

Einleitung 1

Aus der Fachrichtung 4.13 - Radiologie
Klinik für diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie
Fachbereich 4 (Klinische Medizin)
Universität des Saarlandes Homburg/Saar

Detecting Clopidogrel Non-Responders with Point-of-Care Analysis before Supraaortal Angioplasty and Stenting and periprocedural complications.

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes
2012

Vorgelegt von Heiko Körner
geboren am 25.09.1981
in Saarlouis

1. Zusammenfassung	4
1.1 Abstract (deutsch)	4
1.2 Abstract (englisch)	5
2. Einleitung	7
2.1 Klinische Aspekte des Schlaganfalls	7
2.1.1. Klinische Präsentation	7
2.1.2 Epidemiologie und Ätiologie des ischämischen Hirninfarktes	7
2.1.3 Bildgebende Diagnostik	9
2.1.4 Therapieoptionen	12
2.2 Stenosen der hirnversorgenden Arterien	14
2.3 Bildgebung der Stenosen hirnversorgender Arterien.	15
2.3.1 Sonographie	15
2.3.2 CT-Angiographie	16
2.3.3 MR-Angiographie	18
2.3.4 DSA	22
2.3.5 Bildgebung intrakranieller Stenosen.	23
2.4 Therapie der Stenosen hirnversorgender Arterien	24
2.4.1 Operative Behandlung von Stenosen	24
2.4.2 Katheterinterventionelle Behandlung von Stenosen	24
2.4.3 Vergleich der beiden Methoden	25
2.5 Thrombozytenfunktionshemmung	28
2.5.1. Medikamentöse Thrombozytenfunktionshemmung	28
2.5.2. Klinische Aspekte von clopidogrel non-respondern	29
2.6. Erfassung von zerebralen Mikroembolien durch diffusionsgewichtete Bildgebung	30
2.7. Ziele und Fragestellung der Arbeit	30
3. Material und Methoden	31

	Einleitung	3
3.1	<i>Patientenkollektiv</i>	31
3.2	<i>Interventionelle Behandlung der Stenosen</i>	32
3.3	<i>Testung der Thrombozytenfunktion</i>	33
3.4	<i>MRT-Untersuchung</i>	35
3.5	<i>Erfassung des klinischen Outcomes</i>	35
3.6	<i>Statistische Analyse</i>	35
4.	Ergebnisse	36
4.1.	<i>Ergebnisse der Thrombozytenfunktionstests</i>	36
4.2.	<i>Ergebnisse der MRT Untersuchungen</i>	37
4.3.	<i>Klinisches Outcome</i>	38
4.4.	<i>Statistische Analyse in Bezug auf DWI-Läsionen</i>	39
4.5	<i>Ergebnis</i>	39
5.	Diskussion	40
6.	Literatur	43
7.	Publikation	48
8.	Lebenslauf	49
9.	Danksagung	50

1. Zusammenfassung

1.1 Abstract (deutsch)

Zielsetzung:

Die Aufgabe der Studie war eine Korrelation zwischen neu aufgetretenen, periproceduralen Diffusionsstörungen („DWI-Läsionen“) beim Stenting supraaortaler Arterien mit dem Grad der Plättchenhemmung, gemessen mit Point-of-Care Geräten.

Hintergrund:

Studien haben gezeigt dass Patienten, welche im Rahmen einer Koronarangioplastie eine ungenügende Plättchenhemmung trotz Clopidogreltherapie zeigen, ein signifikant erhöhtes Komplikationsrisiko haben, z.B. eine frühe Stent-Thrombose zu erleiden. Das Ziel der Studie war es herauszufinden, ob es einen Zusammenhang gibt zwischen der ungenügenden Wirkung von Clopidogrel und dem Auftreten neuer DWI-Läsionen, welche periprocedurale Mikroembolien repräsentieren und zumeist klinisch stumm sind, sowie der wichtigsten Komplikation des Carotisstenting: dem Schlaganfall.

Methode:

Von August 2008 bis Juni 2009 wurden 76 Patienten prospektiv eingeschlossen, welche eine PTA und/oder ein Stenting einer supraaortalen Arterie erhalten haben. Die Thrombozytenfunktion wurde mit dem Multiplate®-Gerät (Dynabyte) getestet. Bei 44 Patienten wurde vor und innerhalb von 48h nach der Intervention eine cranielle Kernspintomographie zur Detektion von DWI-Läsionen durchgeführt. Die primäre Zielgrösse der Studie war die Anzahl neuauftretener DWI-Läsionen, die sekundäre Zielgrösse war der klinisch-neurologische Status bei Entlassung aus dem Krankenhaus.

Ergebnis:

Es gibt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der primären Zielgrösse und dem Grad der Plättchenhemmung durch Clopidogrel. Sogenannte Clopidogrel „Non-

Responder“ wiesen die gleiche Anzahl neuauftretender DWI-Läsionen auf wie Patienten mit ausreichender clopidogrelbedingter Plättchenhemmung.

Schlussfolgerung:

Clopidogrel hatte weder einen protektiven Effekt auf peri- oder frühe postprocedurale Komplikationen, noch zeigte es einen Einfluss auf die Anzahl der neuauftretenden DWI-Läsionen. Der vorbeschriebene deutliche Zusammenhang zwischen der Clopidogrel-Wirkung und postproceduralen Komplikationen bei Koronarangioplastien liess sich in unserer Kohorte nicht nachweisen.

1.2 Abstract (englisch)

Objective:

The aim of the present study was to correlate new periprocedural diffusion-weighted imaging (DWI) lesions during stenting of supra-aortal arteries with the level of platelet inhibition using point-of-care analysis.

Background:

Studies have shown that patients undergoing coronary dilatation and stenting have a significantly elevated risk of severe adverse events (e.g., early stent thrombosis) if patients show insufficient inhibition of platelet function in spite of clopidogrel treatment. The goal was to determine if there is a relationship between non-response to clopidogrel and new DWI lesions, which represent clinically silent microemboli as well as the major complication of carotid stenting: periprocedural stroke.

Methods:

From August 2008 to June 2009, 76 patients with an indication of supra-aortal angioplasty and/or stenting were prospectively enrolled. Platelet reactivity was tested using a Multiplate® device (Dynabyte). Forty-four patients underwent MRI before and within 48 h after the intervention to determine the prevalence of new DWI lesions. The

primary endpoint was the prevalence of DWI lesions detected by MRI; the secondary endpoint was clinical status until discharge from hospital.

Results:

There was no significant relationship between the primary endpoint and the degree of in vitro platelet function. Patients non-responsive to clopidogrel showed the same prevalence of new DWI lesions and peri-procedural complications as patients with sufficient inhibition of platelets.

Conclusions:

Clopidogrel did not have a protective effect on periprocedural and early post-procedural complications, nor did it decrease the number of silent DWI lesions after the procedure. The predescribed strong relationship between the response to clopidogrel and early post-procedural adverse events in coronary percutaneous transluminal angioplasty (PTA) was not observed in our cohort.

2. Einleitung

2.1 Klinische Aspekte des Schlaganfalls

2.1.1. Klinische Präsentation

Bei einem Schlaganfall handelt es sich um eine Funktionsstörung des Gehirns mit akut einsetzender fokal-neurologischer Symptomatik, z.B. eine halbseitige Lähmung, Sehstörungen oder Sprachstörungen. Die Ursache des Schlaganfalls liegt in einer ungenügenden Blutversorgung des Hirnparenchyms, entweder bedingt durch den Verschluss eines Blutgefäßes mit nachfolgender Ischämie, was in ca. 80% der Fälle ist, oder der Ruptur eines intrakraniellen Blutgefäßes mit konsekutiver Einblutung ins Hirnparenchym, was etwa 20% der Fälle ausmacht.

2.1.2 Epidemiologie und Ätiologie des ischämischen Hirninfarktes

In Deutschland liegt die Inzidenz von ischämischen Schlaganfällen zwischen 160 und 240 pro 100000 Einwohner pro Jahr. Die Inzidenz nimmt mit steigendem Alter zu, die Hälfte der Schlaganfallpatienten ist über 75 Jahre alt (Rothwell et al. 2004).

Für den ischämischen Hirninfarkt kommen mehrere Ursachen in Frage. Nach der Toast-Klassifikation lassen sich ischämische Hirninfarkte aufgrund ihrer Ursache in verschiedene Gruppen einteilen (Adams et al. 1993) : Arteriosklerose großer Arterien, kardiale Embolien, Verschluss kleiner Gefäße (Lakune), Schlaganfall anderer Ursache, Schlaganfall unbestimmter Ursache.

- In der Gruppe „Arteriosklerose großer Arterien“ kommt es durch arteriosklerotische Veränderungen von größeren hirnversorgenden Arterien, wie z.B. einer Arteria carotis interna, einer Arteria vertebralis oder einer Arteria cerebri media zur Bildung einer lokalen Thrombose oder einer Embolie.

- Bei „Verschluss kleiner Arterien“ sind kleinste Arteriolen im Hirnparenchym betroffen, was typischer Weise zu lakunären Infarkten von weniger als 1,5 cm Durchmesser führt.
- „Kardiale Embolien“ werden beispielsweise bedingt durch Thrombusmaterial im Vorhof bei Vorhofflimmern. Als weitere Möglichkeiten kommen krankhafte Veränderungen der Herzklappen oder paradoxe Embolien bei Vorhof- oder Ventrikelseptumdefekt in Betracht.
- Bei den „Schlaganfällen anderer Ursache“ handelt es sich um seltenere Ursachen, wie beispielsweise angeborene Gefäßerkrankungen, Koagulopathien oder hämatologische Grunderkrankungen.
- Beim „Schlaganfall ungeklärter Ursache“ lässt sich keine der vorgenannten Ursachen finden, oder aber es kommen zwei oder mehr der vorgenannten möglichen Ursachen in Betracht (beispielsweise: leidet ein Patient mit einem rechtshirnigen Mediainfarkt an einem intermittierenden Vorhofflimmern und an einer ipsilateralen Stenose der Arteria carotis interna) (Adams et al. 1993).

In der Literatur sind kardiale Embolien in bis zu 27-30% der Fälle mit die häufigste Ursache ischämischer Hirninfarkte. In 23 - 31,6% handelt es sich um einen Verschluss einer kleinen Arterie mit Ausbildung eines lakunären Infarktes. In ca. 13 - 25,7% der Fälle liegt die Ursache bei arteriosklerotischen Veränderungen großer Arterien. Andere Ursachen kommen in ca. 2% der Fälle in Betracht. In bis zu 35% der ischämischen Hirninfarkte kann die genaue Ursache nicht bestimmt werden. (Chaturvedi, Adams & Woolson 1999; Kolominsky-Rabas et al. 2001).

2.1.3 Bildgebende Diagnostik

Bei Patienten mit Verdacht auf Schlaganfall sollte als erste bildgebende Diagnostik eine kraniale Computertomographie durchgeführt werden. Hierdurch kann schnell und zuverlässig eine Hirnblutung als Ursache der Symptomatik nachgewiesen oder ausgeschlossen werden. Wenn klinisch der Verdacht auf einen Schlaganfall besteht und eine Hirnblutung mittels CCT ausgeschlossen wurde, so ist von einer ischämischen Genese auszugehen. Häufig lassen sich in der Frühphase des ischämischen Hirninfarktes keine pathologischen Befunde im CCT erheben. Gelegentlich zeigen sich sogenannte „Infarktfrühzeichen“. Als typisches Infarktfrühzeichen ist das hyperdense Mediazeichen zu nennen. Hierbei erscheint eine Arteria cerebri media im Seitenvergleich deutlich hyperdens, was durch einen Thrombus im Gefäßlumen bedingt ist (Abb. 1). Die Spezifität des hyperdensen Media-Zeichens ist nahezu 100% (Bastianello 1991), d.h. wenn es zu erkennen ist, kann man von einem Gefäßverschluss ausgehen. Falsch-positive Fälle gibt es so gut wie nicht. Als weitere Infarktfrühzeichen können verstrichene ipsilaterale Sulci oder eine verminderte Abgrenzbarkeit der Stammganglien oder der kortikalen Rinden-/Markzeichnung vorliegen.

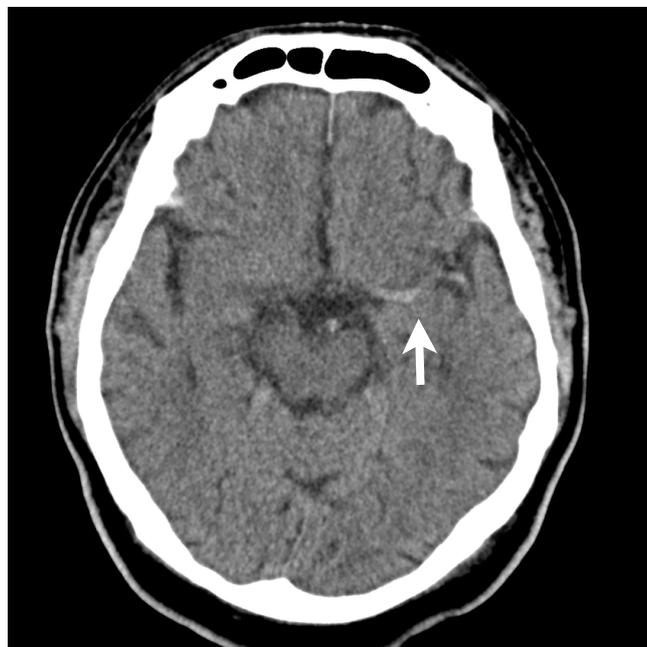


Abbildung 1. Das „hyperdense Media-Zeichen“. Der Thrombus im Gefäßlumen zeigt sich im CCT als Hyperdensität.

Nachdem mittels CCT eine Hirnblutung als Ursache der Symptomatik ausgeschlossen wurde, kann eine ergänzende CT-Angiographie der supraaortalen und intrakraniellen Arterien sinnvoll sein um die Lokalisation und das Ausmaß der Thrombose bzw. der Embolie zu bestimmen. Des Weiteren lassen sich hierdurch direkt mögliche Ursachen des Schlaganfalls, wie beispielsweise eine vorgeschaltete arteriosklerotische Stenose, nachweisen (Abb.2).



Abb. 2. CT-Angiographie. Hauptstammverschluss der A. cerebri media links.

Als Alternative zur Computertomographie kann, sofern keine Kontraindikationen bestehen, auch eine kraniale MRT durchgeführt werden. Mittels geeigneter Sequenzen lässt sich kernspintomographisch ebenfalls zwischen Blutung und Ischämie als Ursache der Symptomatik unterscheiden und mittels Gefäßdarstellung die Lokalisation des Gefäßverschlusses nachweisen. Insbesondere sind diffusionsgewichtete Sequenzen geeignet, ischämische Läsionen mit einer Sensitivität bis zu 98% frühzeitig nachzuweisen (Van Everdingen, Van Der Grond & Kappelle 1998). Bei jungen Patienten und schwangeren Patientinnen sollte in Abhängigkeit der Dringlichkeit der Symptomatik eine kraniale

Kernspintomographie als primäre bildgebende Diagnostik vorgezogen werden. Des Weiteren kann die Kernspintomographie bei klinisch nicht eindeutigen Fällen wertvolle Hinweise auf mögliche Differentialdiagnosen leisten, wie beispielsweise eine Sinusvenenthrombose oder eine Enzephalitis. Untersuchungsprotokolle, welche die cerebrale Perfusion erfassen und auswerten, sind sowohl mittels MRT als auch mittels Computertomographie verfügbar. Hierdurch kann zwischen Infarktkern und Penumbra unterschieden werden. Als Penumbra bezeichnet man das Hirnparenchym im Randbereich des Infarktes, in welchem durch den Sauerstoffmangel der Stoffwechsel der Neurone soweit reduziert ist, dass sie ihre Funktion eingestellt haben, aber ihre Zellintegrität noch aufrechterhalten können. Dieser Bereich kann durch eine Blutflusswiederherstellung profitieren. Die Größe des Infarktkernes und der Penumbra erlauben eine Abschätzung der Prognose und den Grad der Kollateralisierung. In den Fällen, bei denen das Zeitfenster nach Eintreten der Symptomatik unklar ist, ist es möglich durch den Vergleich von Infarktkern und Penumbra das gefährdete, noch vitale Hirnparenchym zu quantifizieren und hierdurch eine Therapieindikation auch nach dem 3h-Zeitfenster abzuleiten (Van Everdingen, Van Der Grond & Kappelle 1998) (Abb.3).

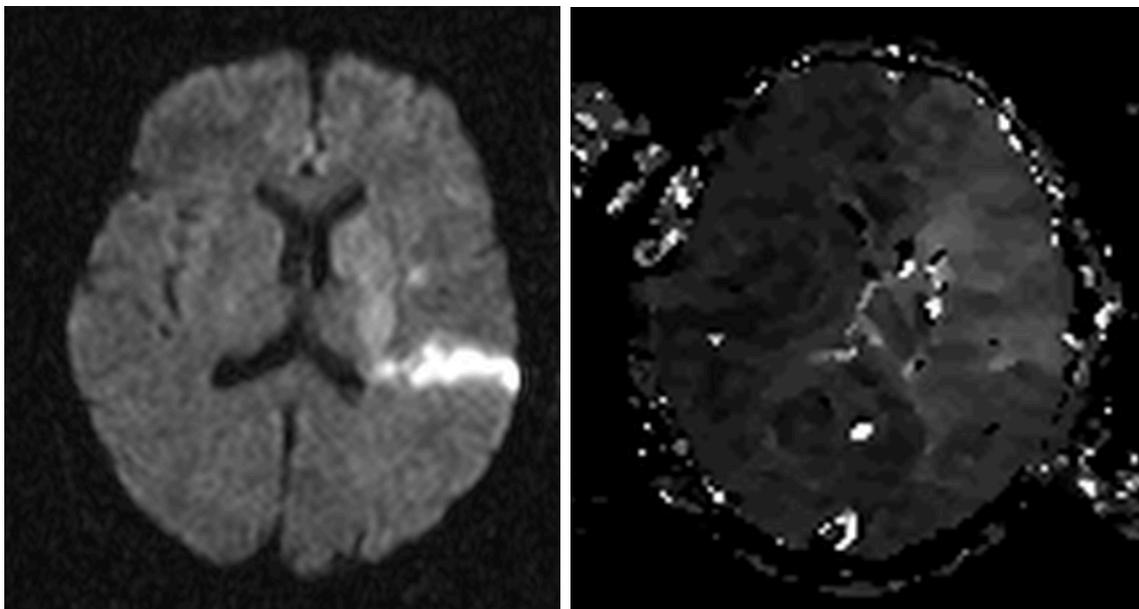


Abb. 3. Die diffusionsgewichtete Sequenz (DWI, links) zeigt den Infarktkern, also bereits ischämisches Parenchym an. Die Perfusionmessung (PWI, rechts) zeigt den Bereich verminderter Durchblutung an, also den noch vitalen, aber gefährdeten Bezirk (Penumbra). Da der gefährdete Bereich noch nicht irreversibel geschädigt ist (siehe DWI), ist eine Therapie indiziert (DWI-PWI-Mismatch-Konzept).

2.1.4 Therapieoptionen

Zu den grundlegenden Maßnahmen beim akuten Schlaganfall gehört die intensivmedizinische Betreuung des Patienten auf einer dafür ausgelegten Schlaganfallintensivstation („Stroke Unit“). Hier sollen die Vitalfunktionen des Patienten überwacht werden und Parameter wie arterieller Blutdruck, Oxygenierung und Elektrolythaushalt überwacht und ggf. korrigiert werden.

Im Gegensatz zur Hirnblutung existiert beim ischämischen Schlaganfall eine kausale Therapie, nämlich die Wiedereröffnung des verschlossenen Blutgefäßes. Möglich ist dies mittels eines intravenös verabreichten Medikamentes rtPA (rekominanter Gewebsplasminogen-Aktivator), welches in Deutschland zur Behandlung des ischämischen Schlaganfalls innerhalb von 3 Stunden zugelassen ist. Neuere Daten geben jedoch Hinweise darauf, dass die Verabreichung von rtPA auch bis zu 4,5 Stunden nach Einsetzen der Symptomatik sinnvoll sein kann (Hacke et al. 2004). Bei Verschlüssen großer Arterien, wie beispielsweise einer Arteria carotis interna, einer Arteria cerebri media im M1 oder M2-Segment oder einer Arteria basilaris kann zusätzlich zur i.v. Lyse eine katheterinterventionelle Wiederöffnung sinnvoll sein (Roth et al. 2010). Die Wiederöffnung einer proximal verschlossenen Arteria carotis erfolgt mittels Ballonangioplastie und Stenting. Die Wiederöffnung einer intrakraniellen Arterie erfolgt mittels speziell hierfür hergestellter Thrombektomie-Systeme. Bei diesen Systemen handelt es sich im wesentlichen um intrakranielle Stents, welche im Bereich des Thrombus freigesetzt werden und dann im offenen Zustand zurückgezogen werden. Der Thrombus, welcher sich in den Stent-Maschen festsetzt, wird mit herausgezogen (Abbildungen 4 und 5).

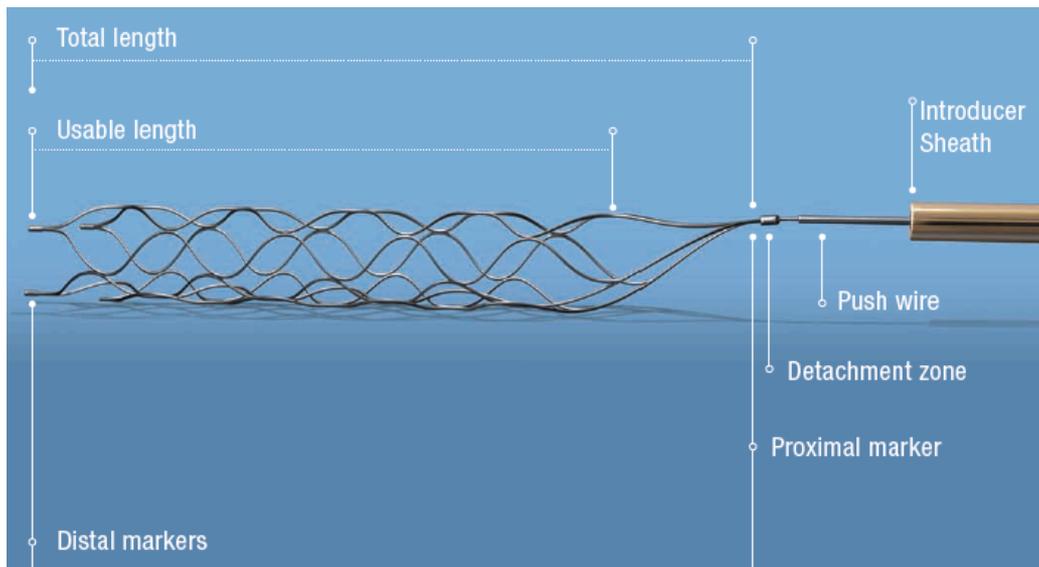


Abbildung 4. Solitaire™ -System. Ein Stent, welcher im Thrombus freigesetzt wird. Das Thrombusmaterial bleibt in den Stentmaschen hängen und kann mit dem Stent entfernt werden.

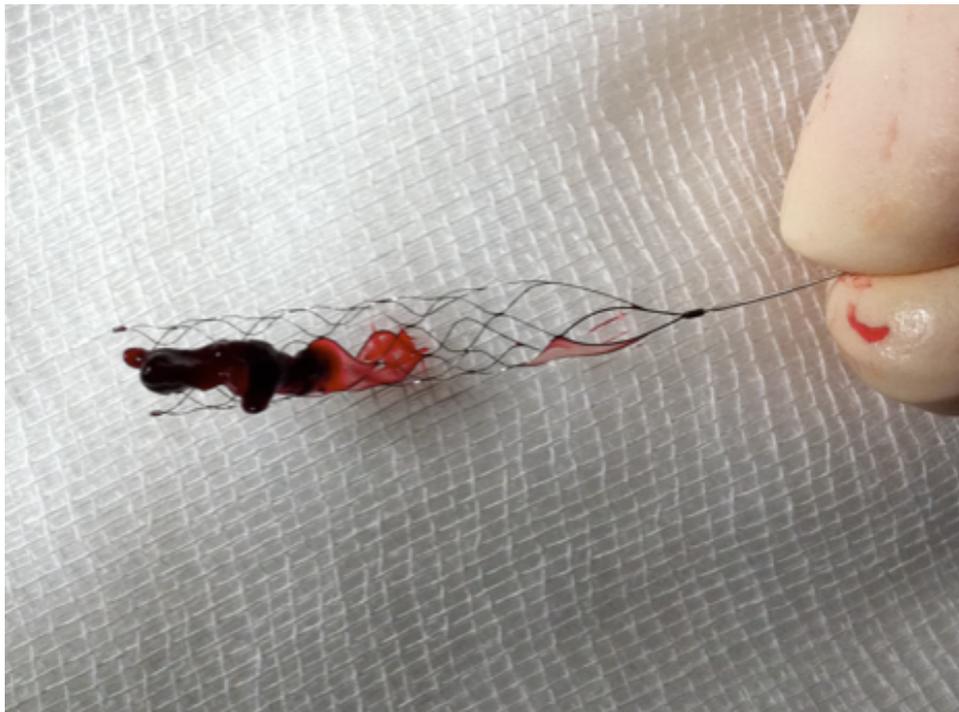


Abbildung 5. Mittels Solitaire™-Stent entfernter Thrombus.

Prognose:

Etwa 2/3 der Patienten, welche den Schlaganfall überleben, sind dauerhaft auf fremde Hilfe angewiesen. Diejenigen Patienten, welche innerhalb des Zeitfensters von 3 Stunden mit rtPA behandelt werden können, haben eine 3-mal höhere Chance den Schlaganfall mit keiner oder nur einer geringen Behinderung zu überleben. Je später die i.v. Lyse innerhalb des Zeitfensters verabreicht wird, desto höher wird die number needed to treat für ein gutes Outcome (Hacke et al. 2004).

2.2 Stenosen der hirnversorgenden Arterien

In ca. 7% der Patienten über 70 Jahre lassen sich extrakranielle Stenosen der Arteria carotis interna $> 50\%$ nachweisen (Jahromi et al. 2005). Die Anzahl der symptomatischen Karotisstenosen, d.h. der Stenosen, welche für eine TIA oder einen Schlaganfall verantwortlich sind, lässt sich aus den vorliegenden Daten ableiten:

In Deutschland kommt es zu ca. 150 000 neu aufgetretenen Schlaganfällen pro Jahr. 90% der Schlaganfälle betreffen das vordere Stromgebiet. Hiervon sind nach Kolominsky-Rabas et al. (2001) in ca. 13 - 25,7% der Fälle arteriosklerotische Veränderungen der Arterien verantwortlich. Somit liegt die Inzidenz von symptomatischen Karotisstenosen im Bereich von ca. 17 550 - 34 700 pro Jahr in Deutschland. Als Risikofaktoren für die Bildung von arteriosklerotischen Plaques gelten Bluthochdruck, Nikotinabusus, Hyperlipidemie, Diabetes mellitus und eine positive Familienanamnese für Gefäßerkrankungen.

2.3 Bildung der Stenosen hirnversorgender Arterien.

2.3.1 Sonographie

Ein grundlegendes Verfahren zur Untersuchung supraaortaler Arterien ist die Duplexsonographie. Dies ist ein Ultraschall-basierendes Verfahren, bei dem mittels Doppler-Effekt die Blutflussgeschwindigkeit in Gefäßen ermittelt werden kann. Charakteristischerweise kommt es im Bereich von > 50%igen Stenosen zu einer Flußbeschleunigung. Anhand der Flußgeschwindigkeit kann die Stenose quantifiziert werden. Außerdem werden der Gefäßdurchmesser und der Wandaufbau erfasst. Zur Graduierung der Stenosen wird zum einen morphologisch das Verhältnis von durchströmtem Lumen und Gefäßdurchmesser berechnet, zum anderen kann durch Messung der Flussgeschwindigkeit auf das Ausmaß der Stenosierung rückgeschlossen werden. In der Literatur geht man von einer Sensitivität des Verfahrens zwischen 77 und 100% sowie einer Spezifität von 60-100% aus (Faight, Mattos & van Bemmelen 1994), (Carpenter, Lexa & Davis 1996), (Moneta et al. 1995). Die Vorteile eines nicht invasiven Verfahrens sind die Abwesenheit von Nebenwirkungen, die gute Verfügbarkeit und die geringen Kosten des Verfahrens. Nachteile des Verfahrens liegen bei eingeschränkter Beurteilbarkeit bei stark verkalkten Stenosen sowie bei ausgeprägtem Gefäß-Kinking oder erschwerten Bedingungen durch einen kurzen Hals des Patienten.

2.3.2 CT-Angiographie

Mit der weiten Verbreitung von mehrzeiligen Computertomographen ab der Jahrtausendwende besteht eine praktikable Möglichkeit Stenosen von hirnersorgenden Arterien mittels CT-Angiographie zu ermitteln. Eine CT-Angiographie (CT-A) zeichnet sich im Vergleich zu herkömmlichen CT-Untersuchungen durch eine hohe Ortsauflösung angepassten Scanparameter sowie einen bestmöglichen arteriellen Gefäßkontrast aus. Eine gute Ortsauflösung wird durch eine geringe Schichtkollimation und einen niedrigen Pitch-Faktor erreicht. Ein guter arterieller Gefäßkontrast kann mittels „Bolus-Tracking“-Verfahren erreicht werden. Bei diesem Verfahren wird der Aortenbogen des Patienten durch einen Niedrigdosis-Scan während der intravenösen Kontrastmittelinjektion überwacht. Nachdem das Kontrastmittel den Herz-/Lungenkreislauf durchlaufen hat, kommt es zu einer Kontrastierung des überwachten Aortenbogens. Wenn die Dichtewerte eine vorher definierte Schwelle übersteigen, beginnt der eigentliche CT-Scan genau in der arteriellen Phase. Aus den erhobenen Bilddaten kann der Stenosegrad aus dem durchströmten Lumen und dem Gefäßdurchmesser ermittelt werden. Außerdem ist es möglich den Aufbau des arteriosklerotischen Plaques zu analysieren. Zu diesem Zweck gibt es kommerziell erhältliche Software, welche den arteriosklerotischen Plaque semiautomatisch in fetthaltige, fibröse und verkalkte Plaqueanteile differenziert. Es wird vermutet, dass die so ermittelte Morphologie des Plaques Hinweise auf das Risiko einer Ulceration und Embolisation geben kann. Neben Ausmessung der Stenose in den üblichen multiplanaren Rekonstruktionen und der Plaqueanalyse lassen sich noch 3-dimensionale MIP („maximum intensity projection“) und „volume rendering“ Modelle erstellen. Diese ermöglichen eine plastische Darstellung des Gefäßverlaufes und der Stenose. Die Sensitivität zur Detektion von Karotisstenosen mittels CT-A wird in der Literatur mit 89 - 98,6%, die Spezifität mit 91 - 92,2% angegeben (Anderson et al. 2000; Moll, Flieger & Knüpfner 2000). Sowohl niedriggradige (< 30%) als auch höhergradige Stenosen (> 50%) sind zuverlässig nachzuweisen. Die Nachteile der CT-Angiographie sind die Strahlenbelastung und die Notwendigkeit von Kontrastmittel, welches allergische Reaktionen oder Nieren- und Schilddrüsenfunktionsstörungen nach sich ziehen kann. Die Vorteile der CT-Angiographien sind die breite Verfügbarkeit, häufig rund um die Uhr sowie eine mögliche Auswertung innerhalb weniger Minuten (Abb. 6, 7, 8).

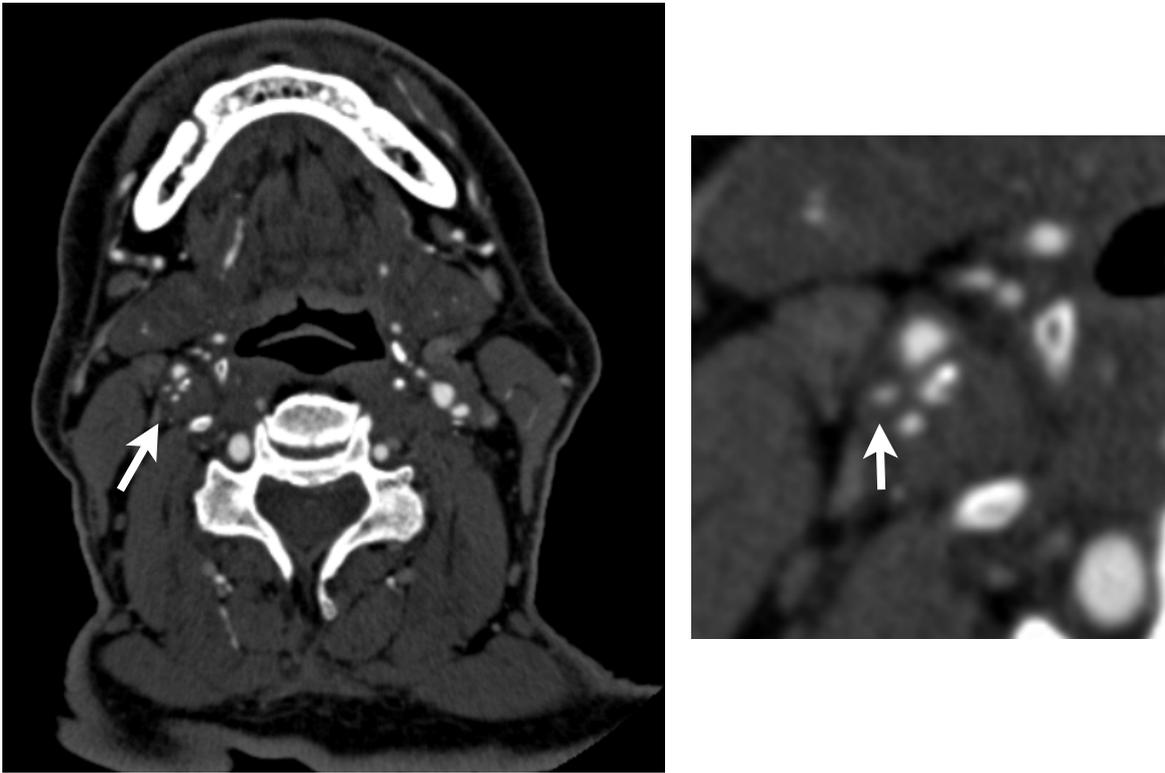


Abbildung 6. CT-Angiographie, axiale Schichtung. Es zeigt sich eine hochgradige Stenose der A. carotis interna rechts (Pfeil)

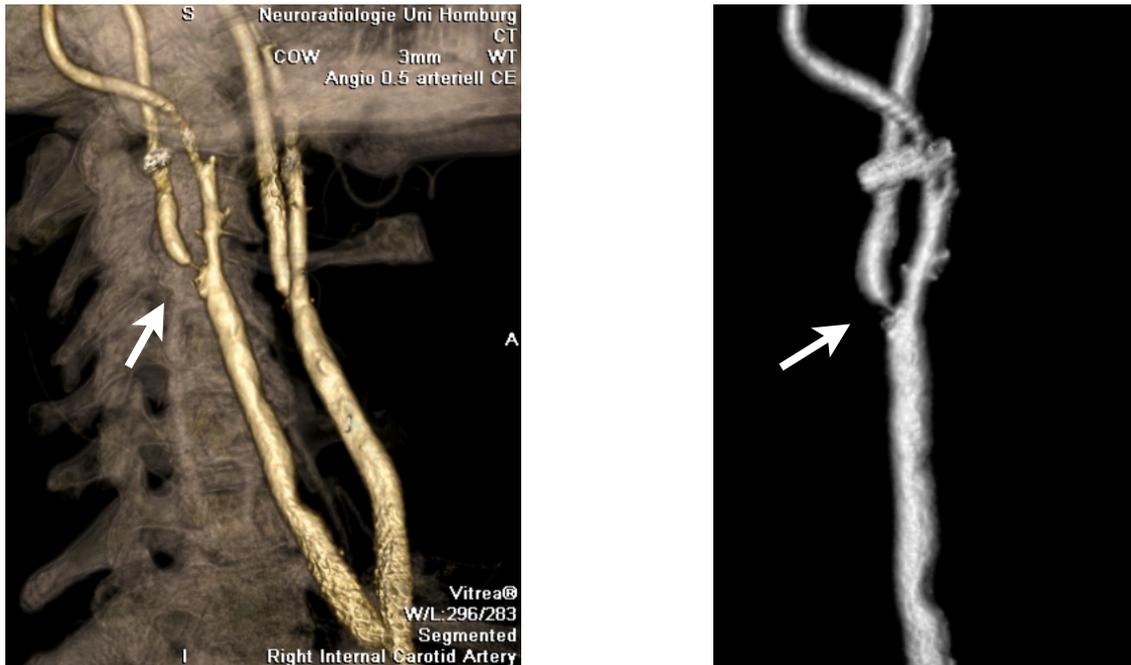


Abbildung 7 und 8. Die Befunde der CT-Angiographie lassen sich mittels volume rendering und MIP Rekonstruktionen dreidimensional darstellen (gleicher Patient wie in Abb. 6).

2.3.3 MR-Angiographie

Zur kernspintomographischen Beurteilung der hirnversorgenden Arterien liegen zum einen native (d.h. ohne Kontrastmittelgabe) und zum anderen kontrastmittelgestützte Untersuchungstechniken vor. Die native Sequenz der Wahl ist die „time of flight“ (TOF) Angiographie. Bei der TOF-Angiographie wird das stationäre Körpergewebe im Untersuchungsvolumen durch schnelle, rasch aufeinanderfolgende Hochfrequenzimpulse abgesättigt. Das von außen ins Untersuchungsvolumen einströmende Blut, welches durch die fehlende Sättigung eine höhere Magnetisierung aufweist, wird im Untersuchungsvolumen signalreich dargestellt. Je nach Planung der Untersuchung können gezielt Arterien oder Venen dargestellt werden. Der Signalreichtum von Gefäßen in einem 3D-Datensatz kann durch spezielle Bildbearbeitungssoftware direkt an der Konsole zu 3-dimensionalen Gefäßmodellen verarbeitet werden. Darüberhinaus können die zumeist axial geschichteten Quelldaten des Datensatzes begutachtet werden. (Abb.9, 10)

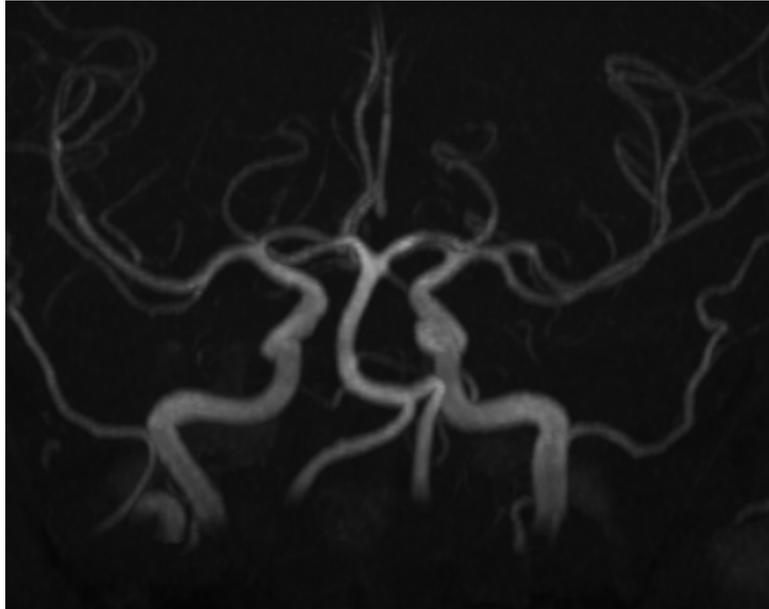


Abb. 9 (oben). TOF-Angiographie des Circulus willisii, Normalbefund.

Abb. 10 (unten). TOF-Angiographie der Halsgefäße. Mittelgradige ACI-Stenose rechts

Weiterhin eignen sich zur Beurteilung von Karotisstenosen hochauflösende T1- und T2-gewichtete Sequenzen, welche im Bereich der Stenose senkrecht zum Gefäßverlauf über den Plaque gelegt werden. Hierdurch lässt sich der Aufbau des Gefäßplaques analysieren.

Im Vergleich zu den beiden vorgenannten Methoden hat die kontrastmittelgestützte MR-Angiographie eine höhere Bedeutung im klinischen Alltag. Bei dieser Untersuchungstechnik wird zunächst ein natives Bild der Untersuchungsregion gemessen („Maske“). Anschließend wird im Rahmen eines sogenannten Test-Bolus eine geringe Dosis Kontrastmittel injiziert (ca. 2 ml) und durch sekundlich abgeleitete axiale Bilder der Zeitpunkt bis zum bestmöglichen arteriellen Kontrast gemessen. Im nächsten Untersuchungsschritt wird die komplette Dosis Kontrastmittel injiziert und nach der vorher berechneten Zeit in der arteriellen Phase ein erneuter Scan der Untersuchungsregion durchgeführt. Das Timing kann auf diese Weise manuell oder vom Scanner automatisch berechnet werden. Die Scanparameter der nativen Maske und der kontrastierten Sequenz sind hierbei genau identisch. Bei der Nachverarbeitung der Bilder wird die Maske von der kontrastierten Sequenz subtrahiert, sodass nur noch die kontrastierten Blutgefäße als Bildinformationen übrig bleiben. Diese Daten, ebenfalls ein dreidimensionaler Datensatz, in welchem die kontrastierten Blutgefäße als helles Bildsignal dargestellt werden, können ähnlich wie bei der TOF-Angiographie zu 3-dimensionalen Gefäßmodellen berechnet werden (Abb. 11).

Für die Sensitivität der MR-Angiographie bezüglich Stenosen der hirnversorgenden Arterien werden in der Literatur bis zu 97% angegeben, für die Spezifität 82% (Cosottini et al. 2003).

Die Vorteile der Kernspintomographie sind die Abwesenheit ionisierender Strahlung, wodurch diese Modalität problemlos mehrfach und auch bei jungen Patienten durchgeführt werden kann. Kontraindikationen sind beim Patienten implantierte Herzschrittmacher oder Defibrilatoren, nicht kernspintaugliche metallische Implantate oder in den Körper eingedrungene Metallsplitter in sensiblen Bereichen. Darüber hinaus ist bei vielen Patienten die Untersuchung aufgrund von klaustrophobischer Ängste nicht möglich. Das Kontrastmittel, welches auf Gadolinium basiert, birgt das Risiko von allergischen Reaktionen und die seltene Komplikation der nephrogenen systemischen Fibrose.



Abb. 11. Hochgradige Abgangsstenose der A. carotis interna (MIP-Rekonstruktion)

2.3.4 DSA

Die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) wird noch als der Goldstandard zur Beurteilung von Stenosen der hirnversorgenden Arterien angesehen. Wenn die zuvor genannten Verfahren in der Literatur bezüglich ihrer Aussagekraft überprüft werden, müssten sie sich an der DSA messen. Im Gegensatz zu den o.g. Techniken ist die DSA eine invasive Untersuchung. Hierzu wird nach steriler Hautdesinfektion eine A. femoralis nach Lokalanästhesie punktiert und zunächst ein ca. 20 cm langer Katheter (Schleuse) eingelegt. Das distale Ende dieser Schleuse liegt im Gefäßlumen der Femoralarterie. Das proximale Ende schaut etwa 2 cm über das Hautniveau. Diese Schleuse erfüllt eine Ventilfunktion, es kann kein Blut nach außen dringen, die diagnostischen Katheter können allerdings durch diese Schleuse problemlos ins Gefäßsystem eingebracht werden. Für diagnostische Angiographien sind Schleusen von 4 oder 5 French Durchmesser üblich (1 French entspricht 1/3 mm). Über die in der Femoralarterie verbleibende Schleuse wird ein diagnostischer Katheter mit Hilfe eines Führungsdrahtes über den Aortenbogen in das Zielgefäß vorgeschoben, z.B. eine A. carotis communis, und einige cm unterhalb der Karotisbifurkation belassen. Der Führungsdraht wird entfernt und anschließend wird unter fortlaufender Anfertigung von Röntgenaufnahmen der Zielregion Kontrastmittel über den diagnostischen Katheter injiziert. Bei Aufnahmen in Subtraktionstechnik werden bei jedem Untersuchungsgang zunächst ein oder mehrere native Bilder aquiriert, welche als Maske fungieren. Diese Maske wird anschließend von den kontrastierten Bildern subtrahiert, sodass im fertigen Bild nur die kontrastierten Blutgefäße erscheinen. Hierdurch werden Überlagerungen durch Körpergewebe, insbesondere Knochen, minimiert (Abb. 11). Es muss darauf geachtet werden, dass zur Darstellung der Stenose stets die Korrekte Projektion gewählt wird, sonst können Befunde unterschätzt werden. Die Vorteile der DSA im Vergleich zu den übrigen Methoden sind eine überlagerungsfreie Darstellung der Stenose mit hoher Ortsauflösung. Durch Untersuchung der übrigen hirnversorgenden Arterien kann der Grad der Kollateralisierung bestimmt werden. Des Weiteren ist es möglich mittels DSA Pseudookklusionen zu identifizieren, bei denen es zu einem extrem verlangsamten Blutfluss durch ein nahezu vollständig verschlossenes Gefäß kommt. Die anderen Untersuchungsmodalitäten zeigen hierbei zumeist einen Verschluss an. Die Nachteile der DSA sind die Invasivität der Untersuchung mit Komplikationen wie Leistenhämatome, Gefäßdissektionen oder Verursachung zerebraler oder peripherer

Embolien. Weitere Nachteile sind die ionisierende Strahlung und mögliche Kontrastmittelallergien und -nebenwirkungen.



Abb. 12. DSA, hochgradige Abgangsstenose der A. carotis interna links.

2.3.5 Bildgebung intrakranieller Stenosen.

Die vorher genannten Untersuchungsmodalitäten sind ebenfalls zur Bildgebung von intrakraniellen Stenosen geeignet. Als Goldstandard wird in der Literatur ebenfalls die DSA angesehen. Im Vergleich hierzu erreicht die CT-Angiographie eine Sensitivität von 97,1% und eine Spezifität von 99,5% zur Detektion von über 50%-igen Stenosen. Auch kernspintomographisch lassen sich intrakranielle Stenosen mittels TOF-Angiographie mit 70% Sensitivität und 99% Spezifität nachweisen (Bash et al. 2005).

2.4 Therapie der Stenosen hirnversorgender Arterien

2.4.1 Operative Behandlung von Stenosen

Das operative Verfahren zur Behandlung von Karotisstenosen ist die Karotisendarteriektomie. Hierbei wird in Vollnarkose die A. carotis frei präpariert und abgeklemmt. Nach einem Längsschnitt wird das Gefäß eröffnet und die arteriosklerotischen Wandveränderungen ausgeschält. Beim Wiedervernähen des Gefäßes wird evtl. ein sogenannter Patch (ein „Flicken“) aus Kunststoff oder aus einem körpereigenen Blutgefäß eingenäht.

Die möglichen Risiken der Operation belaufen sich bei symptomatischen Stenosen für periprozedurale Schlaganfälle und Tod auf bis zu 5,1% und bei asymptomatischen Stenosen 2,8% innerhalb von 30 Tagen (Bond, Rerkasem & Rothwell 2003). Weitere allgemeine Komplikationen betreffen kardiovaskuläre Ereignisse in bis zu 8,1% (z.B. Blutdruckschwankungen, Herzrhythmusstörungen), Myokardinfarkt in 1%, lokale Nachblutungen 3,3%.

Für die Operation der asymptomatischen Carotisstenose konnte ein geringer protektiver Effekt zur Primärprophylaxe des ischämischen Schlaganfalls nachgewiesen werden. Die absolute Risikoreduktion in Bezug auf Schlaganfall/Tod beträgt bis zu 5,9% im Zeitraum von 5 Jahren.

2.4.2 Katheterinterventionelle Behandlung von Stenosen

Die katheterinterventionelle Behandlung von Stenosen extrakranieller Arterien erfolgt zumeist bei wachem Patienten in Lokalanästhesie der Leiste. Wie bei einer DSA wird eine Femoralarterie punktiert und in selbiger Technik ein Führungskatheter eingebracht, welcher mittels eines Führungsdrahtes einige cm unterhalb der Stenose im Zielgefäß platziert wird. Anschließend wird die Stenose mit einem dünnen „Mikrodraht“ sondiert. Entlang des Mikrodrahtes wird der Stent in der Stenose platziert und freigesetzt. Hierdurch kommt es häufig bereits durch die stenteigenen Aufstellungskräfte zu einer teilweisen Aufdehnung der Engstelle. Allerdings erfolgt häufig in einem zweiten Schritt das Einführen eines Ballons

entlang desselben verbliebenen Mikrodrahtes, mit welchem die Stenose auf die physiologische Lumenweite aufgedehnt wird. Des Weiteren lassen sich mit derselben Methode Stenosen der A. vertebralis und auch der intrakranielle Stenosen behandeln. Letztere werden häufig in Vollnarkose mit Muskelrelaxation durchgeführt, um ein Stillliegen des Patienten zu gewährleisten. Die Komplikationsrate bezüglich Schlaganfall/Tod bei Karotisstenting wird in der Literatur in verschiedenen Studien unterschiedlich angegeben (siehe unten).

2.4.3 Vergleich der beiden Methoden

Die Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie empfehlen zur Behandlung von hochgradigen, symptomatischen Karotisstenosen eine operative Endarteriektomie. Auch für die operative Sanierung einer asymptomatischen Karotisstenose sehen die neurologischen Leitlinien einen primärprophylaktischen Effekt. Grundlage für diese Empfehlungen sind mehrere randomisierte Studien:

1. NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial): eine randomisierte Multicenterstudie, in die insgesamt 2.226 Patienten in Nordamerika und Kanada eingeschlossen worden sind. Eingeschlossen wurden Patienten mit Karotisstenose und ipsilateralem Schlaganfall oder TIA in den letzten 120 Tagen. Randomisiert wurde eine operative Karotisendarteriektomie gegen eine konservative Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern. Der primäre Endpunkt der Studie war Tod oder Schlaganfall auf der Seite der behandelten Stenose. In der Gruppe der Patienten, die operativ versorgt worden waren, zeigte sich eine signifikante Risikoreduktion. Insbesondere die Gruppe mit 70-99%-igen (d.h. hochgradigen) Stenosen zeigte den größten Benefit. Hier kam es zu einer absoluten Risikoreduktion (in Bezug auf Schlaganfall oder Tod) von 17% in 2 Jahren (Barnett 1991). Das perioperative Risiko von Schlaganfall oder Tod lag bei 5,8% innerhalb von 30 Tagen.

2. ECST (European Carotid Surgery Trial): hierbei handelt es sich um eine randomisierte Multicenterstudie, in die insgesamt 3.024 Patienten eingeschlossen worden waren. Das Ergebnis ähnelte dem der Nascet-Studie. Insbesondere bei symptomatischen Stenosen zwischen 70 und 99% kam es zu einer Risikoreduktion von 21,2% in 5 Jahren durch die operative Sanierung (Rothwell & Gutnikov 2003). Das perioperative Risiko lag bei 7,5% innerhalb von 30 Tagen.

3. Cavatas-Studie: hierbei handelt es sich um eine randomisierte Multicenterstudie, in welcher 504 Patienten zwischen 1992 und 1997 zur Behandlung einer symptomatischen oder asymptomatischen Karotisstenose einer Operation oder Angioplastie zugeführt wurden. Die perioperative Komplikationsrate war in dieser Studie sowohl im operativen (9,9%), als auch im interventionellen Arm (10,0%) relativ hoch. Im interventionellen Arm sind in nur 26% der Fälle Stents verwendet worden, in 74% wurde nur angioplastiert. Nach 3 Jahren Follow-up hatten in der Gruppe der Angioplastie-Patienten mehr Patienten einen Schlaganfall erlitten, jedoch waren die Ergebnisse nicht statistisch signifikant (Brown 2001).

4. Sapphire-Studie (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk- for En- darterectomy Trial): hierbei handelt es sich um eine Studie, in welcher insgesamt 334 Patienten mit Karotisstenose randomisiert einer Operation oder Intervention zugeführt wurden. Das Patientenkollektiv bestand jedoch im Gegensatz zu den vorangegangenen Studien aus Patienten mit hohem OP-Risiko, bei denen mindestens eine der folgenden Kriterien zutraf: Lebensalter über 80 Jahre, schwere kardiale Grunderkrankung, schwere pulmonale Grunderkrankung, kontralateraler Verschluss der A. carotis interna, hochgradige Restenose nach CEA, vorausgegangene Strahlentherapie des Halses, vorausgegangene radikale „neck dissection“. Behandelt wurden symptomatische Stenosen über 50% und asymptomatische Stenosen über 80%. Sowohl die perioperative Komplikationsrate, als auch die Langzeitergebnisse nach einem und nach drei Jahren zeigten keinen signifikanten Unterschied im Outcome. Die Nicht-Unterlegenheit des Karotisstentings gegenüber der Operation konnte somit erwiesen werden (Yadav et al. 2004; Gurm et al. 2008).

5. Space-Studie (Stent-protected Percutaneous Angioplasty of the Carotid vs. Endarterectomy Trial): in dieser Studie wurden in Deutschland, Österreich und der Schweiz in 37 Zentren Patienten mit einer mindestens 50%-igen symptomatischen Karotisstenose zu einer Operation oder Angioplastie randomisiert. Insgesamt wurden 1.183 Patienten ausgewertet. Die Studie wurde aufgrund zu geringer Patientenaquisition und finanziellen Problemen vorzeitig abgebrochen. Das Ziel, eine statistische nicht-Unterlegenheit für die Angioplastie nachzuweisen, gelang nicht. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsmethoden ließ sich jedoch ebenfalls nicht nachweisen (SPACE Collaborative Group et al. 2006)

6. EVA-3S-Studie: hierbei handelt es sich um eine französische Studie, in welche zwischen 2000 und 2005 insgesamt 527 Patienten eingeschlossen wurden und ebenfalls zwischen Operation und Angioplastie randomisiert wurden. Eingeschlossen wurden Patienten mit >60%igen symptomatischen Stenosen. Im Laufe der Studie wurde im Angioplastie-Arm die Verwendung eines Protektionssystems vorgeschrieben. Im Laufe der Studie zeigte sich eine signifikant geringere Schlaganfall-/Todesrate im CEA-Arm, weshalb sie vorzeitig abgebrochen wurde (Mas et al. 2006)

Die Ergebnisse dieser Studien, insbesondere der Nascet und der Ecst-Studien finden sich in den Empfehlungen der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie bezüglich der Behandlung von symptomatischen Carotisstenosen wieder. Durch die Nascet und Ecst-Studie liegen prospektive, randomisierte Studien vor, welche eine klare Indikation zur operativen Behandlung von symptomatischen Carotisstenosen gezeigt hat. Große prospektive, randomisierte Studien welche die Operation mit dem Stent vergleichen, bleiben abzuwarten (ACT I; Asymptomatic Carotid Trial)

Für jeden Patienten sollte individuell eine geeignete Therapieoption gefunden werden. Diese ist insbesondere von Begleiterkrankungen abhängig. Da eine Carotisendarterektomie zumeist in Vollnarkose durchgeführt wird, kommt es bei Patienten mit einem erhöhten OP-Risiko aufgrund einer schweren Herz- oder Lungenerkrankung zu einer erhöhten Schlaganfalltodesrate. Des Weiteren muss generell die hausinterne Komplikationsrate des Gefäßchirurgen und Neuroradiologen in Betracht gezogen werden.

2.5 Thrombozytenfunktionshemmung

2.5.1. Medikamentöse Thrombozytenfunktionshemmung

Der Nutzen von medikamentöser Thrombozytenfunktionshemmung beim Stenting der Koronararterien ist seit Jahren hinreichend bekannt (Schühlen, Blasini & Hadamitzky 1996). 2005 zeigte Mc Kevitt einen signifikanten protektiven Effekt von Thrombozytenfunktionshemmern beim Carotisstenting. In dieser Studie wurden Patienten mit Indikation zum Carotisstent in zwei Gruppen randomisiert. In einer wurde der Patient heparinisiert (PTT bis 1,5-2,5), in der anderen Gruppe wurde der Patient mit 25 mg ASS und 300 mg Clopidogrel vorbehandelt. Nach 50 randomisierten Patienten (von geplanten 120) musste die Studie aus ethischen Gründen abgebrochen werden, da in dem Heparinarm der Studie eine massiv erhöhte Rate an neurologischen Komplikationen auftraten (McKevitt, Randall & Cleveland 2005).

ASS (Acetylsalicylsäure) ist ein Hemmer der Cyclooxygenase (COX) I und II. Dieses Enzym wird u.a. in Thrombozyten zur Produktion von Thromboxan benötigt, welches schliesslich die Bindung an Fibrin stimuliert und so die Blutgerinnung ermöglicht. Durch ASS wird die COX in Thrombozyten irreversibel gehemmt.

Clopidogrel ist ein Prodrug, d.h. es muss erst durch Cytochrom-abhängige Verstoffwechselung in den wirksamen Metaboliten überführt werden. Dieser bindet an den P2Y₁₂-Rezeptor anstelle von ADP und blockiert so die Thrombozytenaktivierung über den Glykoprotein-IIb/IIIa-Weg.

Die doppelte Thrombozytenaggregationshemmung ist inzwischen Standard. In unserem Haus erfolgt, wenn möglich, bereits 3 Tage vor der Intervention die Vorbehandlung mit 100 mg ASS täglich sowie 75 mg Clopidogrel täglich. Dieses Regime wurde ebenfalls in der SPACE-Studie praktiziert. Falls die 3-tägige Vorbehandlung aufgrund einer dringlichen Therapieindikation nicht möglich sein sollte, erfolgt mindestens 6-12 Stunden vor der Intervention die Gabe einer Loading-Dose von 300 mg Clopidogrel.

2.5.2. Klinische Aspekte von clopidogrel non-respondern

Der Grad der Thrombozytenfunktionshemmung durch Clopidogrel ist von Patient zu Patient unterschiedlich. Es gibt Patienten, bei denen trotz Gabe von Clopidogrel eine relevante Aggregation von Thrombozyten festzustellen ist. Die Ursache hierfür liegt in der notwendigen Metabolisierung von Clopidogrel. Das Präparat ist ein Prodrug und muss erst über Cytochrom-P450 in den wirksamen Metaboliten umgewandelt werden. Eine genetisch bedingte eingeschränkte Funktion der enzymatischen Aktivität führt zu einer verminderten Wirkung des Metaboliten. Diese Einschränkung ist bei etwa 30% der Bevölkerung zu beobachten (Mega et al. 2009b).

Diese Patienten werden als „Clopidogrel non responder“ bezeichnet. Allerdings ist die genaue Definition dieses Begriffes in der Literatur inkonsistent.

Analog zum bekannten protektiven Effekt von Clopidogrel bei kardialen und neurovaskulären Interventionen hat sich gezeigt, dass Clopidogrel non responder ein erhöhtes Risiko von Komplikationen nach PTA und Stenting der Koronar- und Carotisarterien haben. Shlomi et al fanden 2004 einen Zusammenhang zwischen geringem Ansprechen auf Clopidogrel und einem erhöhtem Risiko von kardiovaskulären Ereignissen innerhalb von 6 Monaten nach Koronarangioplastie. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam Sibbing (Sibbing et al. 2009). In seiner Studie zeigte sich ein signifikant erhöhtes Risiko einer akuten Stentthrombose nach

Koronarangioplastie und Stentimplantation für Patienten mit vermindertem Ansprechen auf Clopidogrel. Einen ersten möglichen Zusammenhang zwischen dem Ansprechen auf Clopidogrel und Komplikationen bei neurovaskulären Interventionen zeigten Müller-Schunk et al 2008. In dieser Studie wurden 50 Patienten mittels Angioplastie und Stenting der hirnversorgenden Arterien behandelt. Bei 5 Patienten kam es periinterventionell zu adverse events in Form von akuten Stentthrombosen oder ischämischen Ereignissen. Diese 5 Patienten zeigten ein vermindertes Ansprechen auf Clopidogrel.

2.6. Erfassung von zerebralen Mikroembolien durch diffusionsgewichtete Bildgebung

Die kernspintomographische Detektion cerebraler Mikroembolien hat sich als Parameter für die Sicherheit neurovaskulärer Interventionen etabliert (Lövsblad et al. 2000). Mittels diffusionsgewichteter („DWI“-) Sequenzen ist es möglich, kleinste Hirnischämien nachzuweisen, welche periinterventionell durch klinisch stumme Mikroembolien auftreten. Da solche Mikroembolien bei Interventionen häufiger auftreten als klinisch manifeste Schlaganfälle sind sie als Sicherheitsmaßstab sensitiver. Klinisch manifeste Schlaganfälle stellen nur die Spitze des Eisberges dar.

2.7. Ziele und Fragestellung der Arbeit

Ziel der Studie war es herauszufinden, wie hoch der Anteil an Clopidogrel non-respondern unter den Patienten der Neuroradiologie ist und ob diese mehr periinterventionelle Mikroembolien erleiden als Patienten mit ausreichender Plättchenhemmung.

Müller-Schunk et al fanden in ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen Clopidogrel non-response und klinisch manifesten Ereignissen („adverse events“) beim Stenting der supraaortalen Arterien. Es stellte sich die Frage, ob dieser Trend zu einer höheren Komplikationsrate bei non-respondern auch auf der Ebene der klinisch stummen Mikroembolien (=DWI-Läsionen) zu sehen ist.

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Von August 2008 bis Juni 2009 wurden 76 Patienten prospektiv eingeschlossen, welche eine PTA und/oder ein Stenting einer supraaortalen Arterie erhalten haben. Die Thrombozytenfunktion wurde mit dem Multiplate®-Gerät (Dynabyte) getestet. Bei 44 Patienten wurde vor und innerhalb von 48h nach der Intervention eine cranielle Kernspintomographie zur Detektion von DWI-Läsionen durchgeführt. Die primäre Zielgrösse der Studie war die Anzahl neu aufgetretener DWI-Läsionen, die sekundäre Zielgrösse war der klinisch-neurologische Status bei Entlassung aus dem Krankenhaus.



Abb. 13. „Multiplate“®-Gerät.

3.2 Interventionelle Behandlung der Stenosen

Von den 76 Patienten handelte es sich bei 59 (=78%) um symptomatische und bei 17 (=22%) um asymptomatische Stenosen. Bei den meisten Patienten wurde die A. carotis interna abgangsnah gestentet. Bei 7 Patienten wurden intrakranielle Stenosen behandelt (Tabelle 1).

Insgesamt	76
Symptomatisch	59 (=78%)
Schlaganfall	43 (=57%)
TIA	16 (=21%)
Asymptomatisch	17 (=22%)
Gefäße:	
A. carotis interna	
Stent extrakraniell	57
Stent intrakraniell	1
PTA extrakraniell	3
A. vertebralis	
Stent extrakraniell	7
Stent intrakraniell	2
PTA intrakraniell	1
A. basilaris Stent	1
A. subclavia Stent	2
A. cerebri media PTA	2

Tabelle 1. Unterteilung der Interventionen nach Symptomatik und Lokalisation.

Alle Patienten bis auf drei erhielten 100 mg ASS und 75 mg Clopidogrel täglich, beginnend 3 Tage vor der Intervention. Bei drei Patienten wurde aufgrund der dringlichen Behandlungsindikation eine Schnellaufsättigung mit 300 mg Clopidogrel am Tag der Intervention durchgeführt. Die extrakraniellen Stenosen wurden ohne Narkose unter Lokalanästhesie behandelt, die intrakraniellen Stenosen unter Vollnarkose. Die Interventionen wurden von drei erfahrenen Fachärzten für diagnostische und interventionelle Radiologie durchgeführt.

Typischer Ablauf:

Nach Hautdesinfektion und sterilem Abdecken wird eine A. femoralis superficialis unter Lokalanästhesie punktiert und in Seldinger-Technik eine Schleuse eingeführt. Über diese Schleuse wird zunächst die Blutprobe zur Thrombozytenfunktionstestung entnommen. Danach wird diese Schleuse mit der Spitze im Zielgefäß, unmittelbar unterhalb der Stenose platziert. Mittels eines Mikrodrahtes wird die Stenose sondiert und über den Draht ein Stent vorgeschoben und freigesetzt. Anschliessend erfolgt die Nachdilatation mit einem Ballon. Nach der Abschlusskontrolle, d.h. der Anfertigung von Aufnahmen in DSA-Technik von behandelten Bereich sowie der intrakraniellen Strombahn, werden die Kathetermaterialien entfernt und die Punktionsstelle entweder mit einem Druckverband oder einem Verschlusssystem („AngioSeal“) verschlossen.

Nach der Intervention verblieb der Patient für 24 Stunden auf einer neurologischen Überwachungsstation, auf der etwaige neuaufgetretene neurologische Defizite erfasst wurden.

3.3 Testung der Thrombozytenfunktion

Die Blutprobe, welche aus der arteriellen Schleuse entnommen wurde, wurde in Blutröhrchen mit Hirudin-Zusatz gefüllt. Innerhalb von 3 Stunden nach der Intervention wurde die Blutprobe mittels eines Multiplate®-Gerätes (Dynabyte) analysiert.

Multiplate

Das Multiplate-Gerät ist ein „Point-of-Care“ Gerät der Firma Dynabyte aus München (Abb. 12). Es wird zur Thrombozytenfunktionstestung verwendet. Hierzu werden 300 µl Blut in eine Testkammer pipettiert. Diese Kammer beinhaltet 2 Elektroden, zwischen welchen permanent der elektrische Widerstand gemessen wird. Sobald die in der Blutprobe befindlichen Thrombozyten aggregieren, erhöht sich der gemessene Widerstand. Der Widerstand wird auf einem Graphen gegenüber der Zeit aufgetragen. Die Fläche unter dem Graphen bildet die Einheit (U) der Aggregation.

Dieses Gerät wurde auch bei früheren Studien zur Clopidogrel non-response verwendet (Müller-Schunk et al. 2008; Sibbing et al. 2009). Das Testverfahren zur Beurteilung der Clopidogrelwirkung ist die ADP-abhängige Aggregometrie. ADP ist in vivo der Agonist, welcher an dem von Clopidogrel blockierten Rezeptor die Aggregation der Thrombozyten initiieren würde.

Zur Bildung eines Referenzbereiches wurde die Thrombozytenfunktion von 102 gesunden Blutspendern untersucht, welche zu diesem Zeitpunkt keine plättchenwirksamen Medikamente einnahmen. Patienten, die trotz Einnahme von Clopidogrel im Referenzbereich der Blutspender lagen, wurden als non-responder definiert. Diese Referenzbereiche lagen für Männer bei 44-96 U und für Frauen bei 54-108 U.

3.4. MRT-Untersuchung

Am Tag vor und innerhalb von 48h nach der Intervention wurden bei 44 der 76 Patienten MR-tomographien durchgeführt. Die Untersuchung erfolgte an einem 1.5T Siemens Sonata Scanner. Die Sequenzen beinhalteten sogenannte diffusionsgewichtete (DWI-) Sequenzen. Mittels diffusionsgewichteter Sequenzen lässt sich die Diffusion von Wassermolekülen in den drei Raumebenen messen. Kommt es durch Zellschwellung, z.B. aufgrund von Ischämie, zu einer Verkleinerung des Extrazellularraumes, werden die Wassermoleküle in ihrer Diffusion behindert. Dies lässt sich bildmorphologisch als Signaländerung nachweisen. Diffusionsgewichtete Sequenzen gehören zum Standard in der Bildgebung beim ischämischen Schlaganfall. Das Sequenzprotokoll umfasst folgende Werte: TR 3800ms, TE 120ms, b-Wert 1.000 s/mm².

Zur Auswertung wurden neu aufgetretene DWI-Läsionen von einem Neuroradiologen gezählt, welcher nicht mit dem klinischen Outcome des Patienten vertraut war.

3.5. Erfassung des klinischen Outcomes

Nach der Intervention und vor der Entlassung wurde der Patient von einem Neurologen auf neu aufgetretene neurologische Ausfälle hin untersucht.

3.6. Statistische Analyse

Das Ereignis „neu aufgetretene DWI-Läsion“ ja/nein wurde gegenüber dem absoluten Wert der Plättchenaggregation aus der Multiplate Analyse (U) aufgetragen und mittels SPSS auf einen statistischen Zusammenhang hin untersucht.

4. Ergebnisse

4.1. Ergebnisse der Thrombozytenfunktionstests

Die Werte der ADP-induzierten Aggregometrie reichen von 3 - 88 U (Abb. 13). Mittelwert 34 U, Standardabweichung 20,38. Von den 76 eingeschlossenen Patienten lagen die Werte von 19 (25%) im Referenzbereich, welche folglich als non-responder definiert wurden (Abb. 14).

Von den 44 Patienten, bei denen eine kernspintomographie durchgeführt wurde, wurden 12 (27%) als non-responder definiert.

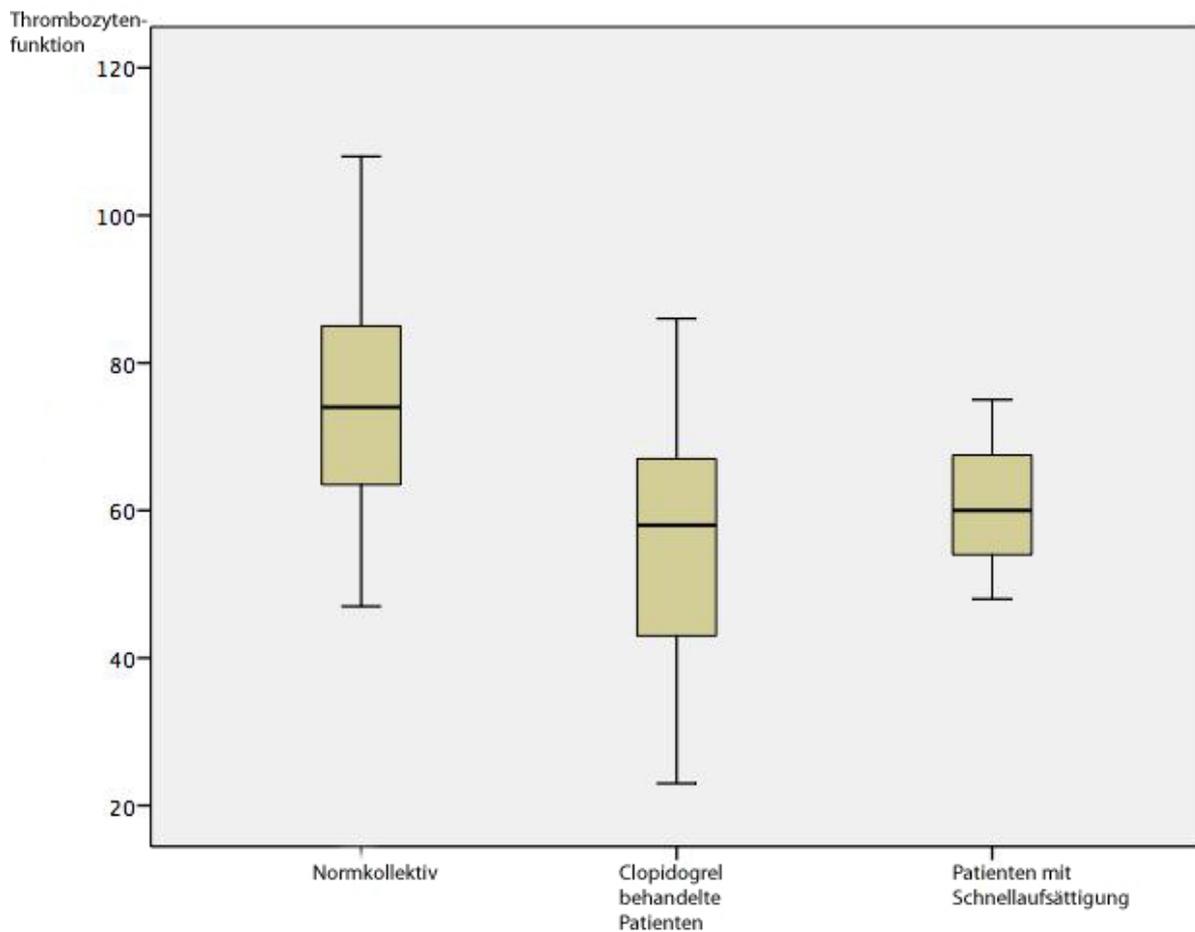


Abb. 14. Werte der Thrombozytenfunktion in „U“ für Probanden und Patienten.

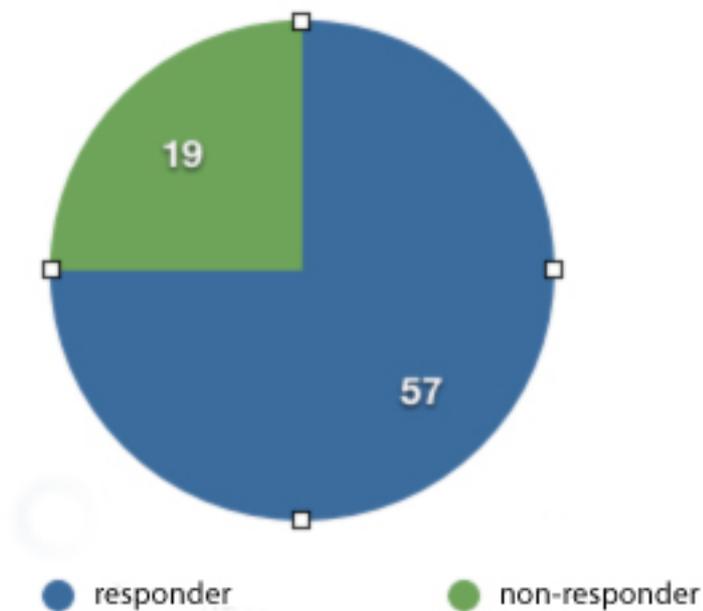


Abb. 14. Verhältnis von respondern zu non-respondern.

4.2. Ergebnisse der MRT Untersuchungen

Von den 44 Patienten, welche vor und nach den Interventionen eine MR-tomographie hatten, zeigten 16 (36%) neu aufgetretene DWI-Läsionen. Hierbei handelte es sich in 13 Fällen um klinisch stumme Läsionen, in 2 Fällen um einen periproceduralen Schlaganfall und in einem Fall um ein Reperfusionstrauma. Die ADP-Werte dieser Fälle lagen bei 18, 24 und 65 U, d.h. einer der beiden Patienten, die einen Schlaganfall erlitten haben war ein non-responder. Sowohl der zweite Patient, welcher einen Schlaganfall erlitten hat als auch der Patient mit dem Reperfusionstrauma hatten eine ausreichende Plättchenhemmung. Von den 13 non-respondern, welche eine MRT-Untersuchung hatten, zeigten 4 (31%) neue DWI-Läsionen. Von den 31 Patienten mit ausreichender Plättchenhemmung hatten 12 (39%) neuauftretene DWI-Läsionen.

4.3. Klinisches Outcome

Von den 76 eingeschlossenen Patienten kam es in drei Fällen zu wichtigen klinischen Ereignissen. 2 Patienten erlitten eine periprocedurale Ischämie und bei einer Patientin kam es zu einem Reperfusionstrauma.

Patient 1

Patient 1 ist ein männlicher Patient, geb. 1929 (79 J. zum Zeitpunkt der Intervention). Bei ihm wurde eine ca. 70%ige, symptomatische ACI-Stenose links behandelt. Zuvor erfolgte eine regelrechte 3 tägige Vorbehandlung mit ASS 100 und Clopidogrel 75 mg. Während der Intervention kam es zu einer Zunahme der vorbestehenden Hemiparese rechts. In der intrakraniellen Kontrollserie liessen sich keine Gefäßverschlüsse darstellen. In der im Anschluss durchgeführten Kernspintomographie zeigten sich im Vergleich zur Voruntersuchung neu aufgetretene Infarkte im linksseitigen Medialstromgebiet. Das nach der Stentimplantation vorliegende Ergebnis des Thrombozytenfunktionstest identifizierte den Patienten als Clopidogrel non-responder.

Patient 2

Bei dem Patienten (männlich, 85 Jahre alt) wurde am 19.01.2009 eine symptomatische ACI-Stenose rechts behandelt. Zuvor regelrechte Vorbehandlung mit ASS und Clopidogrel. Während der Intervention erlitt der Patient einen Krampfanfall mit anschliessender Desorientierung. In der im Anschluss durchgeführten Kernspintomographie zeigte sich ein neu aufgetretener Infarkt im Medialstromgebiet rechts. Die Symptomatik bildete sich vollständig zurück. Im Thrombozytenfunktionstest zeigte sich eine regelrechte Hemmung der Aggregation.

Patient 3

Bei der Patientin (78 Jahre) wurde eine symptomatische ACI-Stenose rechts behandelt. Regelrechte Vorbehandlung mit ASS und Clopidogrel. Die Patientin war bereits vor der Übernahme leicht desorientiert, somit fiel die während der Intervention neu aufgetretene Hemiplegie erst beim Umlagern der Patientin auf. Die im Anschluss durchgeführte

Kernspintomographie zeigte ein deutliches Reperfusionstrauma der rechten Hemisphäre. Der Thrombozytenfunktionstest ergab eine regelrechte Hemmung der Thrombozytenfunktion.

Zusammenfassend erlitten 3 Patienten klinisch fassbare „adverse events“. Zwei der Patienten zeigten eine ausreichende Plättchenhemmung, ein Patient wurde als Clopidogrel non-responder identifiziert. Ein statistischer Zusammenhang zwischen klinischem Ergebnis und Plättchenhemmung lässt sich hieraus nicht ableiten.

4.4. Statistische Analyse in Bezug auf DWI-Läsionen

Die Ergebnisse der Thrombozytenfunktionstests, welche in der Einheit „u“ angegeben werden, wurden mit der Anzahl der neu aufgetretenen DWI-Läsionen korreliert und mit einem Mann-Whitney-Test auf einen statistischen Zusammenhang hin analysiert. Hier ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang.

Desweiteren wurde eine 2 x 2 Tabelle, in welcher der Status der Thrombozytenfunktion gegenüber dem Ereignis „neue DWI-Läsion: ja/nein“ aufgetragen wurde, mittels Chi-Quadrat-Test analysiert. Hier ergab sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Zusammenhang.

4.5 Ergebnis

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Grad der Clopidogrel abhängigen Plättchenhemmung und den neu aufgetretenen DWI-Läsionen. Von den 16 Patienten mit neu aufgetretenen DWI-Läsionen zeigten 3 Patienten eine klinische Symptomatik, was für eine statistische Auswertung eine zu geringe Anzahl ist.

5. Diskussion

Mithilfe sogenannter Point-of-Care Geräte wie dem Multiplate ist es schnell und zuverlässig möglich, den Status der Thrombozytenaggregation zu überprüfen. Clopidogrel non-responder lassen sich so noch vor der Intervention identifizieren und somit mögliche Komplikationen zu vermeiden.

Die Wirksamkeit von Clopidogrel ist genetisch bedingt. Das Cytochrom CYP2C19 ist ein für die Verstoffwechslung von Clopidogrel entscheidendes Enzym. Bei Personen mit einem inaktiven Allel für dieses Enzym, was ca. ein Drittel der Bevölkerung betrifft, liegen die Plasmaspiegel bei weniger als 30% für den aktiven Metaboliten. Aus diesem Grund zeigen eben diese Patienten ein um 53% erhöhtes Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall im TRITON-TIMI 38 Trial (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction) (Mega et al. 2009).

Studien, welche den Zusammenhang zwischen Komplikationen bei kardiovaskulären und supraaortalen Interventionen und der Clopidogrelverstoffwechslung untersucht haben, haben einen signifikanten oder zumindest deutlichen Zusammenhang erkannt (Gurbel et al. 2005; Wenaweser et al. 2005; Müller-Schunk et al. 2008; Patti et al. 2008; Price et al. 2008; Sibbing et al. 2009; Mega et al. 2009b).

Die meisten dieser Studien betreffen kardiovaskuläre Interventionen. Aufgrund der unterschiedlichen Stent-typen, Gefäßdurchmesser und Flusseigenschaften sollten diese Ergebnisse nicht einfach auf supraaortale Interventionen übertragen werden. Eine beispielsweise bei Koronarinterventionen häufige Komplikation, die akute Stentthrombose, ist bei supraaortalen Interventionen selten.

Müller-Schunk et al. waren die ersten, welche den Zusammenhang zwischen Clopidogrelverstoffwechslung und periprozeduralen Komplikationen untersuchten. Sie fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen Clopidogrel non-response und dem klinischen Outcome.

Bei supraaortalen Interventionen sollte das Hauptaugenmerk auf periprozeduralen Schlaganfällen und den häufiger auftretenden DWI Läsionen liegen, letztere sind zumeist

klinisch asymptomatisch. Diese DWI Läsionen sind ein hochsensitiver Marker für mikroembolische Ereignisse.

Ein Zusammenhang zwischen Clopidogrel non-response und periinterventionellen Mikroembolien, welche durch DWI-Läsionen nachweisbar sind, konnte in der vorliegenden Studie nicht nachgewiesen werden. Hierbei handelte es sich im Wesentlichen um Interventionen der extrakraniellen hirnversorgenden Gefäße. Die unterschiedlichen Gefäßkaliber und Flussverhältnisse können eine mögliche Erklärung zu den differenten Ergebnissen der kardiologischen Interventionen darstellen. Wenn bei Patienten mit Clopidogrel non-response Interventionen durchgeführt werden, ohne das eine erhöhte Komplikationsrate vorliegt, muss der Sinn des präinterventionellen point-of-care Screenings in Frage gestellt werden.

Es bleibt die Frage, ob die Thrombozytenaggregation bei Interventionen der intrakraniellen Arterien eine größere Rolle spielt. In Anbetracht der eindeutigen Ergebnisse bei Koronarinterventionen sollte dies in zukünftigen Studien weiter untersucht werden.

Für Koronarinterventionen werden mehrere Alternativen für Patienten mit geringer Clopidogrel Verstoffwechslung diskutiert. So kann beispielsweise die Loading Dose von 300 mg auf 600 mg erhöht werden, was zu einer verstärkten Plättchenhemmung führt (Neubauer et al. 2008). Eine weitere Möglichkeit sind die Verwendung von unterschiedlichen Präparaten, wie Prasugrel oder Ticagrelor. Letzteres zeigte in der RESPOND Studie eine deutliche Wirkung bei Clopidogrel non-respondern (Gurbel et al. 2010)

Prasugrel ist wie Clopidogrel ein Prodrug und muß erst metabolisiert werden, um seine wirksame Form zu erreichen. Mega et al. testeten 2009 Prasugrel auf mögliche Einschränkungen in der Wirkung aufgrund von Genpolymorphismen, so wie es auch bei Clopidogrel der Fall ist. Aber für „Prasugrel non-responder“ gab es keinen Anhalt.

Gurbel et al. untersuchten die Wirkung von Ticagrelor. Ticagrelor wird ebenfalls oral verabreicht und ist direkt die wirksame Form des Präparats. Ein Verstoffwechslung wie bei Clopidogrel ist nicht notwendig. Es stellte sich heraus, das Ticagrelor sowohl bei Clopidogrel respondern als auch bei non-respondern eine ausreichende Hemmung der Thrombozytenfunktion bewirkt (Gurbel et al. 2010).

Die Verstoffwechslung von Clopidogrel war Gegenstand zahlreicher Studien. Die Definition von „non-response“ in der Literatur ist jedoch inkonsistent, was die Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Studien erschwert. Der Grad der Clopidogrel Verstoffwechslung in einer Patientenpopulation beschreibt eine Gauss'sche Normalverteilung. Daher schlägt De Miguel (De Miguel, Ibanez & Badimón 2008) vor die Stärke der Plättchenhemmung als Zahlenwert anzugeben, anstatt die Patienten in „non-responder Ja / Nein“- Gruppen einzuteilen. Im „Consensus and Future Directions on the Definition of High On-Treatment Platelet Reactivity to Adenosine Diphosphate“ schlägt Bonello (Bonello et al. 2010) vor, die Aggregationsfähigkeit der Thrombozyten als Grundlage der Risikobewertung zu nehmen. Er schlägt für verschiedene Thrombozytenfunktionstests Schwellenwerte vor, ab welchen die Komplikationsrate signifikant steigen soll.

Bei einer Untergruppe unserer Studienpopulation, bei der Karotisstenosen ohne Verwendung eines Protektionssystems implantiert wurden (n=35), zeigten sich bei 11 Patienten (31%) neu aufgetretene postinterventionelle DWI Läsionen. In der Literatur reicht der Anteil von neu aufgetretenen DWI Läsionen für diesen Eingriff von 22% - 67% (Kastrup et al. 2006; Rosenkranz, Fiehler & Niesen 2006; Grunwald, Papanagiotou & Roth 2009).

6. Literatur

Adams, HP, Bendixen, BH, Kappelle, LJ, Biller, J, Love, BB, Gordon, DL & Marsh, EE 1993, 'Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.'

Anderson, GB, Ashforth, R, Steinke, DE, Ferdinandy, R & Findlay, JM 2000, 'CT angiography for the detection and characterization of carotid artery bifurcation disease', *Stroke; a journal of cerebral circulation*, vol. 31, no. 9, pp. 2168–2174.

Barnett, HJM 1991, 'Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators', *The New England journal of medicine*, vol. 325, no. 7, pp. 445–453.

Bash, S, Villablanca, JP, Jahan, R, Duckwiler, G, Tillis, M, Kidwell, C, Saver, J & Sayre, J 2005, 'Intracranial vascular stenosis and occlusive disease: evaluation with CT angiography, MR angiography, and digital subtraction angiography', *AJNR American journal of neuroradiology*, vol. 26, no. 5, pp. 1012–1021.

Bastianello 1991, 'Hyperdense middle cerebral artery CT sign', *Neuroradiology*.

Bond, R, Rerkasem, K & Rothwell, PM 2003, 'Systematic review of the risks of carotid endarterectomy in relation to the clinical indication for and timing of surgery', *Stroke; a journal of cerebral circulation*, vol. 34, no. 9, pp. 2290–2301.

Bonello, L, Tantry, US, Marcucci, R, Blindt, R, Angiolillo, DJ, Becker, R, Bhatt, DL, Cattaneo, M, Collet, JP, Cuisset, T, Gachet, C, Montalescot, G, Jennings, LK, Kereiakes, D, Sibbing, D, Trenk, D, Van Werkum, JW, Paganelli, F, Price, MJ, Waksman, R & Gurbel, PA 2010, 'Consensus and Future Directions on the Definition of High On-Treatment Platelet Reactivity to Adenosine Diphosphate', *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 56, no. 12, pp. 919–933.

Brown, M 2001, 'Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial', *Lancet*, vol. 357, no. 9270, pp. 1729–1737.

Carpenter, JP, Lexa, FJ & Davis, JT 1996, 'Determination of duplex Doppler ultrasound criteria appropriate to the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial', *Stroke; a journal of cerebral circulation*, vol. 27, no. 4, pp. 695–699.

Chaturvedi, S, Adams, HP & Woolson, RF 1999, 'Circadian variation in ischemic stroke subtypes.', *Stroke; a journal of cerebral circulation*, vol. 30, no. 9, pp. 1792–1795.

Cosottini, M, Pingitore, A, Puglioli, M, Michelassi, MC, Lupi, G, Abbruzzese, A, Calabrese, R, Lombardi, M, Parenti, G & Bartolozzi, C 2003, 'Contrast-enhanced three-dimensional magnetic resonance angiography of atherosclerotic internal carotid stenosis as the noninvasive imaging modality in revascularization decision making', *Stroke; a journal of cerebral circulation*, vol. 34, no. 3, pp. 660–664.

De Miguel, A, Ibanez, B & Badimón, JJ 2008, 'Clinical implications of clopidogrel resistance', *Thrombosis and Haemostasis*, vol. 100, no. 2, pp. 196–203.

Faught, W, Mattos, M & van Bemmelen, P 1994, 'Color-flow duplex scanning of carotid arteries: new velocity criteria based on receiver... - Abstract - UK PubMed Central', *Journal of vascular surgery*

Grunwald, I, Papanagiotou, P & Roth, C 2009, 'Lesion load in unprotected carotid artery stenting', *Neuroradiology*.

Gurbel, PA, Bliden, KP, Butler, K, Antonino, MJ, Wei, C, Teng, R, Rasmussen, L, Storey, RF, Nielsen, T, Eikelboom, JW, Sabe-Affaki, G, Husted, S, Kereiakes, DJ, Henderson, D, Patel, DV & Tantry, US 2010, 'Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study', *Circulation*, vol. 121, no. 10, pp. 1188–1199.

Gurbel, PA, Bliden, KP, Samara, W, Yoho, JA, Hayes, K, Fissaha, MZ & Tantry, US 2005, 'Clopidogrel effect on platelet reactivity in patients with stent thrombosis: results of the CREST Study', *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 46, no. 10, pp. 1827–1832.

Gurm, HS, Yadav, JS, Fayad, P, Katzen, BT, Mishkel, GJ, Bajwa, TK, Ansel, G, Strickman, NE, Wang, H, Cohen, SA, Massaro, JM, Cutlip, DE & SAPHIRE Investigators 2008, 'Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients', *The New England journal of medicine*, vol. 358, no. 15, pp. 1572–1579.

Hacke, W, Donnan, G, Fieschi, C, Kaste, M, Kummer, von, R, Broderick, JP, Brott, T, Frankel, M, Grotta, JC, Haley, EC, Kwiatkowski, T, Levine, SR, Lewandowski, C, Lu, M, Lyden, P, Marler, JR, Patel, S, Tilley, BC, Albers, G, Bluhmki, E, Wilhelm, M, Hamilton, S, ATLANTIS Trials Investigators, ECASS Trials Investigators & NINDS rt-PA Study Group Investigators 2004, 'Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials', *Lancet*, vol. 363, no. 9411, pp. 768–774.

Jahromi, AS, Cinà, CS, Liu, Y & Clase, CM 2005, 'Sensitivity and specificity of color duplex ultrasound measurement in the estimation of internal carotid artery stenosis: A systematic review and meta-analysis', *Journal of Vascular Surgery*, vol. 41, no. 6, pp. 962–972.

Kastrup, A, Nagele, T, Groschel, K, Schmidt, F & Vogler, E 2006, 'Incidence of new brain lesions after carotid stenting with and without cerebral protection', *Stroke; a journal of cerebral circulation*.

Kolominsky-Rabas, PL, Weber, M, Gefeller, O, Neundoerfer, B & Heuschmann, PU 2001, 'Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study', *Stroke; a journal of cerebral circulation*, vol. 32, no. 12, pp. 2735–2740.

Lövblad, KO, Plüschke, W, Remonda, L, Gruber-Wiest, D, Do, DD, Barth, A, Kniemeyer, HW, Bassetti, C, Mattle, HP & Schroth, G 2000, 'Diffusion-weighted MRI for monitoring neurovascular interventions', *Neuroradiology*, vol. 42, no. 2, pp. 134–138.

Mas, J-L, Chatellier, G, Beyssen, B, Branchereau, A, Moulin, T, Becquemin, J-P, Larrue, V, Lièvre, M, Leys, D, Bonneville, J-F, Watelet, J, Pruvo, J-P, Albucher, J-F, Viguier, A, Piquet, P, Garnier, P, Viader, F, Touzé, E, Giroud, M, Hosseini, H, Pillet, J-C, Favrole, P, Neau, J-P, Ducrocq, X & EVA-3S Investigators 2006, 'Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis', *The New England journal of medicine*, vol. 355, no. 16, pp. 1660–1671.

McKevitt, F, Randall, M & Cleveland, T 2005, 'The benefits of combined anti-platelet treatment in carotid artery stenting', *European journal of Vascular and Endovascular surgery*

Mega, J, Close, S, Wiviott, S & Shen, L 2009a, 'Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel', *Circulation*.

Mega, JL, Close, SL, Wiviott, SD, Shen, L, Hockett, RD, Brandt, JT, Walker, JR, Antman, EM, Macias, W, Braunwald, E & Sabatine, MS 2009b, 'Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel', *The New England journal of medicine*, vol. 360, no. 4, pp. 354–362.

Moll, R, Flieger, M & Knüpffer, J 2000, 'Bildgebende Verfahren zur Beurteilung der Karotisbifurkation vor und nach Operation bzw. Intervention', *Clinical Neuroradiology*.

Moneta, GL, Edwards, JM, Papanicolaou, G, Hatsukami, T, Taylor, LM, Strandness, DE & Porter, JM 1995, 'Screening for asymptomatic internal carotid artery stenosis: duplex criteria for discriminating 60% to 99% stenosis', *Journal of vascular surgery : official publication, the Society for Vascular Surgery [and] International Society for Cardiovascular Surgery, North American Chapter*, vol. 21, no. 6, pp. 989–994.

Müller-Schunk, S, Linn, J, Peters, N, Spannagl, M, Deisenberg, M, Brückmann, H & Mayer, TE 2008, 'Monitoring of clopidogrel-related platelet inhibition: correlation of nonresponse with clinical outcome in supra-aortic stenting', *AJNR American journal of neuroradiology*, vol. 29, no. 4, pp. 786–791.

Neubauer, H, Lask, S, Engelhardt, A & Mügge, A 2008, 'How to optimise clopidogrel therapy? Reducing the low-response incidence by aggregometry-guided therapy modification', *Thrombosis and Haemostasis*, vol. 99, no. 2, pp. 357–362.

Patti, G, Nusca, A, Mangiacapra, F, Gatto, L, D'Ambrosio, A & Di Sciascio, G 2008, 'Point-of-care measurement of clopidogrel responsiveness predicts clinical outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention results of the ARMYDA-PRO (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty-Platelet Reactivity Predicts Outcome) study', *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 52, no. 14, pp. 1128–1133.

Price, MJ, Endemann, S, Gollapudi, RR, Valencia, R, Stinis, CT, Levisay, JP, Ernst, A, Sawhney, NS, Schatz, RA & Teirstein, PS 2008, 'Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation', *European heart journal*, vol. 29, no. 8, pp. 992–1000.

Rosenkranz, M, Fiehler, J & Niesen, W 2006, 'The amount of solid cerebral microemboli during carotid stenting does not relate to the frequency of silent ischemic lesions', *American Journal of Neuroradiology*

Roth, C, Papanagiotou, P, Behnke, S, Walter, S, Haass, A, Becker, C, Fassbender, K, Politi, M, Körner, H, Romann, M-S & Reith, W 2010, 'Stent-assisted mechanical recanalization for treatment of acute intracerebral artery occlusions', *Stroke; a journal of cerebral circulation*, vol. 41, no. 11, pp. 2559–2567.

Rothwell, P & Gutnikov, S 2003, 'Reanalysis of the final results of the European Carotid Surgery Trial', *Stroke; a journal of cerebral circulation*.

Rothwell, PM, Coull, AJ, Giles, MF, Howard, SC, Silver, LE, Bull, LM, Gutnikov, SA, Edwards, P, Mant, D, Sackley, CM, Farmer, A, Sandercock, PAG, Dennis, MS, Warlow, CP, Bamford, JM, Anslow, P & Oxford Vascular Study 2004, 'Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study)', *Lancet*, vol. 363, no. 9425, pp. 1925–1933.

Schühlen, H, Blasini, R & Hadamitzky, M 1996, 'A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents', *New England Journal of medicine*

Sibbing, D, Braun, S, Morath, T, Mehilli, J, Vogt, W, Schömig, A, Kastrati, A & Beckerath, NV 2009, 'Platelet Reactivity After Clopidogrel Treatment Assessed With Point-of-Care Analysis and Early Drug-Eluting Stent Thrombosis', *JAC*, vol. 53, no. 10, pp. 849–856.

SPACE Collaborative Group, Ringleb, PA, Allenberg, J, Brückmann, H, Eckstein, H-H, Fraedrich, G, Hartmann, M, Hennerici, M, Jansen, O, Klein, G, Kunze, A, Marx, P, Niederkorn, K, Schmiedt, W, Solymosi, L, Stingele, R, Zeumer, H & Hacke, W 2006, '30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial', *Lancet*, vol. 368, no. 9543, pp. 1239–1247.

Van Everdingen, K, Van Der Grond, J & Kappelle, L 1998, 'Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in acute stroke', *Stroke; a journal of cerebral circulation*.

Wenaweser, P, Dörffler-Melly, J, Imboden, K, Windecker, S, Togni, M, Meier, B, Haerberli, A & Hess, OM 2005, 'Stent thrombosis is associated with an impaired response to antiplatelet therapy', *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 45, no. 11, pp. 1748–1752.

Yadav, JS, Wholey, MH, Kuntz, RE, Fayad, P, Katzen, BT, Mishkel, GJ, Bajwa, TK, Whitlow, P, Strickman, NE, Jaff, MR, Popma, JJ, Snead, DB, Cutlip, DE, Firth, BG, Ouriel, K & Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators 2004, 'Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients', *The New England journal of medicine*, vol. 351, no. 15, pp. 1493–1501.

7. Publikation

Teile der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in „*Do Clopidogrel Nonresponders Have an Increased Risk of Adverse Events during Supra-Aortal Angioplasty and Stenting?*“, Koerner, Derveaux et al., *Stroke Research and Treatment*, 2012

8. Lebenslauf

BERUFSERFAHRUNG

01.02.2008 - heute Arzt in der Klinik für diagnostische und interventionelle
Neuroradiologie, Universitätsklinikum Homburg

BILDUNG

10/2001 - 12/2007 Medizinstudium an der Universitätsklinik Homburg, erfolgreicher
Abschluss mit der 2. Ärztlichen Prüfung, Examensnote „1,5“

Praktisches Jahr: Klinik für Innere Medizin I - Onkologie, Hämatologie, Klinische
Immunologie und Rheumatologie

Klinik für Innere Medizin V - Pneumologie, Allergologie,
Beatmungs- und Umweltmedizin,

Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie

Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie

Famulaturen: Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde,

Klinik für interventionelle und diagnostische Neuroradiologie,
Universitätsklinikum Homburg

Praxis für Innere Medizin, Nephrologie und Dialyse Dr. Schürfeld,
Möller, Franke, 66740 Saarlouis

Abt. für Anästhesie und Intensivmedizin, St. Elisabeth-Klinik
Saarlouis

1992 - 2001 Max-Planck-Gymnasium Saarlouis

2001 Erlangung der allgemeinen Hochschulreife, Note 1,8

1988-1992 Besuch der Grundschule Kerlingen

SONSTIGE TÄTIGKEITEN

Verpflichtung im Katastrophenschutz 2001-2007 bei der Freiwilligen Feuerwehr

9. Danksagung

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Wolfgang Reith danke ich für die Überlassung des Themas.

Meinen Kollegen Panagiotis Papanagiotou, Christian Roth und Maria Alexandrou danke ich für die stetige und tatkräftige Unterstützung bei den Blutentnahmen und MRT-Untersuchungen.

Meinem Kollegen Christian Derveaux danke ich für die prompte und flexible Durchführung der Thrombozytenfunktionstests.

Herrn PD Dr. Stefan Gräber danke ich für die Einführung in das SPSS-Programm und die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Meinen Eltern Wolfgang und Gertrud Körner danke ich für ihre großartige Unterstützung in jeder Hinsicht während meines gesamten Studiums.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Frau Rebecca Körner für all ihre Liebe, Kraft und Unterstützung nicht nur beim Schreiben dieser Arbeit, sondern während des gesamten Studiums und in allen Lebenslagen.