenfunktionstests ist es möglich, das individuelle Ansprechen des Patienten auf die verwendeten Thrombozytenaggregationshemmern zu bestimmen, mögliche Non-Responder zu detektieren und die Medikation bei Bedarf entsprechend zu adaptieren. In unserer Studie konnte bewiesen werden, dass dadurch sowohl die Schwere der periinterventionellen Komplikationen als auch die Häufigkeit und der Zeitpunkt des Auftretens von postinterventionellen Komplikationen positiv beeinflusst werden kann. Dieses Resultat rechtfertigt den routinemäßigen Einsatz des Thrombozytenfunktionstests in der Behandlung von neurointerventionellen Patienten. Auch in Zukunft wird dieser am Landeskrankenhaus Graz, Klinische Abteilung für Vaskuläre und Interventionelle Radiologie in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik standardmäßig durchgeführt.

Neben der Messung der Thrombozytenfunktionshemmung im Labor werden neuerdings genetische Tests durchgeführt, um die Wirkung von Clopidogrel zu überprüfen und die von einigen Kritikern angezweifelte unzureichende Spezifität des Thrombozytenfunktionstests zu minimieren. Dabei konzentriert man sich auf die Analyse des CYP2C19-Rezeptor Polymorphismus und den unterschiedlichen Varianten am MDR1 Gen. Dabei handelt es sich um einen DNA-Abschnitt, welcher die Aufnahme von Clopidogrel und dessen Bioverfügbarkeit steuert. Repräsentativ dafür steht die rezente Studie von Poljakovic et. al., in der die Ergebnisse des Thrombozytenfunktionstests mit den Erkenntnissen der genetischen Untersuchung verknüpft und in Zusammenhang mit dem klinischen Outcome gebracht werden. (43)

Es bedarf jedoch in Zukunft weiterer Studien mit größeren Fallzahlen, um diesen Ansatz zu prüfen und um gegebenenfalls neue Empfehlungen für die Kontrolle des Gerinnungsmanagements bei neuroendovaskulär intervenierten PatientInnen zu entwickeln.

5 LITERATURVERZEICHNIS

1. Trepel M. Neuroanatomie: Struktur und Funktion. 5. Aufl. München: Urban & Fischer; 2012.
2. Anderhuber F, Pera F, Streicher J. Waldeyer: Anatomie des Menschen. 19. Auflage: Walter de Gruyter GmbH Co.KG; 2012.
3. Vogl TJ, Reith W, Rummeny EJ. Diagnostische und Interventionelle Radiologie. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2011.
4. Linn J, Wiesmann M, Brückmann H. Atlas Klinische Neuroradiologie des Gehirns. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2011.
5. Böcker W, Denk H, Heitz PU, editors. Pathologie. 5.Auflage. München: Urban & Fischer; 2012.
6. Caplan LR, Gorelick PB, Hier DB. Race, sex and occlusive cerebrovascular disease: a review. Stroke; a journal of cerebral circulation 1986; 17(4):648–55.
7. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR et al. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. The New England journal of medicine 2005; 352(13):1305–16.
8. Reiser M, Kuhn F, Debus J. Duale Reihe Radiologie. 3.Auflage. Stuttgart: Thieme; 2011.
9. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. Lancet (London, England) 2002; 360(9342):1267–74.
10. Alderazi YJ, Shastri D, Kass-Hout T, Prestigiacomo CJ, Gandhi CD. Flow diverters for intracranial aneurysms. Stroke research and treatment 2014; 2014:415653.
11. The EC/IC Bypass Study Group. Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. The EC/IC Bypass Study Group. The New England journal of medicine 1985; 313(19):1191–200.
12. Bogousslavsky J, Barnett HJ, Fox AJ, Hachinski VC, Taylor W. Atherosclerotic disease of the middle cerebral artery. Stroke; a journal of cerebral circulation 1986; 17(6):1112–20.
13. Chimowitz MI, Kokkinos J, Strong J, Brown MB, Levine SR, Silliman S et al. The Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Study. Neurology 1995; 45(8):1488–93.
14. Moskowitz SI, Kelly ME, Obuchowski N, Fiorella D. Impact of WASID and Wingspan on the frequency of intracranial angioplasty and stenting at a high volume tertiary care hospital. Journal of neurointerventional surgery 2009; 1(2):165–7.
15. Gupta R, Schumacher HC, Mangla S, Meyers PM, Duong H, Khandji AG et al. Urgent endovascular revascularization for symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis. Neurology 2003; 61(12):1729–35.
16. Henkes H, Miloslavski E, Lowens S, Reinartz J, Liebig T, Kühne D. Treatment of intracranial atherosclerotic stenoses with balloon dilatation and self-expanding stent deployment (WingSpan). Neuroradiology 2005; 47(3):222–8.
17. Bose A, Hartmann M, Henkes H, Liu HM, Teng MMH, Szikora I et al. A novel, self-expanding, nitinol stent in medically refractory intracranial atherosclerotic stenoses: the Wingspan study. Stroke; a journal of cerebral circulation 2007; 38(5):1531–7.
18. Jiang W, Yu W, Du B, Gao F, Cui L. Outcome of patients with $\geq 70\%$ symptomatic intracranial stenosis after Wingspan stenting. Stroke; a journal of cerebral circulation 2011; 42(7):1971–5.
19. Fiorella DJ, Turk AS, Levy EI, Pride GL, Woo HH, Albuquerque FC et al. U.S. Wingspan Registry: 12-month follow-up results. Stroke; a journal of cerebral circulation 2011; 42(7):1976–81.

20. Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Lane BF et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *The New England journal of medicine* 2011; 365(11):993–1003.
21. Higashida RT, Meyers PM, Connors JJ, Sacks D, Strother CM, Barr JD et al. Intracranial angioplasty and stenting for cerebral atherosclerosis: a position statement of the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology, Society of Interventional Radiology, and the American Society of Neuroradiology. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR* 2009; 20(7 Suppl):S312-6.
22. Debus ES, Gross-Fengels W. Operative und interventionelle Gefäßmedizin. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 2012.
23. Deuschmann H. Behandlung arteriosklerotischer Stenosen – Technik der intrakraniellen Stentimplantation. *neurologisch-Fachmagazin für Neurologie* (2015) Nr.2. Jul 16:30–3.
24. Gröschel K, Schnaudigel S, Pilgram SM, Wasser K, Kastrup A. A systematic review on outcome after stenting for intracranial atherosclerosis. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2009; 40(5):e340-7.
25. Silbernagl S, Despopoulos A, Gay R, Rothenburger A. Taschenatlas Physiologie. 7. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2007.
26. Schmidt RF, Lang F, Heckmann M. Physiologie des Menschen. Berlin/Heidelberg: Springer Verlag; 2011.
27. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, Fry ETA, DeLago A, Wilmer C et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(19):2411–20.
28. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet (London, England)* 2001; 358(9281):527–33.
29. Pandya DJ, Fitzsimmons BFM, Wolfe TJ, Hussain SI, Lynch JR, Ortega-Gutierrez S et al. Measurement of antiplatelet inhibition during neurointerventional procedures: the effect of antithrombotic duration and loading dose. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging* 2010; 20(1):64–9.
30. Lüllmann H, Mohr K, Hein L. Pharmakologie und Toxikologie. 17. aktualisierte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2010.
31. Graefe KH, Lutz W, Bönisch H, Hahn J. Duale Reihe: Pharmakologie und Toxikologie. Stuttgart: Thieme; 2011.
32. Prabhakaran S, Wells KR, Lee VH, Flaherty CA, Lopes DK. Prevalence and risk factors for aspirin and clopidogrel resistance in cerebrovascular stenting. *AJNR. American journal of neuroradiology* 2008; 29(2):281–5.
33. Gurbel PA, Bliden KP, Samara W, Yoho JA, Hayes K, Fissaha MZ et al. Clopidogrel effect on platelet reactivity in patients with stent thrombosis: results of the CREST Study. *Journal of the American College of Cardiology* 2005; 46(10):1827–32.
34. Wiviott SD, Antman EM. Clopidogrel resistance: a new chapter in a fast-moving story. *Circulation* 2004; 109(25):3064–7.
35. Gurbel PA, Bliden KP, Hayes KM, Yoho JA, Herzog WR, Tantry US. The relation of dosing to clopidogrel responsiveness and the incidence of high post-treatment platelet aggregation in patients undergoing coronary stenting. *Journal of the American College of Cardiology* 2005; 45(9):1392–6.
36. Nishi H, Nakahara I, Matsumoto S, Hashimoto T, Ohta T, Sadamasa N et al. Platelet reactivity and hemorrhage risk in neurointerventional procedures under dual antiplatelet therapy. *Journal of neurointerventional surgery* 2015.
37. Clarke TA, Waskell LA. The metabolism of clopidogrel is catalyzed by human cytochrome P450 3A and is inhibited by atorvastatin. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals* 2003; 31(1):53–9.

38. Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. *Journal of the American College of Cardiology* 2005; 45(8):1157–64.
39. Fontana P, Dupont A, Gandrille S, Bachelot-Loza C, Reny J, Aiach M et al. Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation is associated with P2Y12 gene sequence variations in healthy subjects. *Circulation* 2003; 108(8):989–95.
40. Al-Ali F, Cree T, Duan L, Hall S, Jefferson A, Louis S et al. How effective is endovascular intracranial revascularization in stroke prevention? Results from Borgess Medical Center Intracranial Revascularization Registry. *AJNR. American journal of neuroradiology* 2011; 32(7):1227–31.
41. Gurbel PA, Bliden KP, Guyer K, Cho PW, Zaman KA, Kreutz RP et al. Platelet reactivity in patients and recurrent events post-stenting: results of the PREPARE POST-STENTING Study. *Journal of the American College of Cardiology* 2005; 46(10):1820–6.
42. Fifi JT, Brockington C, Narang J, Leesch W, Ewing SL, Bennet H et al. Clopidogrel resistance is associated with thromboembolic complications in patients undergoing neurovascular stenting. *AJNR. American journal of neuroradiology* 2013; 34(4):716–20.
43. Zdravka Poljakovic, Svjetlana Šupe, Josip Ljevak, David Ozretić, Magdalena Krbot-Skorić, Nada Božina, Antonela. Pharmacogenomic approach to Clopidogrel resistance in patients with stentassistedendovascular treatment of non-ruptured intracranial aneurysms; 2015 [cited 2016 Mar 6]. Available from: URL:<http://www.ejmint.org/original-article/1543000269>.