

Aus dem Fachbereich Medizin

Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,

Standort Marburg

In Zusammenarbeit mit St. Bonifatius-Hospital

Akademisches Lehrkrankenhaus der Medizinischen Hochschule Hannover

Fachbereich Geriatrie

(Ärztlicher Direktor Prof. Dr. Dr. Gerald Kolb)

**Erfassung von Acetylsalicylsäure Non-Responder mittels
Platelet Function Analyser (PFA-100) und Risikofaktoren
nach ischämischem Insult bei geriatrischen Patienten**

Inaugural- Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der

Phillips-Universität

Marburg

vorgelegt von

Matylda Nosul (geb. Graszewicz)

aus Wrocław (Breslau), Polen

Marburg 2013

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

am 24.07.2013

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Dekan: Prof. Dr. Matthias Rothmund

Referent: Prof. Dr. Dr. Gerald Kolb

Korreferent: Prof. Dr. Bettina Kemkes-Matthes

Abkürzungsverzeichnis

ASS	Acetylsalicylsäure
mg	Milligramm
COX-1	Cyclooxygenase 1
COX-2	Cyclooxygenase 2
PFA-100	Platelet Function Analyser
RPFA	Rapid Platelet Funktion Analyser
TXB2	Thromboxan B2
LDL-Cholesterin	Low Density Lipoprotein Cholesterin
HDL-Cholesterin	High Density Lipoprotein Cholesterin
INR	International Normalized Ratio
pTT	partielle Thromboplastinzeit
ml	Milliliter
µm	Mikrometer
NaCl	Natriumchlorid
ADP	Adenosinphosphat
sec.	Sekunden

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	6
1.1 Epidemiologie.....	6
1.2 Definition des Schlaganfalls.....	6
1.3 Sekundärprophylaxe eines ischämischen Insultes.....	7
1.4 Acetylsalicylsäure und Thrombozyten.....	9
1.5 Acetylsalicylsäure-Nonresponse.....	9
1.6 Risikofaktoren des ischämischen Insultes.....	12
1.6.1 Alter und Geschlecht.....	12
1.6.2 Arterielle Hypertonie.....	13
1.6.3 Hypercholesterinämie.....	13
1.6.4 Diabetes mellitus.....	13
2 Material und Methoden.....	14
2.1 Patienten.....	14
2.2 Blutentnahme und Pre-Analytik.....	15
2.3 Bestimmung der Thrombozytenaggregationshemmung und Blutungszeit per.....	
Verschlusszeitbestimmung mit dem Platelet Function Analyser (PFA 100™).....	16
2.4 PFA100™ Gerät.....	17
2.5 PFA 100™ Funktionsprinzip und Testablauf.....	17
2.6 PFA 100™ Referenzbereiche.....	19
3 Ergebnisse.....	20
3.1 Demographie.....	20
3.2 Medikation.....	20
3.3 Acetylsalicylsäure und Altersgruppen.....	21

3.4 Anzahl ischämischer Insulte.....	22
3.5 Acetylsalicylsäure und arterielle Hypertonie.....	23
3.6 Acetylsalicylsäure und Diabetes.....	23
3.7 Acetylsalicylsäure und Hyperlipidämie.....	24
3.8 Bestimmung der Thrombozytenaggregationshemmung und Blutungszeit per	
Verschlusszeitbestimmung mit dem Platelet Function Analyser (PFA 100™)	24
3.8.1 Alter, Geschlecht und Verschlusszeit.....	25
3.8.2 PFA-Verschlusszeiten in verschiedenen Altersgruppen.....	26
3.8.3 PFA-Verschlusszeiten und ischämische Insulte.....	27
3.8.4 Acetylsalicylsäure Responder.....	27
3.8.5 Responder und Geschlecht.....	28
3.8.6 Anzahl ischämischer Insulte und Responder.....	28
3.8.7 Responder und arterielle Hypertonie.....	29
3.8.8 Responder und Diabetes mellitus.....	30
3.8.9 Responder und Hyperlipidämie.....	30
3.8.10 Responder und Alter.....	31
4 Diskussion.....	34
5 Zusammenfassung.....	41
5.1 Deutsche Version.....	41
5.1.1 Hintergrund.....	41
5.1.2 Material und Methoden.....	42
5.1.3 Ergebnisse.....	42
5.1.4 Schlussfolgerung.....	43
5.2 Englische Version.....	44
5.2.1 Background.....	44
5.2.2 Material and Methods.....	45

5.2.3 Results.....	45
5.2.4 Conclusion.....	45
6 Literatur	47
7 Anhang.....	67
7.1 Lebenslauf.....	67
7.2 Danksagung.....	71
7.3 Ehrenwörtliche Erklärung.....	72

Einleitung:

1.1 Epidemiologie:

Nach Angaben des statistischen Bundesamtes aus dem Jahre 2010 steht der Schlaganfall (Synonyme: Apoplex, apoplektischer Insult, engl. stroke) an fünfter Stelle der Letalitätsursachen und zählt damit zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland. In der weltweiten Todesursachenstatistik, geführt von der Weltgesundheitsorganisation (WHO), ist der Schlaganfall sogar die zweithäufigste Todesursache (5,7 Millionen Menschen im Jahr).

Alle Angaben dieser Arbeit zur Inzidenz des Schlaganfalls in Deutschland sind aus den Bevölkerungsstudien und den Schlaganfallregistern entnommen: Erlanger Schlaganfallregister (Kolominsky-Rabas et. al, 1998), WHO-Monica Project (Heinemann et.al, 1998), EPIC-POTSDAM Study (Weikert et.al, 2007).

Nach alters- und geschlechtsspezifischen Inzidenzraten des Schlaganfalls des Erlanger Schlaganfallregisters (Stand 2008) beträgt die Inzidenz des erstmaligen Schlaganfalls in Deutschland 196 000 jährlich; das entspricht 4,1% der Bevölkerung. Ein Schlaganfallrezidiv erlitten ca. 19% der Bevölkerung (66 000 hospitalisierte Patienten). Die Inzidenzraten (altersstandardisiert) sind bei Männern höher als bei Frauen (Reeves et.al, 2008).

Mit dem wachsenden Durchschnittsalter wird auch die Schlaganfallprävalenz kontinuierlich steigen. Die demographische Entwicklung wird zu einer Zunahme der Schlaganfälle um ca. 2% pro Jahr führen (Erlanger Schlaganfallregister).

1.2 Definition des Schlaganfalls

Ein Schlaganfall ist durch ein plötzlich einsetzendes fokales neurologisches Defizit aus vaskulärer Ursache gekennzeichnet. In 80% der Fälle findet sich als Ursache eine Ischämie (ischämischer Hirninfarkt). Diese kann in 70% durch arteriosklerotische Veränderungen und 30% durch arterielle Embolien ausgelöst

werden. Dadurch kommt es zu einem Glukose- und Sauerstoffversorgungsverlust und zu einem Zusammenbruch des Erhaltung- und Funktionsstoffwechsels in dem betroffenen Gehirnareal (van der Worp et.al, 2007; Stapf et al, 2002).

1.3 Sekundärprophylaxe eines ischämischen Insultes

Zur Sekundärprophylaxe des ischämischen Insultes wird nach wie vor die Gabe von Acetylsalicylsäure empfohlen. Zahlreiche Studien bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko, belegen den protektiven Effekt von Acetylsalicylsäure. Unter der Sekundärprophylaxe in der Akutphase traten weniger Apoplexrezidive auf (CAST-Group, 1997, Antithrombotic Trialists Collaboration, 2002). Zudem konnte die Letalität gegenüber Placebo um 20% gesenkt werden (Antithrombotic Trialists Collaboration, 2002). Die Dosierung in verschiedenen Studien betrug 100 bis 1200 mg Acetylsalicylsäure pro Tag. Mehrere Studien zeigen Vorteile einer „low-dose“ Acetylsalicylsäure-Therapie (100mg bis 300mg pro Tag) gegenüber höheren Dosierungen, vor allen bei Nebenwirkungen im gastrointestinalem Trakt heraus (Fremes et al., 1993).

Als Thrombozytenaggregationshemmer stehen außerdem Kombinationen aus Acetylsalicylsäure und retardiertem Dipyridamol oder Clopidogrel zur Verfügung (European Stroke Organisation, American Stroke Association Council). Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie empfiehlt bei den Patienten mit erhöhtem Risiko für ein Schlaganfallrezidiv (Essener Schlaganfallrisiko Score, Tabelle 1) die Gabe von 75mg Clopidogrel einmal täglich oder die Kombination von 25mg Acetylsalicylsäure und 200mg Dipyridamol zweimal täglich. Bei Patienten mit niedrigem Risiko für ein Schlaganfallrezidiv (< 3 Punkte in Essener Risikoscore) scheint die Gabe von 100mg Acetylsalicylsäure pro Tag ausreichend zu sein.

Tab.1. Essener- Schlaganfall- Risiko-Score. Model zu Risikoabschätzung eines Schlaganfallrezidives

Essener Schlaganfall Risiko-Score, ≥ 3 Punkte besteht ein Rezidivrisiko von $\geq 4\%$ pro Jahr	
Risikofaktor	Punkte
-Alter < 65 Jahre	0
-Alter 65-75 Jahre	1
-Alter > 75 Jahre	2
-Arterielle Hypertonie	1
-Diabetes mellitus	1
-Herzinfarkt in der Vorgeschichte	1
-anderes kardiovaskuläres Ereignis (außer Herzinfarkt und Vorhofflimmern)	1
-Periphere arterielle Verschlusskrankheit	1
-Rauchen	1
-frühere TIA/ischämischer Schlaganfall zusätzlich zu dem aktuellen zerebrovaskulären Ereignis	1

1.4 Acetylsalicylsäure und Thrombozyten

Nach Einnahme von Acetylsalicylsäure wird das Enzym Cyclooxygenase, als früher Metabolit der Arachidonsäuremetabolismus, blockiert. Es kommt zu einer Acetylierung des Serin-529 der Cyclooxygenase 1. Dabei wird die Cyclooxygenase 1 (COX-1) 150-200-fach stärker als die induzierbare Cyclooxygenase 2 (COX-2) irreversibel gehemmt (Mitchell et al., 1994).

Dadurch kann die Umwandlung von Arachidonsäure in Thromboxan A, das vasokonstriktorisches und aggregierendes Wirkung besitzt, nicht stattfinden. Die kernlosen Thrombozyten sind nicht in der Lage die Cyclooxygenase 1 zu synthetisieren. Es führt dazu, dass die Acetylsalicylsäure-vermittelten Effekte über die gesamte Lebensdauer von Thrombozyten von ca. 10 Tagen nachzuweisen sind (Gremmel et al., 2008).

1.5 Acetylsalicylsäure-Nonresponse

Der Begriff der „Acetylsalicylsäure-Resistenz“ wird in der Literatur oft verwendet aber unterschiedlich definiert. Grundsätzlich geht es um die Beschreibung einer unzureichenden antithrombotischen Wirkung, eigentlich aber um eine vorwirksame (Sekundär-)prophylaxe des Medikamentes (Patrono et al., 2004; Braunwald et al., 2002; Hankey und Eikelboom, 2006). Dabei handelt es sich durchweg um eine klinische Betrachtung. Im pharmakologischen Sinne hingegen handelt es sich bei Resistenz eher um vermindertes Ansprechen auf die inhibierende Wirkung von Acetylsalicylsäure auf die Thrombozyten-Aggregation. Diesbezüglich wurde von Patrono ein Begriff „Therapieversagen“ vorgeschlagen (Patrono, 2003).

Um die pharmakologische Acetylsalicylsäure-Resistenz zu identifizieren wurden verschiedene in-Vitro Tests unter verschiedener Dosierung von Acetylsalicylsäure verwendet. Buchanan und Brister verwendeten als Kontrolle die Blutungszeit (Buchanan und Brister, 1995), Zimmermann und Co-Autoren das Ausmaß der Thromboxansynthese (Zimmermann et al., 2001). Die Thrombozytenfunktion (Aggregation) wurde mit der optischen Methode (Gum et al., 2003; Kuliczowski et al., 2005) oder mittels Platelet Function Analyzer-(PFA) 100 gemessen (Gum et al.,

2001; Pamukcu et al., 2005). Bei der Messung mit PFA-100 wurden verschiedene Agonisten verwendet, z.B. Kollagen/Adrenalin (Gum et al., 2001). Aufgrund der Vielzahl von Methoden und dem unterschiedlichen Patientenkollektiv variieren die Acetylsalicylsäure-Nonresponder Raten zwischen 5% und 60% (Martin & Talbert, 2005).

Die **Tabelle 2** listet und katalogisiert Studien zu Acetylsalicylsäure-Resistenz in Abhängigkeit zu der angewendeten Methode, Patientenzahl, Art der kardiovaskulären Erkrankung und der Dosierung der Acetylsalicylsäure.

Patienten-Kollektiv	n	Messungsmethode der Thrombozytenfunktion	Acetylsalicylsäure mg/Tag oral	Inzidenz %	Autoren
Apoplex	129	PFA-100	100	20,1	Boncoraglio et al. 2009
Apoplex	90	PFA-100 RPFA	100	32 18	Dawson et al., 2011
Apoplex	306	Aggregation	325-1300	8,2	Helgason et al., 1994
Apoplex	35	PFA-100	100	34	Grundmann et al., 2003
Apoplex	180	Plättchenreaktivitätstest,	3x500 mg	33	Grotmeyer et al., 1993
KHK	328	Aggregation	325	5,5	Gum et al., 2001
Koronare Herzkrankheit	325	PFA-100	325	9,5	Gum et al., 2001
Koronare Herzkrankheit	326	Aggregation	325	5,2	Gum et al., 2003
Koronare Herzkrankheit	151	Ultegra Rapid platelet function	80-325	19,2	Chen et al., 2004
Aortokoronarer Bypass	40	Blutungszeit	325	42	Buchanan und Brister, 1995
Aortokoronarer Bypass	34	TXB2,Aggregation	100	67	Zimmermann et al, 2001
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	100	Vollblutaggregation	100	59	Müller et al., 1997
Probanden	10	Blutungszeit	80-1300	40	Buchanan und Brister, 1995

Die in der Tabelle aufgeführten Studien zeigen, dass die Acetylsalicylsäure-Resistenz (Nonresponse) in Abhängigkeit von der Methode zur Thrombozyten-Aggregations-Bestimmung und/oder zur Dosis der Acetylsalicylsäure erheblich variiert.

Weber und Mitarbeiter schlugen anhand von Aggregation und thrombozytärer Thromboxan-Synthese drei Typen der Acetylsalicylsäure-Nonresponse (Weber et al., 2002) vor:

Typ 1 (pharmakokinetisch): Gabe von 100mg Acetylsalicylsäure per os für mindestens 5 Tage führt nicht zur Hemmung der Aggregation der Thrombozyten und zur Reduktion von Thromboxan-Synthese. Die Zugabe von Acetylsalicylsäure in vitro (100 μ M) führt zur vollständigen Hemmung der Thrombozytenaggregation und zur Thromboxan-Synthese.

Typ 2 (pharmakodynamisch): Weder die Gabe von 100mg Acetylsalicylsäure per os für mindestens 5 Tage, noch die Gabe von 100 μ M Acetylsalicylsäure in vitro, führen zur Hemmung der Thrombozytenaggregation oder zur Reduktion von Thromboxan-Synthese.

Typ 3 (Pseudo-Resistenz): Die Gabe von 100mg Acetylsalicylsäure per os für mindestens 5 Tage führt zur Hemmung der Thromboxan-Synthese. Sowohl orale als auch die in vitro Gabe von Acetylsalicylsäure führen nicht zur Hemmung der Thrombozytenaggregation.

1.6 Risikofaktoren des ischämischen Insultes

1.6.1 Alter und Geschlecht

Das höchste Risiko für den Eintritt eines ischämischen Schlaganfalles ist das Alter. Nach dem 55. Lebensjahr verdoppelt sich das Apoplexrisiko mit jeder Lebensdekade (Wolf et al., 1992, Brown et al., 1996). Die Insulte treten häufiger bei Männern als bei Frauen auf, mit Ausnahme der Altersstufe 35-44 und bei über 85jährigen (Brown et al., 1996; Sacco et al., 1998).

1.6.2 Arterielle Hypertonie

Das Risiko, einen arteriellen Hypertonus zu entwickeln steigt im Alter (Burt et al., 1995). Mehr als 60 % der Personen im Alter über 65 Jahre haben einen erhöhten arteriellen Druck (Chobanian et al., 2003). Je höher der Blutdruck ist, desto höher ist das Schlaganfallrisiko (Lewington et al., 2002). Die Behandlung (Normalisierung) des arteriellen Hypertonus führt zur Reduktion des Schlaganfallinzidenz um 35-44 % (Neal et al., 2000). Die Reduktion des systolischen Blutdrucks um 10mm/Hg reduziert wahrscheinlich das Apoplexrisiko um 1/3 unabhängig vom Ausgangswert (Goldstein et al., 2006).

1.6.3 Hypercholesterinämie

In mehreren Studien für Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder Schlaganfall konnte ein positiver Einfluss der Statintherapie auf die Reduktion der Schlaganfall- oder Herzinfarkttrate nachgewiesen werden (White et al., 2000). Eine Metaanalyse aus 27 randomisierten Studien zeigt, dass bei Patienten, deren 5-Jahres-Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse unter 10% liegt von kardiovaskulären Komplikationen betroffen zu sein, eine LDL-Cholesterin Senkung um 1mmol/L, kardiovaskuläre Ereignisse um weitere 11 pro 1000 Patienten senkt, das sind 1,1% (Trialists' Collaborators, 2012).

Ergebnisse aus einer anderen Studie zeigten, dass hohe Serum-Cholesterin Werte bei Menschen zwischen 55 und 84 Jahren keine Auswirkung auf die kardiovaskuläre Mortalität zeigen (Newson et al., 2011; Krumholz et al., 1994).

1.6.4 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus erhöht das Risiko einer Arteriosklerose (Mazzone et a., 2008). Das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden erhöht sich bei Diabetes mellitus um das 2-6-fache (Toumileht et al., 1999).

2 Material und Methoden

Die Untersuchung hat das zustimmende Votum der Ethikkommission Universitätsklinikum Marburg. Alle Patienten waren über den Zweck der Untersuchung aufgeklärt und gaben Ihre schriftliche Zustimmung.

2.1 Patienten

In der Studie wurden Patienten der Stroke Unit des St. Bonifatius Hospitals in Lingen untersucht. Die Indikation für die Einnahme von Acetylsalicylsäure war eine transitorisch ischämische Attacke oder ein manifester ischämischer Insult. Das Patientenalter lag zwischen 65 (Minimum) und 97 (Maximum) Jahren (Mittelwert: 79,83, Median: 80,00). Ein Teil (n=31, 43,7%) der untersuchten Patienten erhielt nach einem vorherigen Schlaganfall oder einer transitorisch ischämischen Attacke 100 mg Acetylsalicylsäure, ein anderer Teil (n=40, 56,3%) bekam das Medikament nach Aufnahme in der Klinik. Alle Patienten wiesen eine normale Thrombozytenzahl zwischen 150000 und 350000/ μ l auf. Bei keinem Patienten bestand vor der Gabe von Acetylsalicylsäure beziehungsweise vor der Blutentnahme eine Kontraindikation zur Thrombozytenaggregationshemmung mittels Acetylsalicylsäure. Kontraindikationen waren: stattgehabte gastrointestinale Blutung, bekanntes Ulcusleiden, Asthma Anfälle durch Salicylate.

Keiner der Patienten erhielt vor der Aufnahme auf die Stroke Unit eine orale Antikoagulation, unfraktioniertes Heparin, niedermolekulares Heparin oder andere Thrombozytenaggregationshemmer (Clopidogrel, Dipyridamol).

Tab.3. Einschluss- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Alter > 65 Jahre	Stattgehabte gastrointestinale Blutung
Manifester ischämischer Insult	Bekanntes Ulkusleiden
Transitorisch ischämische Attacke	Asthma Anfälle oder andere allergische Reaktionen durch Salicylate
	Hämorrhagische Diathese
	Thrombozytenzahl < 150 000/ul
	Hämatokrit < 35%
	Vormedikation mit anderen gerinnungsaktiven Substanzen (Phenprocumon, Dipyridamol, Clopidogrel)

Labor: Bei Aufnahme wurden registriert: Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten, Thrombozyten, Erythrozyten, Nüchternblutzucker, Serum-Natrium, -Kalium, -Calcium, Cholesterin, Triglyceride, High Density Lipoprotein (HDL), Low Density Lipoprotein (LDL), C-reaktives Protein, INR/Quick, PTT. In stationärer Beobachtung wurden Medikamente, insbesondere: Antihypertensiva, Antidiabetika, Insulin, Lipidsenker registriert. Des Weiteren wurden auf der Stroke Unit regelmäßig: Blutdruck, Herzfrequenz, Temperatur, Blutzucker gemessen. Medikamentenanamnese wurde erbeten und ggf. durch Angehörige ergänzt.

2.2 Blutentnahme und Pre-Analytik

Die Patienten mit neurologischem Defizit (v.a. Apoplex, TIA) wurden nach Erstversorgung (klinische Untersuchung, Labordiagnostik, bildgebende Diagnostik mittels Computertomographie) zur Überwachung auf die Stroke Unit verlegt. Dort wurden die Patienten per Monitor überwacht. Es wurden zweistündlich Blutdruck, Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung, Atemfrequenz registriert. Bei jedem Patienten

wurde einmalig ein Blutzuckertagesprofil erhoben, bei den Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus wurde der Blutzucker während des gesamten Aufenthaltes auf der Stroke Unit gemessen. Standardmäßig wurde alle 6 Stunden eine NIH-Score durchgeführt.

Die Blutentnahme erfolgt bei nüchternen Patienten aus einer größeren Vene zumeist der Cubitalvene. Nach kurzer Stauung erfolgt die Entstauung der Vene, um die Aktivierung der Thrombozyten zu vermeiden. Bei der Blutentnahme wurde darauf geachtet, den Unterdruck so gering wie möglich zu halten. Die dazu verwendete Kanüle hatte minimal 21 G Durchmesser. Die ersten dadurch gewonnenen 5-10ml Blutplasma wurden zu anderen Laborbestimmungen verwendet. Für die Thrombozytenaggregation wurde eine Natriumcitrat-Monovette (3,8ml Citrat, Standard-Probeentnahmeröhrchen- Sarstedt 9NC/PFA) benutzt. Eine Verarbeitung der Blutproben innerhalb von 5 Stunden war gewährleistet (Mammen et al., 1995).

2.3 Bestimmung der Thrombozytenaggregationshemmung und Blutungszeit per Verschlusszeitbestimmung mit dem Platelet Function Analyser (PFA 100™)

Das Analysegerät PFA100 (Platelet Function Analyser) der Firma Dade international Inc., Miami, Florida ist ein System zur in vitro Bestimmung der Thrombozytenfunktion in mit Natriumcitrat versetzten Vollblut. Das Gerät stimuliert in vitro die Vorgänge der Thrombozytenadhäsion und -aggregation wie sie z.B. in einem verletzten Blutgefäß ablaufen. Es wird ein Zusammenspiel zwischen Gefäßwand, plasmatischen Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten nachgestellt.

Die Messzelle besteht aus einem Probenreservoir, einer Kapillare und einer biologisch aktiven Membran. Die Kontakt-Seite der Membran ist mit Kollagen und zusätzlich entweder mit ADP (Adenosin-5-Diphosphat) oder Epinephrin beschichtet (Abb.1). Diese Wirkstoffe sorgen dafür, dass eine kontrollierte Stimulation der Thrombozyten beim Durchfluss der Blutprobe durch die Membranöffnung erfolgt. Die

Standard-Nitrozellulosefiltrationsmembran hat eine mittlere Porengröße von 0,45 µm (Kundu et al., 1994, Cattaneo et al., 1999, Rand et al., 1998)

2.4 PFA 100™ Gerät

Der Automat besteht aus folgenden Bestandteilen:

1. Einem System zur Vakuumkontrolle
2. Einem System zu Datenverarbeitung
3. Einem System zur Inkubation und zum Probetransport
4. Einer Instrumentenkontroll-Einheit
5. System zur Zugabe der Starterlösung

Die Kassette enthält ein temperierbares Inkubationssystem, so dass die Probe vor der Analyse auf 37°C aufgewärmt wird. Die Messzellen werden in eine Kassette eingesetzt. Die Probe wird in eine Testpatrone eingefüllt und in das Proben-Karussell gestellt.

2.5 PFA 100™ Funktionsprinzip und Testablauf

Das Gerät überwacht den Blutdurchfluss kontinuierlich. Aufgrund von Stimulation mit biologischen Wirkstoffen (ADP, Epinephrin) und der hohen Scherkräfte lagern sich die Thrombozyten an den Rand der Membranöffnung an und aggregieren auf der Kollagenoberfläche (Kundu et al., 1994; Kundu et al., 1995; Kundu et al., 1996; Rand et al., 1998). Es entsteht ein Thrombozytenpropf der zu einer zunehmenden Okklusion und schließlich zum Verschluss der Membrane führt. Dadurch kommt es zu einem Druckanstieg der von dem Gerät erfasst wird. Das Zeitintervall vom ersten Kontralet des Blutes mit der Membran bis zum vollständigen Verschluss der Membran wird als Verschlusszeit bezeichnet und im automatischen Protokoll der

Messeinheit registriert. Die Verschlusszeit gilt als Indikator der Thrombozytenfunktion (Kundu et al., 1994; Kundu et al., 1995) und korreliert mit der klinischen Blutungszeit.

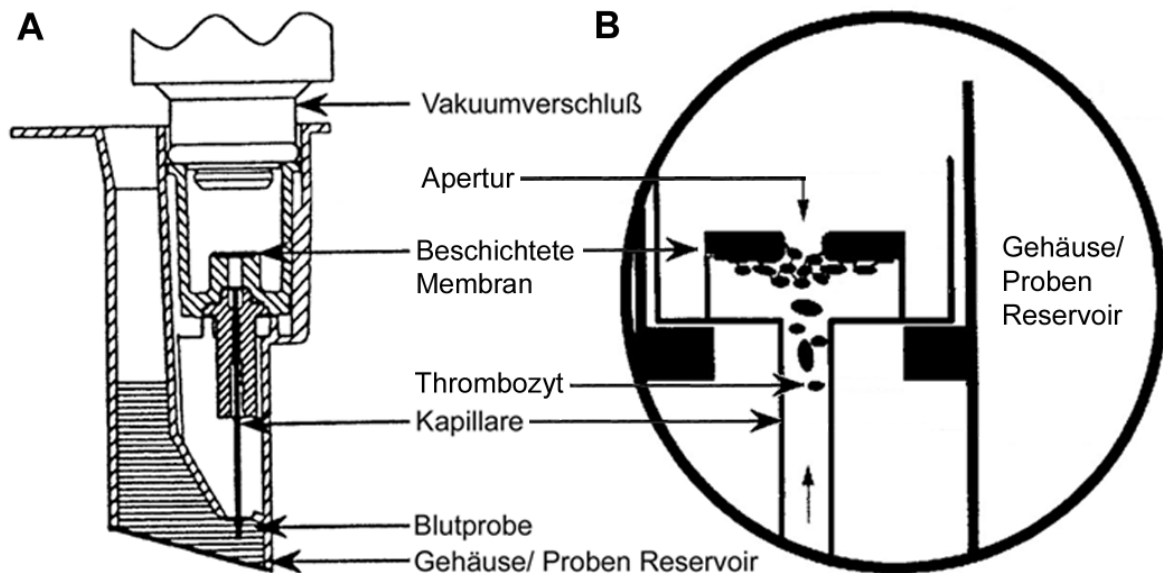


Abb.1. Querschnitt der PFA 100™ Messzelle

Es werden Vollblutproben verwendet. Zur Antikoagulation werden die Proben mit Natriumcitrat versetzt (3,2% Citrat). Nach Einfüllen der Blutprobe und Starten arbeitet das Gerät. Zur Beginn der Testdurchführung wird das Gerät automatisch mit 0,9% NaCl-Lösung aufgefüllt und aktiviert. Eine definierte Menge der isotonen Kochsalzlösung wird an die Membran abgegeben, um bioaktive Substanzen (Kollagen, Epinephrin, ADP) zu aktivieren. Per Unterdruck wird das Blut durch die Kapillare in das Gerät gesaugt und es kommt zu einem Kontakt mit der beschichteten Membran.

2.6 PFA 100™ Referenzbereiche

Durch Versuchsreihen mit gesunden Probanden konnten die Normwerte der Verschlusszeiten für beide Messzellen (Kollagen/Epinephrin, Kollagen/ADP) festgelegt werden. Dabei wurde festgestellt, dass die Verschlusszeiten, je nach benutzten Blutentnahmesystem, unterschiedlich sein können (Mammen et al. 1995, Heilmann et al. 1997, Kundu et al. 1995).

In unserer Studie wurden zur Blutentnahme die Gerinnungsmonovette der Firma Sarstedt, Deutschland, benutzt. Die Monovette enthält 0,106M (3,2%) ungepuffertes Natriumcitrat. Die Referenzbereiche wurden aus dem Labor im St. Bonifatius Hospital in Lingen entnommen. Für Kollagen/Epinephrin Messzelle betrug die Verschlusszeit: 85-165 sec. und für Kollagen/ADP 71-118 sec. Die Zeiten unseres Labors wurden von mehreren Literaturquellen, die auf Verlängerung der Verschlusszeit in der Kollagen/Epinephrin Messzelle unter Acetylsalicylsäure basieren, bestätigt (Peters et al., 2001), (Grottemeyer et.al., 1993), (Jilma et al., 2001). Kann das Testsystem innerhalb der maximalen Testzeit (300 sec.) kein Ergebnis ermitteln, handelt es sich um eine Störung der primären Hämostase (hier bedingt durch Acetylsalicylsäure). Die Messwerte > 300sec. wurden für statistischen Zwecke als ein Wert von = 300 sec. ausgewertet.

3 Ergebnisse

Unter Anwendung der Einschluss- und Ausschlusskriterien konnten insgesamt 71 Patienten der Stroke Unit des St. Bonifatius Hospital ausgewertet werden.

3.1 Demographie

42 (59,2%) der 71 eingeschlossenen Patienten waren weiblich und 29 (40,8%) männlich. Das mittlere Alter betrug: 79,83 Jahre (Median: 80 Jahre, Standardabweichung: 6,83). Der jüngste Patient war 65 Jahre alt und der älteste 97 Jahre. Die Frauen waren durchschnittlich um 2,1 Jahre älter als die Männer. In der Altersgruppe unter 70 Jahren fanden sich 3 Frauen und 3 Männer. In der Altersgruppe: 70-74-jährigen fanden wir 4 Frauen und 4 Männer. Bei den 75-79-jährigen wurden 7 Männer und 11 Frauen eingeschlossen. In der Altersgruppe 80-84 Jahre wurden 11 Frauen und 9 Männer untersucht. In der Altersgruppe der 85-89-jährigen fanden sich 5 Männer und 11 Frauen. Bei den über 90 Jahre alten Patienten untersuchten wir einen Mann und 2 Frauen.

3.2 Medikation

Die Patienten der Stroke Unit wurden in zwei Gruppen unterteilt. Eine Gruppe war bereits mit 100mg Acetylsalicylsäure vorbehandelt (aufgrund einer positiven Anamnese hinsichtlich stattgehabten ischämischem Insult, koronarer Herzkrankheit oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit). Die zweite Gruppe erhielt erstmals Acetylsalicylsäure nach Aufnahme in die Klinik. Insgesamt erhielten 31 Patienten vor der stationären Aufnahme eine Medikation mit ASS. Davon waren 15 männlichen (48,4%) und 16 weiblichen (51,6%) Geschlechts. Neu eingesetzt wurde das Medikament bei 40 Patienten, davon waren 26 (65%) weiblich und 14 männlich (Tabelle 4). Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern ($p=0,332$).

Tab.4. Geschlecht und Einnahme von Acetylsalicylsäure

			Geschlecht		Gesamt
			m	w	
ASS	ja	Anzahl	15	16	31
		%	48,4%	51,6%	100,0%
	nein	Anzahl	14	26	40
		%	35,0%	65,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	29	42	71
		%	40,8%	59,2%	100,0%

3.3 Acetylsalicylsäure und Altersgruppen

In der Tabelle 5 wurden Patienten in verschiedenen Altersgruppen mit oder ohne vorherige Einnahme von Acetylsalicylsäure abgebildet. In der Altersgruppe unter 70 Jahren fanden sich insgesamt 6 Patienten. Davon hatten 4 (66,7%) Acetylsalicylsäure in der Vormedikation und 2 (33,3%) bekamen Acetylsalicylsäure in der Klinik. In der Gruppe der 70-74-jährigen von insgesamt 8 Patienten hatten 3 (37,5%) Acetylsalicylsäure in der Vormedikation. Von insgesamt 20 Patienten im Alter zwischen 75-79 Jahren hatte die Hälfte (50%) kein Acetylsalicylsäure in der Vormedikation. Bei den 80-84-jährigen hatten von insgesamt 20 Patienten, 14 (70%) kein Acetylsalicylsäure in der Vormedikation. In der Gruppe: 85-89-jährige hatte die Hälfte (8) eine Vormedikation mit Acetylsalicylsäure. Bei den insgesamt 3 Patienten im Alter über 90 Jahren hatten von insgesamt 3 Patienten, 2 (66,7%) Acetylsalicylsäure in der Klinik bekommen. Ein Altersabhängigkeit bei der Gabe von Acetylsalicylsäure ist nicht erkennbar ($p= 0,332$).

Tab.5. Einnahme von Acetylsalicylsäure in verschiedenen Altersgruppen.

			Altersgruppen						Gesamt
			< 70	70-74	75-79	80-84	85-89	>=90	
ASS	ja	Anzahl	4	3	9	6	8	1	31
		%	66,7%	37,5%	50,0%	30,0%	50,0%	33,3%	43,7%
	nein	Anzahl	2	5	9	14	8	2	40
		%	33,3%	62,5%	50,0%	70,0%	50,0%	66,7%	56,3%
Gesamt		Anzahl	6	8	18	20	16	3	71

3.4 Anzahl ischämischer Insulte

53 (rund 73%) der eingeschlossenen 71 Patienten hatten erstmalig einen ischämischen Insult und 18 (25,4%) ein Schlaganfallrezidiv erlitten. 13 (24,5%) der eingeschlossenen 53 hatten Acetylsalicylsäure in der Vormedikation und 40 (75,5%) bekamen das Medikament nach Aufnahme in die Klinik. Bei Schlaganfall-Rezidiv hatten alle 18 Patienten Acetylsalicylsäure in der Vormedikation. Es gibt einen Zusammenhang zwischen der Anzahl der zerebrovaskulären Ischämie und der Einnahme von Acetylsalicylsäure ($p \leq 0,001$).

Tab.6. Anzahl ischämische Insulte und Medikation mit ASS.

			Anzahl Insulte		Gesamt
			1	2	
ASS	ja	Anzahl	13	18	31
	nein	Anzahl	40	0	40
Gesamt		Anzahl	53	18	71

3.5 Acetylsalicylsäure und arterielle Hypertonie

In der Gruppe mit vorheriger Acetylsalicylsäure-Einnahme wiesen alle Patienten (31) einen vordiagnostizierten arteriellen Hypertonus auf. In der Gruppe ohne Vormedikation mit Acetylsalicylsäure wurde 1 Patient ohne arteriellen Hypertonus gefunden. Es gibt keinen Zusammenhang zwischen dem arteriellen Hypertonus und der Einnahme von Acetylsalicylsäure.

Tab.7. ASS und arterielle Hypertonie.

			Hypertonus		Gesamt
			ja	nein	
ASS	ja	Anzahl	31	0	31
	nein	Anzahl	39	1	40
Gesamt		Anzahl	70	1	71

3.6 Acetylsalicylsäure und Diabetes

Von insgesamt 31 Patienten mit Acetylsalicylsäure-Vormedikation hatten 10 (32,3%) Patienten eine antidiabetische Therapie (orale Antidiabetika oder Insulintherapie). In der Gruppe, die erstmals Acetylsalicylsäure in der Klinik erhielt, wiesen 10 (25%) einen vordiagnostizierten Diabetes mellitus auf. Es gibt keinen Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und der Einnahme von ASS.

Tab.8 Acetylsalicylsäure und Diabetes mellitus.

			Diabetes		Gesamt
			ja	nein	
ASS	ja	Anzahl	10	21	31
	nein	Anzahl	10	30	40
Gesamt		Anzahl	20	51	71

3.7. Acetylsalicylsäure und Hyperlipidämie

Des Weiteren wurden Patienten auf vorbestehende Hyperlipidämie untersucht. In der Gruppe mit ASS-Einnahme vor der Aufnahme auf die Stroke Unit hatten 7 Patienten (22,6%) eine laborchemisch diagnostizierte Hyperlipidämie mit Cholesterin oder Triglyzerid-Erhöhung. In der Patientengruppe, die Acetylsalicylsäure erst in der Klinik erhielten 19 Patienten (47,5%) wiesen eine Hyperlipidämie auf. Es gibt keinen Zusammenhang zwischen Hyperlipidämie und der Einnahme von ASS.

Tab.9. Acetylsalicylsäure und Hyperlipidämie.

			Hyperlipidämie		Gesamt
			ja	nein	
ASS	ja	Anzahl	7	24	31
		%	26,9%	53,3%	43,7%
	nein	Anzahl	19	21	40
		%	73,1%	46,7%	56,3%
Gesamt		Anzahl	26	45	71

3.8 Bestimmung der Thrombozytenaggregationshemmung und Blutungszeit per Verschlusszeitbestimmung mit dem Platelet Function Analyser (PFA 100™)

Patienten mit Verschlusszeiten innerhalb des Normbereichs der gesunden Probanden werden als „Non-Responder“ bezeichnet. Liegt der Wert des Patienten laborchemisch außerhalb des Normbereichs, so ist der Patient „Responder“ auf Acetylsalicylsäure. Dies bedeutet, dass Patienten deren Verschlusszeiten in der Kollagen/Epinephrin Messzelle des Platelet Function Analyser unter 100mg Acetylsalicylsäure (pro Tag, oral) innerhalb des Messbereichs (85-165 sec.) lagen,

als „Non-Responder“ galten. Alle Patienten die außerhalb des Normbereichs lagen, galten als „Responder“.

3.8.1 Geschlecht und Verschlusszeit

Die Tabelle 10 bildet Geschlecht und Verschlusszeiten bei PFA-100 Messgerät ab. Bei den insgesamt 29 Männern lag der PFA-Mittelwert bei 259,24 sec. (Standardabweichung:64,12 sec.), der minimale Wert bei 101 sec. und der maximale Wert bei 300 sec. Bei den 42 untersuchten Frauen lag der PFA-Mittelwert bei 251,1 sec. (Standardabweichung: 58,6 sec.), der minimale Wert bei 97 sec. und der maximale Wert bei 300 sec. Es besteht kein Zusammenhang zwischen Geschlecht und PFA-Verschlusszeit.

Tab 10. Geschlecht und Verschlusszeiten.

Sex	N	PFA Mittelwert	Standard- abweichung	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Minimum	Maximum
				Untergrenze	Obergrenz		
m	29	259,24	64,12	234,86	283,63	101	300
w	42	251,10	58,60	232,83	269,36	97	300
Gesamt	71	254,42	60,59	240,08	268,76	97	300

3.8.2 PFA-Verschlusszeit in verschiedenen Altersgruppen

In der Tabelle 11 wurden die PFA-Verschlusszeiten in verschiedenen Altersgruppen abgebildet. Bei den insgesamt 6 Patienten im Alter unter 70 Jahren fanden wir den Mittelwert bei der PFA-100 Verschlusszeit bei 194,83 sec. (Minimum: 101 sec.; Maximum: 300 sec.). In der Altersgruppe: 70-74-jährige (8 Patienten) wurden die mittleren Verschlusszeiten von 279,5 sec. (Minimum: 176 sec.; Maximum: 300 sec.). Bei den 18 Patienten in der Altersgruppe: 75-79 Jahren fanden sich die mittleren Werte der PFA-Verschlusszeit im Bereich 267,06 sec. (Minimum: 156 sec.; Maximum: 300 sec.). Bei 20 Patienten im Alter zwischen 80-84 Jahren wurden die mittleren Verschlusswerte von 253,25 sec. gemessen (Minimum: 97 sec.; Maximum: 300 sec.). In der Altersgruppe: 85-89-jährige lagen die Verschlusszeiten im mittleren Bereich von 258,13 sec. (Minimum: 114, Maximum: 300 sec.). Bei 90- und über 90-jährigen Patienten wurden die mittleren Verschlusszeiten von 219,0 sec. gemessen (Minimum: 166 sec.; Maximum: 272 sec.).

Tab.11. PFA-Verschlusszeit in sec. in verschiedenen Altersgruppen

Altersgruppen	N	Mittelwert	Standardabweichung	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Minimum	Maximum
				Untergrenze	Obergrenze		
< 70	6	194,83	79,44	111,47	278,20	101	300
70-74	8	279,50	44,10	242,63	316,37	176	300
75-79	18	267,06	49,66	242,36	291,75	156	300
80-84	20	253,25	59,71	225,30	281,20	97	300
85-89	16	258,13	64,97	223,51	292,74	114	300
>=90	3	219,00	53,00	87,34	350,66	166	272
Gesamt	71	254,42	60,59	240,08	268,76	97	300

3.8.3 PFA-Verschlusszeit und ischämische Insulte

Die Tabelle 12 bildet die PFA-Verschlusszeiten in Abhängigkeit von der Anzahl von ischämischen Insulten. Bei den 53 Patienten mit erstmaligen Insult lag der Mittelwert der Verschlusszeit bei 249,06 sec. (Minimum: 97 sec.; Maximum: 300 sec.). Bei insgesamt 18 Patienten nach Schlaganfallrezidiv lagen die Mittelwerte der PFA-Verschlusszeit bei 270,22 sec. (Minimum: 101 sec.; Maximum: 300 sec.).

Tabelle 12. PFA-Verschlusszeiten in sec. in Abhängigkeit von der Anzahl von ischämischen Insulten. Es fand sich kein Zusammenhang zwischen der PFA-Verschlusszeit und der Anzahl ischämischer Insulte.

Anzahl Insulte	N	Mittelwert	Standard-abweichung	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Mini-mum	Maxi-mum
				Untergrenze	Obergrenze		
1	53	249,06	61,87	232,00	266,11	97	300
2	18	270,22	55,26	242,74	297,70	101	300
Gesamt	71	254,42	60,59	240,08	268,76	97	300

3.8.4 Acetylsalicylsäure-Responder

Als Responder für Acetylsalicylsäure wurden Patienten mit verlängerter Verschlusszeit in der Kollagen/Epinephrin Messzelle definiert (Normwerte: 85-165 sec.). Alle Patienten, die eine Verlängerung der Verschlusszeit über 165 sec., unter Medikation mit 100mg Acetylsalicylsäure, aufweisen, werden hier Responder genannt. Die Patienten, die keine Verlängerung der Verschlusszeit zeigten, wurden als Non-Responder bezeichnet. Von gesamt 71 untersuchten Patienten fanden wir 57 (80,3%) Responder und 14 (19,7%) Nonresponder (Tabelle 13).

Tab.13. Responder und Nonresponder auf Acetylsalicylsäure

Responder	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
1 ja	57	80,3	80,3	80,3
2 nein	14	19,7	19,7	100,0
Gesamt	71	100,0	100,0	

3.8.5 Responder und Geschlecht

Die Frauen waren in 34 Fällen Responder (81%) und in 8 Fällen (19%) Nonresponder. Bei den Männern war das Verhältnis 23 (79,3%) Responder zu 6 (20,7%) Nonrespondern.

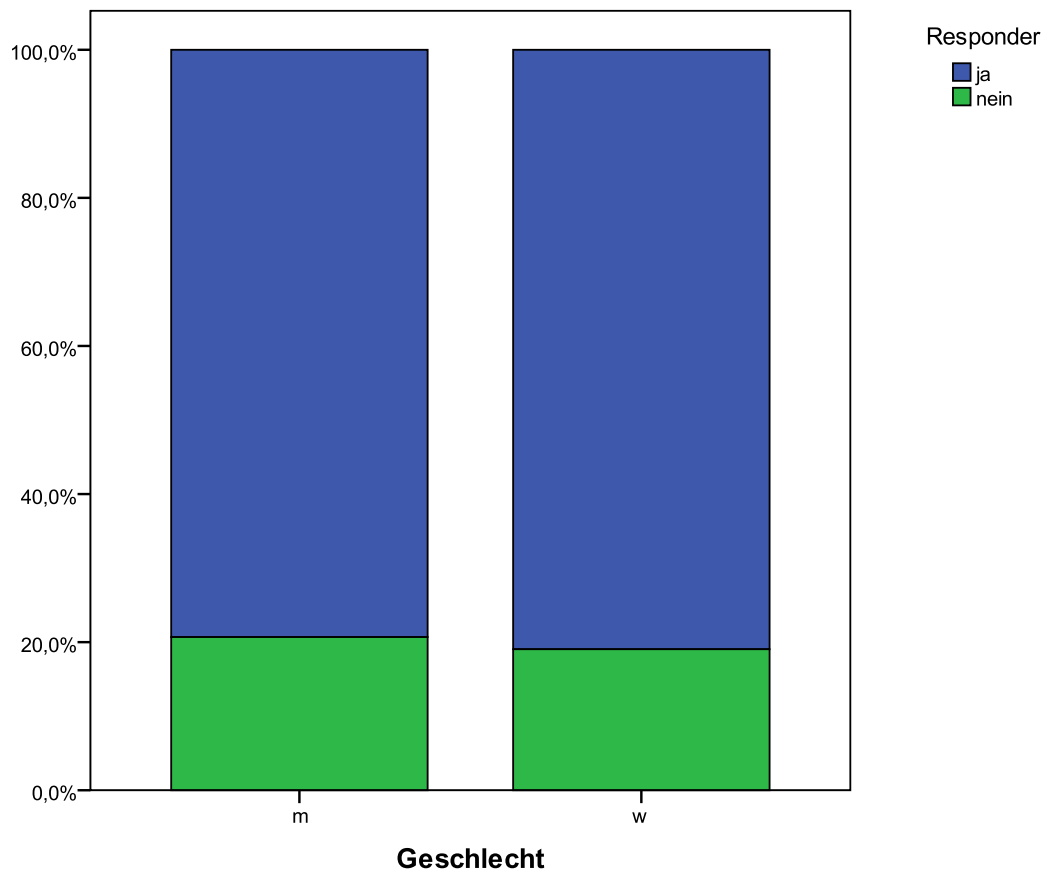


Abb. 2. Responder und Non-Responder auf Acetylsalicylsäure nach Geschlecht. Geschlechtsspezifisch findet sich kein Zusammenhang zwischen Responder und Non-Responder.

3.8.6 Anzahl ischämischer Insulte und Responder

Bei den Patienten nach erstmaligem zerebrovaskulären Ereignis (ischämischer Insult, transitorisch ischämische Attacke) fanden wir 41 Responder (41%) und 12

Non-Responder (22,6%) unter 100 mg Acetylsalicylsäure. Unter den Apoplex-Rezidiven fanden sich von 18 untersuchten Patienten 2 (11,1%) Non-Responder. In beiden Gruppen waren insgesamt 14 Patienten (19,7%) Non-Responder. Es bestand kein Zusammenhang zwischen der Anzahl der ischämischen Insulte und der Non-Responderrate.

Tab.14. Anzahl ischämischer Insulte und Responder .

			Responder		Gesamt
			ja	nein	
Anzahl Insulte	1	Anzahl	41	12	53
		%	71,9%	85,7%	74,6%
	2	Anzahl	16	2	18
		%	28,1%	14,3%	25,4%
Gesamt		Anzahl	57	14	71

3.8.7 Responder und arterielle Hypertonie

Unter den 57 Respondern wiesen 56 Patienten (98,2%) einen arteriellen Hypertonus auf. Bei den Nonrespondern hatte alle 14 Patienten eine vordiagnostizierte arterielle Hypertonie. . Es besteht keine Korrelation zwischen dem arteriellen Hypertonus und dem Ansprechen auf Acetylsalicylsäure.

Tab.15. Responder und arterieller Hypertonus

			Responder		Gesamt
			ja	nein	
Hypertonus	ja	Anzahl	56	14	70
	nein	Anzahl	1	0	1
Gesamt		Anzahl	57	14	71

3.8.8 Responder und Diabetes mellitus

Von 20 Patienten die in die Klinik mit antidiabetischer Medikation kamen waren 17 Patienten (85,0%) Responder für Acetylsalicylsäure und 3 Patienten (15%) Non-Responder. Von insgesamt 51 Patienten ohne Diabetes mellitus waren 11 Patienten (21,6%) Non-Responder. Es besteht kein Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und dem Ansprechen auf Acetylsalicylsäure.

Tab.16. Responder und Diabetes mellitus.

			Responder		Gesamt
			ja	nein	
Diabetes	ja	Anzahl	17	3	20
	nein	Anzahl	40	11	51
Gesamt		Anzahl	57	14	71

3.8.9. Responder und Hyperlipidämie

6 (23,1%) von 26 Patienten mit einer vordiagnostizierten oder in der Klinik festgestellter Hyperlipidämie waren „ASS-Responder“. Es besteht kein Zusammenhang zwischen Hyperlipidämie und dem Ansprechen auf Acetylsalicylsäure.

Tab.17. Responder und Hyperlipidämie.

			Responder		Gesamt
			ja	nein	
Hyperlipidämie	ja	Anzahl	20	6	26
	nein	Anzahl	37	8	45
Gesamt		Anzahl	57	14	71

3.8.10. Responder und Alter

Die Responder und Non-Responder wurden in Altersgruppen unterteilt (Tabelle 18). Dabei fanden wir bei insgesamt 6 Patienten unter 70 Jahren 2 (33,3%) Responder. In der Altersgruppe zwischen 70 und 74 Jahren wurden 7 (87,5%) von 8 Patienten gefunden. Bei den Untersuchten im Alter 75-79 Jahren fanden sich 15 (83,3%) Responder und 3 (16,7) Non-Responder. 18 (90%) Patienten in der Gruppe 80 bis 84-jährigen waren Responder. Bei 16 Patienten im Alter zwischen 85 und 89 Jahren fanden sich 13 (81,3%) Responder. Von den insgesamt 3 \geq 90-jährigen wurden 2 (66,7%) als laborchemische Acetylsalicylsäure-Non-Responder identifiziert. Es wurden keine signifikanten Unterschiede bei der Nonresponderrate in Bezug auf Acetylsalicylsäure in verschiedenen Altersgruppen gefunden. Die Abbildung 3 zeigt die Responder und Nonresponder auf Acetylsalicylsäure in Abhängigkeit vom Alter. Es finden sich keine Unterschiede in der Gruppe der Personen mittleren Alters zwischen Respondern und Non-Respondern. Bei den Responder und Nonresponder auf Acetylsalicylsäure in Abhängigkeit vom Alter und Geschlecht findet man keine signifikanten Unterschiede (Abb. 4).

Tab.18. Responder und Non-Responder in verschiedenen Altersgruppen.

			Responder		Gesamt	
			ja	nein		
Altersgruppen	<70	Anzahl	2	4	6	
		%	3,5%	28,6%	8,5%	
	70-74	Anzahl	7	1	8	
		%	12,3%	7,1%	11,3%	
	75-79	Anzahl	15	3	18	
		%	26,3%	21,4%	25,4%	
	80-84	Anzahl	18	2	20	
		%	31,6%	14,3%	28,2%	
	85-89	Anzahl	13	3	16	
		%	22,8%	21,4%	22,5%	
	\geq 90	Anzahl	2	1	3	
		%	3,5%	7,1%	4,2%	
	Gesamt		Anzahl	57	14	71

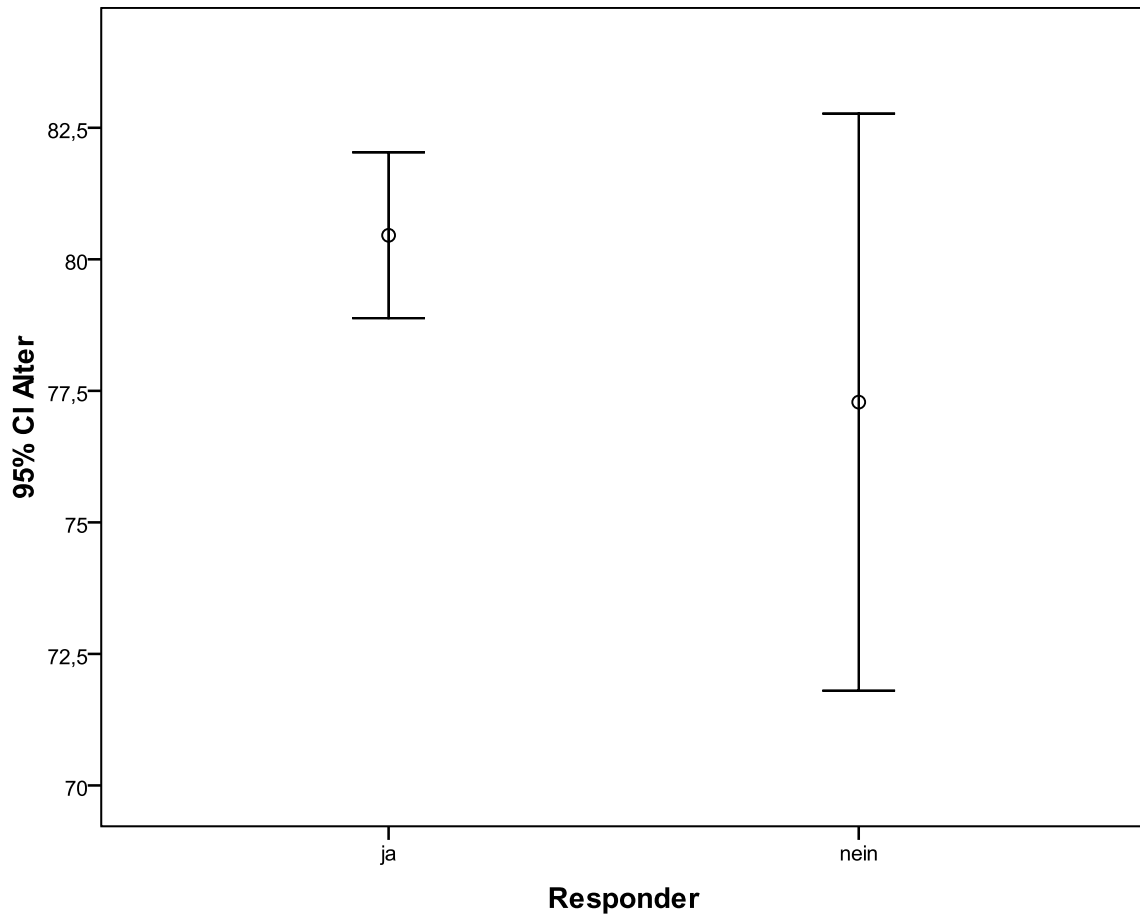


Abb.3. Responder und Non-Responder beim Ansprechen auf Acetylsalicylsäure in Abhängigkeit vom Alter.

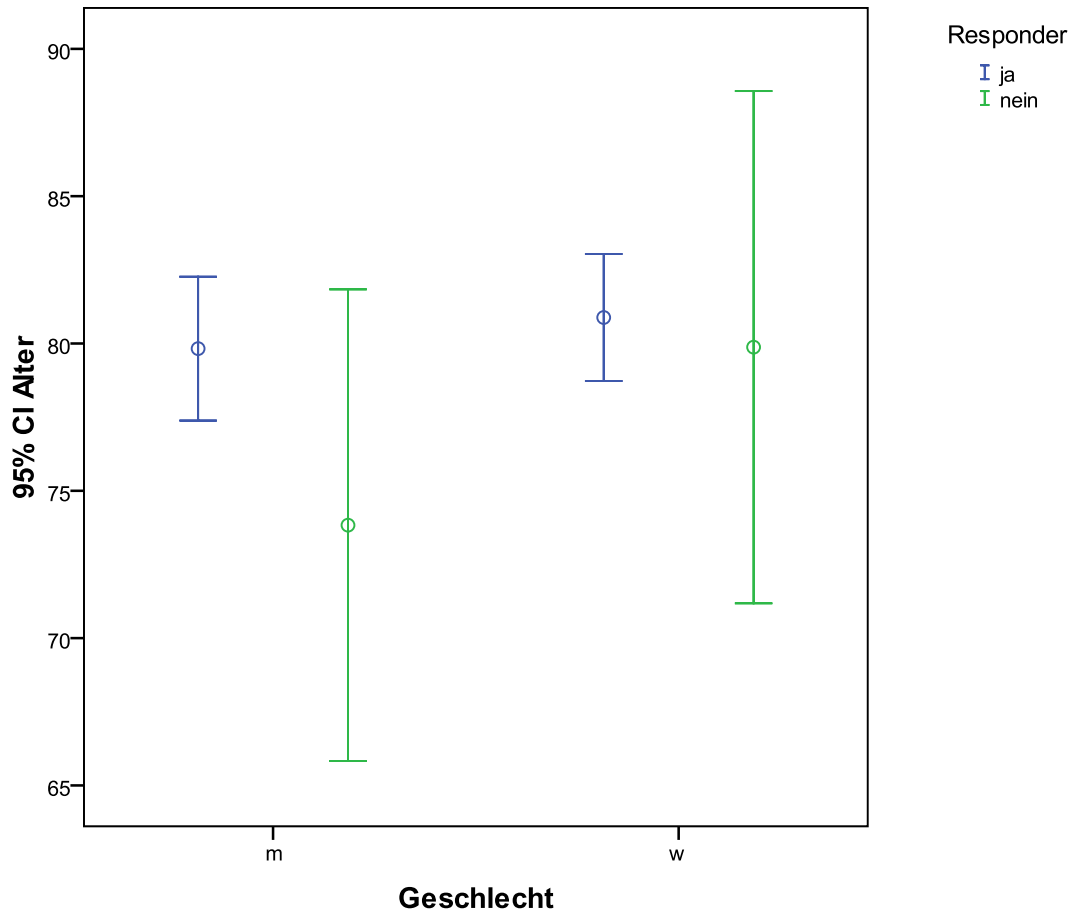


Abb.4. Responder und Non-Responder beim Ansprechen auf Acetylsalicylsäure in Abhängigkeit vom Alter und Geschlecht.

4 Diskussion

In dieser Studie wurden Patienten der Stroke Unit untersucht, die ein zerebrovaskuläres Ereignis, im Sinne eines ischämischen Insultes oder einer transitorisch ischämischen Attacke erlitten hatten. Ziel der Studie war, bei Patienten nach einem erstmaligen ischämischen Insult, beziehungsweise bei einem Schlaganfallrezidiv, die laborchemischen Non-Responder auf Acetylsalicylsäure (i. e. Fehlen einer Thrombozytenaggregationshemmung in der ex vivo – in vitro Bestimmung) zu identifizieren und den klinischen Acetylsalicylsäure-Therapieversager gegenüberzustellen. Erfasst wurden auch die Schlaganfallrisikofaktoren.

Der ischämische Schlaganfall zählt weltweit zu den häufigsten Todesursachen. Zu den Ursachen zählen: kardiale Embolien, Makroangiopathie/Stenose der hirnversorgenden Arterien, Mikroangiopathie, andere definierbare Ursachen sowie nicht definierbare Ursachen (engl. „cryptogenic stroke“) nach der sog. TOAST Klassifikation (Adams et al. 1993).

Das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden ist alterskontent. Das durchschnittliche Erkrankungsalter beträgt 75 Jahre (Sudlow et al., 1996; Kolominsky-Rabas et al., 1998). Ein Schlaganfallrezidiv erleiden ca. 19% der Bevölkerung (66 000 hospitalisierte Patienten). Die Inzidenzraten sowohl für Erstereignisse als auch für Rezidive (altersstandardisiert) sind bei Männern höher als bei Frauen (Reeves et.al, 2008).

Mit der breiten Einführung von Stroke Units hat sich die Primärbehandlung und Frührehabilitation nach dem Erleiden eines Schlaganfalls deutlich verbessert (Diener et al., 2005; Jorgensen et al., 1997).

Bei der Primärprävention gilt die Vermeidung zerebraler Durchblutungsstörungen wie Schlaganfall oder transitorisch ischämische Attacken, bei Patienten ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren. Die Sekundärprophylaxe soll ein erneutes cerebrovaskuläres Ereignis vermeiden. Im erhöhten Alter gilt es zumeist die Sekundärprophylaxe zu verbessern.

Der wichtigste Risikofaktor ist die arterielle Hypertonie. In den Industrienationen sind davon nahezu 16% der Bevölkerung betroffen (Bormann et al., 1990). Im Vergleich zu den gesunden Patienten steigt das Schlaganfallrisiko bei Patienten mit erhöhten Blutdruckwerten um das 2,5 bis 6,3-fache (Bonita et al., 1986). Mehr als 60% der Bevölkerung über 65 Jahren leiden an einem arteriellen Hypertonus. Zahlreiche randomisierte Studien konnten zeigen, dass die konsequente Behandlung des arteriellen Hypertonus das Schlaganfallrisiko (Erstereignis) um 42% senkt (Collins et al., 1990). Auch ältere Patienten profitieren von einer leitliniengerechten antihypertensiven Behandlung (Dahlof et al., 2002). Unsere Patienten wiesen mit Ausnahme einer Person einen erhöhten Blutdruck auf, beziehungsweise hatten Blutdruckmedikamente in der Vormedikation.

Als anderer Risikofaktor gilt laut Lehrbuch-Literatur die Hypercholesterinämie. Eine eindeutige Korrelation zwischen erhöhtem Cholesterinspiegel und Schlaganfallrisiko ist jedoch noch nicht eindeutig bewiesen. Ergebnisse aus Studien zeigten, dass hohe Serum-Cholesterin-Werte bei Menschen zwischen 55 und 84 Jahren keine Auswirkung auf die kardiovaskuläre Mortalität zeigen (Newson et al., 2011; Krumholz et al., 1994). In der Heart Protection Study zeigte sich die Reduktion des Schlaganfallrisikos um 25% unter der Behandlung mit 20mg Simvastatin im Vergleich zu Placebo (Heart Protection Study Collaborative Group, 2002). Es wird eine

Sekundärprophylaxe mit Statinen bei dem Erleiden eines Schlaganfalls auch bei normalem Cholesterinwert empfohlen (Mohls et al., 2005). Ursächlich wird eine Wirkung auf das Endothel von den Hirngefäßen und eine antiinflammatorische, plaquestabilisierende Wirkung der Statine diskutiert. Mehr als die Hälfte unserer Patienten wiesen eine Hyperlipidämie auf.

In Sachen Diabetes mellitus, speziell der nicht konsequent behandelte Diabetes mellitus, führt nahezu immer zur Arteriosklerose (Mazzone et al., 2008) und erhöht damit das Schlaganfallrisiko um das zwei- bis sechsfache (Toumileht et al., 1999). Ziel ist es, bei einem Schlaganfallereignis eine Normoglykämie anzustreben. Nach Angaben der Deutschen Diabetes Gesellschaft sollen HbA1c Werte unter 8% angestrebt werden. Die Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern, wie Acetylsalicylsäure, als Primärprophylaxe, reduziert die kardiale Mortalität um 5% und die Gesamtmortalität um 7,8%, bei Diabetes mellitus Typ 2 (Harpaz et al., 1998).

Die Acetylsalicylsäure (ASS) ist der am häufigsten verwendete Thrombozyten-Aggregationshemmer. Der Langzeiteffekt einer Acetylsalicylsäure-Therapie in der Sekundärprophylaxe reduziert das Risiko an weiteren kardiovaskulären Ereignissen zu erkranken. Eine Metaanalyse von 287 randomisierten Studien bei Patienten nach Myokardischämie, cerebraler Ischämie, koronarer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit, Vorhofflimmern zeigte eine Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse um rund 25% (Antithrombotic Trialists`Collaboration, BMJ, 2002).

Das Phänomen Acetylsalicylsäure-Resistenz (Ausbleiben einer Thrombozyten-Aggregationshemmung vs. klinischer Prophylaxe-versagen) ist bisher nicht eindeutig definiert. Es existieren verschiedene Definitionen und Einteilungen. Wichtig dabei ist die klinische Relevanz, was bedeutet, ein erneutes cerebrovaskuläres Ereignis zu

vermeiden. Wong und Mitarbeiter schlugen eine Unterscheidung zwischen klinischer, biochemischer, pharmakologischer und funktioneller Acetylsalicylsäure-Resistenz (Wong et al., 2004) vor. Eine klinische Resistenz auf Acetylsalicylsäure zeigt sich beim Auftreten eines atherothrombotischen Ereignisses unter Anwendung einer ASS-Therapie. Als biochemische Acetylsalicylsäure-Resistenz bezeichnet man das Auftreten von normalen Laborbefunden unter Acetylsalicylsäure. Eine pharmakologische Acetylsalicylsäure-Resistenz findet man, wenn eine persistierende Produktion von Thromboxan-A₂ oder Metaboliten unter Acetylsalicylsäure nachzuweisen ist. Von einer funktionellen Acetylsalicylsäure-Resistenz spricht man beim Persistieren der Thrombozytenaggregation unter der Acetylsalicylsäure-Therapie.

Es existieren verschiedene Labormethoden zur Messung der Thrombozytenaggregation unter Acetylsalicylsäure. Als ex-vivo-Test gilt die Blutungszeit. Die in-vitro-Tests haben entweder die Fähigkeit unter der Gabe von Acetylsalicylsäure die Thromboxansynthese zu suprimieren oder verschiedene Phasen der Thrombozytenfunktion zu messen (Thrombozytenadhäsion, Thrombozytenaggregation, Thrombozytenaktivierung). Der Thrombozyten-Funktions-Analyser (PFA-100) misst die primäre hämostatische Funktion ex vivo in vitro. Die Messung wird in einer Kollagen/Epinephrin-Meßzelle durchgeführt. Dabei wird die Verschlusszeit der Membrane bestimmt. Ist die Verschlusszeit nicht adäquat verlängert, wird ein fehlendes Ansprechen auf Acetylsalicylsäure postuliert. Grundmann et al., untersuchten 53 Patienten mit Acetylsalicylsäure und zerebrovaskulärem Ereignis. Die Patienten wurden in zwei Gruppen unterteilt: Patienten (n=35) bei denen innerhalb der letzten 3 Tage eine zerebrale Ischämie auftrat und Patienten (n=18) die innerhalb der letzten 24 Monate kein

zerebrovaskuläres Ereignis erlitten hatten. 34% der Patienten in der ersten Gruppe zeigten keine Verlängerung der Verschlusszeit und wurden als Acetylsalicylsäure-resistent bezeichnet. In der zweiten Gruppe zeigten alle Patienten eine verlängerte Verschlusszeit und waren damit Responder. In Studien bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit bei denen die Thrombozytenaggregation mittels PFA-100 (Platelet Function Analyser) gemessen wurde, variieren die Raten der Acetylsalicylsäure-Nonresponder von 10% bis 52 % bei einer Acetylsalicylsäure-Dosis zwischen 75 bis 300mg (Andersen et al., 2003; Macchi et al., 2002; Ziegler et al., 2002, Hezard et al., 2003).

Poulsen und Mitarbeiter sehen als potentielle Mechanismen der Aspirinresistenz: eine fehlende Compliance an, inadäquate Dosis von Acetylsalicylsäure, alternative Stoffwechselwege der Thromboxan-Synthese, erhöhten Umsatz von Thrombozyten, alternative Stoffwechselwege, die die Thrombozytenfunktion stimulieren und die zusätzliche Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika außer Acetylsalicylsäure (Poulsen et al., 2005).

Die Incompliance wurde in der Studie von Cotter und Mitarbeitern nachgewiesen und ein Patient-Compliance-Interview empfohlen (Coter et al., 2004). Bei Grundmann et al., wurde die Einnahme von Acetylsalicylsäure unter ärztlicher Kontrolle durchgeführt; insofern fiel in dieser Studie die Incompliance als Erklärung aus.

Bei manchen Patienten scheint die in Deutschland empfohlene Dosis der Acetylsalicylsäure von 100mg nicht ausreichend zu sein. Einige Studien zeigen, dass eine Erhöhung der Acetylsalicylsäure-Dosis, zu einer Reduktion der Aspirinresistenz führen kann (Macchi et al., 2003; Christiaens et al., 2003).

Durch Zytokine, Endotoxine und Wachstumshormone kann es zur Induktion vom 2-Isoenzym der Cyclooxygenase (COX-2) und damit zur Produktion von Thromboxan-A führen. Damit entsteht eine Resistenz gegen Acetylsalicylsäure.

Bei einem erhöhten Thrombozytenumsatz kann es ebenfalls zu einer Aspirinresistenz kommen. Von Rocca et al., wurde untersucht, dass neugebildete Thrombozyten hohe Konzentrationen von Cyclooxygenase-2 enthalten und Thromboxan-A produzieren.

Eine Thrombozytenaktivierung durch Thrombin, Noradrenalin, Kollagen und ADP kann zu einer gesteigerten Thrombozytenaggregation führen (Macchi et al., 2002; Kawasaki et al., 2000). In einer Studie bei gesunden Probanden konnte gezeigt werden, dass eine durch Noradrenalin induzierte Aggregation von Thrombozyten, nicht vollständig durch die Gabe von Acetylsalicylsäure verhindert werden kann (Larson et al., 1994).

Verschiedene genetische Polymorphismen der Cyclooxygenase-1 werden als weitere Ursache der Aspirinresistenz gesehen (Homoncik et al., 2000; Christiaens et al., 2003).

Zusammenfassend gibt es keine klare Definition der Aspirinresistenz. Das Phänomen ist zwar von mehreren Autoren beschrieben aber noch nicht ausreichend untersucht worden. Außerhalb von Studien erfolgt die Einteilung von Patienten als Nonresponder auf Acetylsalicylsäure rein klinisch. Die Messung der Thrombozytenaggregation als laborchemische Kontrolle der Effektivität einer ASS-Therapie hat sich bislang in der Routine nicht durchgesetzt, sollte aber zumindest bei Patienten ohne weiteren nachweisbaren, außer thromboembolische, Ursachen für einen Apoplex, erwogen werden. Vor einer Medikamenten-Umstellung im Rahmen

der Sekundärprophylaxe sollte überlegt werden, ob die ASS-Dosis ausreichend war und falls nicht, ob nicht eine Erhöhung der ASS-Dosis bis zum Nachweis eines Einflusses auf die Thrombozytenaggregation vorgenommen werden könnte.

5 Zusammenfassung

5.1 Deutsche Version

5.1.1 Hintergrund:

Der Schlaganfall zählt zu den häufigsten Todesursachen weltweit. Das kardiovaskuläre und cerebral ischämische Risiko ist definiert als das Risiko, ein Ereignis eines thromboembolischen Geschehens zu erleiden. Die gängige Sekundärprophylaxe ist nach wie vor die Gabe von Acetylsalicylsäure (ASS). Die übliche Tagesdosis beträgt 100mg. Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie empfiehlt bei Patienten mit erhöhtem Risiko für ein Schlaganfallrezidiv die Gabe von 75mg Clopidogrel einmal täglich oder die Kombination von 25mg Acetylsalicylsäure und 200mg Dipyridamol zweimal täglich. Bei Patienten mit einem niedrigen Risiko, ein Schlaganfallrezidiv zu erleiden scheint die Gabe von 100mg Acetylsalicylsäure pro Tag ausreichend zu sein.

Der Begriff der „Acetylsalicylsäure-Resistenz“ wird in der Literatur oft verwendet aber unterschiedlich definiert. Grundsätzlich geht es um die Beschreibung einer unzureichenden antithrombotischen Wirkung, eigentlich aber um eine wirksame (Sekundär-)Prophylaxe im Sinne einer klinischen Betrachtung. Im pharmakologischen Sinne hingegen handelt es sich bei Acetylsalicylsäure-Resistenz um eine nicht ausreichend effiziente Thrombozytenaggregationshemmung.

Zu den Risikofaktoren eines ischämischen Insultes zählen unter anderem: Alter, Geschlecht, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus.

In dieser Arbeit wurden Patienten der Stroke Unit untersucht, die ein cerebrovasculäres Ereignis erlitten hatten. Ziel war, bei Patienten nach einem erstmaligen ischämischen Insult und bei einem Schlaganfallrezidiv, die laborchemischen Non-Responder auf Acetylsalicylsäure (i. e. Therapieversager im Sinne einer nicht ausreichenden Thrombozytenaggregationshemmung per ex vivo – in vitro Bestimmung) zu identifizieren und den klinischen Non-Respondern gegenüberzustellen. Erfasst wurden auch die Schlaganfall-Risikofaktoren.

5.1.2 Material und Methoden:

Die Bestimmung der Thrombozytenaggregationshemmung erfolgte mittels des sogenannten Platelet Function Analyser (PFA-100). Die Messung der Thrombozytenaggregationshemmung erfolgte mittels Kollagen/Epinephrin-Stimulation in einer Messzelle.

5.1.3 Ergebnisse:

Es wurden insgesamt 71 Patienten untersucht, davon erlitten 53 ein Erstereignis eines ischämischen Insultes und 18 ein Apoplex-Rezidiv. Bis auf einen Patienten wiesen alle einen arteriellen Hypertonus auf. Insgesamt 20 Patienten hatten Diabetes mellitus. Bei 26 Patienten wurde eine Hyperlipidämie diagnostiziert.

Als Responder für Acetylsalicylsäure wurden Patienten mit verlängerter Verschlusszeit in der Kollagen/Epinephrin Messzelle definiert (Normwerte: 85-165 sec.). Wir fanden 14 (19,7%) Nonresponder.

5.1.4 Schlussfolgerung:

Das Phänomen Acetylsalicylsäure-Resistenz (Ausbleiben einer Thrombozyten-Aggregationshemmung vs. klinischer Prophylaxe-versagen) ist bisher nicht eindeutig abgegrenzt. Das Phänomen ist zwar von mehreren Autoren beschrieben aber noch nicht ausreichend untersucht worden. Außerhalb von Studien erfolgt die Einteilung von Patienten als Nonresponder auf Acetylsalicylsäure rein klinisch. Eine Untersuchung der Wirksamkeit der Therapie sollte bei Schlaganfall-Rezidiven unter Acetylsalicylsäure, zumindest bei Patienten ohne (außer thromboembolische) weiteren nachweisbaren Ursachen für Apoplex, erwogen werden. Vor einer Medikamenten-Umstellung im Rahmen der Sekundärprophylaxe sollte zumindest diskutiert werden, ob die Acetylsalicylsäure-Dosis zur Thrombozytenaggregation ausreichend war und falls nicht, ob nicht eine Erhöhung der Dosis bis zum Nachweis eines Einflusses auf die Thrombozytenaggregation vorgenommen werden sollte.

5.2 Englische Version

Summary:

5.2.1 Background:

Stroke is one of the leading causes of death worldwide. The cardiovascular and cerebral ischemic risk is defined as the risk of suffering from ischemic injury resulting from a thromboembolic event. The current secondary prevention – provided fibrillation is excluded - is still the administration of acetylsalicylic acid (ASA). The usual daily dose in Germany is 100mg. The guideline of the German Society of Neurology recommends in patients with increased risk for stroke recurrence, administration of 75mg of clopidogrel once a day, or the combination of 25mg of acetylsalicylic acid and 200mg of dipyridamole twice a day. In patients with low risk of stroke recurrence the administration of 100mg acetylsalicylic acid per day seems to be sufficient.

The concept of "acetylsalicylic acid resistance" is often used in literature, but defined differently. Basically, it is described as an inadequate antithrombotic effect, but it is actually an effective (secondary) prophylactic effect of the drug from a clinical standpoint. In the pharmacological sense, however, the acetylsalicylic acid resistance is about a diminished responsiveness to the inhibitory effect of acetylsalicylic acid on platelet aggregation.

The risk factors of ischemic injury included: age, gender, hypertension, hyperlipidemia and diabetes.

The aim of our investigation was to case study patients after a first ischemic stroke or a stroke recurrence to identify the chemical laboratory non-responders to acetylsalicylic acid (i.e. lack of inhibition of platelet aggregation in ex vivo - in vitro assay) and compare to clinical non-responders. The risk factors for stroke also formed part of the study.

5.2.2 Material and Methods:

Our study looked at patients in the stroke unit who had suffered from a cerebrovascular event. The determination of the inhibition of platelet aggregation was performed using the so-called Platelet Function Analyzer (PFA-100). The measurement of the inhibition of platelet aggregation was performed by stimulation with collagen / epinephrine cell.

5.2.3 Results:

A total of 71 patients were examined, 53 had the first event of an ischemic insult, and 18 stroke recurrence. All except one patient showed an arterial hypertension. A total of 20 patients had diabetes mellitus. 26 patients were diagnosed with hyperlipidemia. Patients with prolonged closure time in the collagen / epinephrine cell (normal range: 85-165 sec) were defined as responders to acetylsalicylic acid. We found 14 (19.7%) non-responders.

5.2.4 Conclusion:

The phenomenon of acetylsalicylic acid resistance (absence of a platelet aggregation inhibition vs. clinical prophylaxis failure) is not yet clearly defined. The phenomenon has been described by several authors, but has not been adequately studied. Otherwise, the classification of patients as non-responders to acetylsalicylic acid is purely clinical. A study of the effectiveness of acetylsalicylic acid therapy should assist in preventing stroke recurrence among those receiving acetylsalicylic acid, at least in patients without other detectable causes, but thromboembolic stroke should be considered. Before changing a medication in the context of secondary prophylaxis, it should be discussed whether or not the aspirin dose was sufficient. If it is insufficient, one should consider increasing the dose of acetylsalicylic acid to prove the influence on platelet aggregation.

6 Literatur

Abaci A., Caliskan M. Bayram F., Yilmaz Y., Cetin M., Unal A., Cetin S. , (2006). *A new definition of aspirin non-responsiveness by platelet function analyzer-100 and its predictors.* Platelets 17(1): 7-13.

Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ., Biller J., Love BB., Gordon DL., Marsh EE 3rd. (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.* Stroke 24: 35–41.

Alberts M. J., Bergman D. L., Molner E., Jovanovic BD., Ushiwata I., Teruya J.(2004). *Antiplatelet effect of aspirin in patients with cerebrovascular disease.* Stroke 35(1): 175-178.

Amarenco P., Goldstein L. B., Messig M., O'Neill BJ., Callahan A 3rd., Sillesen H., Hennerici MG., Zivin JA., Welch KM., SPARCL Investigators (2009). *Relative and cumulative effects of lipid and blood pressure control in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels trial.* Stroke 40(7): 2486-2492.

Antithrombotic Trialists` Collaboration. *Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients.* BMJ.2002;324:71-86

Arenillas J. F., Moro M. A., Davalos A. (2007). *The metabolic syndrome and stroke: potential treatment approaches.* Stroke 38(7): 2196-2203.

Asberg S., Henriksson K. M., Farahmand B., Asplund K., Norrving B., Appelros P., Stegmayr B., Asberg KH., Terent A. (2010). *Ischemic stroke and secondary*

prevention in clinical practice: a cohort study of 14,529 patients in the Swedish Stroke Register. Stroke 41(7): 1338-1342.

Beigel R., Hod H., Fefer P., Asher H., Novikov I., Shenkman B., Savion N., Varon D., Matetzky S. (2011). *Relation of aspirin failure to clinical outcome and to platelet response to aspirin in patients with acute myocardial infarction. Am J Cardiol 107(3): 339-342.*

Bejot Y., M. Caillier M., Rouaud O., Benatru I., Maugras C., Osseby GV., Giroud M. (2007). *Epidemiology of strokes. Impact on the treatment decision. Presse Med 36(1 Pt 2): 117-127.*

Bejot Y. and M. Giroud (2010). *Stroke in diabetic patients. Diabetes Metab 36 Suppl 3: S84-87.*

Bennett D., Yan B., Macgregor L., Eccleston D., Davis SM. (2008). *A pilot study of resistance to aspirin in stroke patients. J Clin Neurosci 15(11): 1204-1209.*

Berent R. and H. Sinzinger (2011). *Aspirin - resistance? A few critical considerations on definition, terminology, diagnosis, clinical value, natural course of atherosclerotic disease, and therapeutic consequences. Vasa 40(6): 429-438.*

Bernstein P. L., Jacobson B. F., Connor MD., Becker PJ. (2009). *Aspirin resistance in South African Caucasian patients with thrombotic cerebrovascular events. J Neurol Sci 277(1-2): 80-82.*

Boncoraglio G. B., Bodini A., Brambilla C., Corsini E., Carierro M.R., Paratti E.A. (2009). *Aspirin resistance determined with PFA-100 does not predict new thrombotic*

events in patients with stable ischemic cerebrovascular disease. *Clin Neurol Neurosurg* 111(3): 270-273.

Bonita R, Beaglehole R. (1986). *Does treatment of hypertension explain the decline in mortality from stroke?*. *Brit Med J* 293: 191-192

Borgermann J., Kanashnik A., Sossdorf M., Gummert J., Lösche W.(2010). *Individual variability of response and non-response to acetyl salicylic acid after cardiac surgery.* *Platelets* 21(8): 610-615.

Broderick J. P., Bonomo J. B., Kissela BM., Khoury JC., Moomaw CJ., Alwell K., Woo D., Flaherty ML., Kharti P., Adeoye O., Ferioli S., Kleindorfer DO. (2011). *Withdrawal of antithrombotic agents and its impact on ischemic stroke occurrence.* *Stroke* 42(9): 2509-2514.

Brown R.D., Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO (1996). *Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989.* *Stroke* 27(3): p. 373-80

Buchanan MR, Brister SJ. (1995) *Individual variation in the effects of ASA on platelet function: Implications for the use of ASA clinically.* *Can J Cardiol* 11: 221-227.

Bugnicourt J. M., Roussel B., Garcia PY., Canaple S., Lamy C., Godefroy O. (2011). *Aspirin non-responder status and early neurological deterioration: a prospective study.* *Clin Neurol Neurosurg* 113(3): 196-201.

Burt V.L., Whelton P., Roccella EJ., Brown C., Cutler JA., Higgins M., Horan MJ., Labarthe D. (1995) *Prevalence of hypertension in the US adult population.*

Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991.
Hypertension 25(3): p. 305-13

Cattaneo M., Lecchi A., Agati B., Lombardi R., Zighatti MI. (1999). *Evaluation of platelet function with the PFA-100 system in patients with congenital defects of platelet secretion.* ThrombRes.Nov1; 96(3):213-7

Cattaneo M. (2004). *Aspirin and clopidogrel: efficacy, safety, and the issue of drug resistance.* Arterioscler Thromb Vasc Biol. 24(11): p. 1980-7.

CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. (1997) *CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischaemic stroke.* Lancet 349: 1641-1649

Castilla Guerra L., del Carmen Fernandez Moreno M., Lopez Chozas JM., Jimenez Hernandez MD. (2008). *Statins in stroke prevention: what an internist should know.* Eur J Intern Med 19(1): 8-14.

Cesaroni G., Agabiti N., Forastiere F., Perruci CA. (2009). *Socioeconomic differences in stroke incidence and prognosis under a universal healthcare system.* Stroke 40(8): 2812-2819.

Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiedbach NH, Eberlein KA, Godwin J, Quizilbash N., Taylor JO., Hennekens CH. (1990). *Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2, short – term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context.* Lancet 335: 827-838

Coma-Canella, I., A. Velasco, Castano S. (2005). *Prevalence of aspirin resistance measured by PFA-100*. *Int J Cardiol* 101(1): 71-76.

Cotter G, Shemesh E, Zehavi M, Dinur I, Rudnick A, Milo O, Vered Z., Krakover R., Kaluski E., Kornberg A. (2004). *Lack of aspirin effect: Aspirin resistance or resistance to taking aspirin?* *Am Heart J* 147:293–300

Chen WH, Lee PY, Ng W, Tse HF, Lau CP. (2004). *Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment*. *J Am Coll Cardiol* 43: 1122-1226.

Chobanian A.V., Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr, Roccella EJ. (2003) *Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report*. *Jama* 289(19): p. 2560-72

Christiaens L, Macchi L, Herpin D, Coisne D, Duplantier C, Allal J, Mauco G., Brizard A. (2003). *Resistance to aspirin in vitro at rest and during exercise in patients with angiographically proven coronary artery disease*. *Thromb Res* 108:115–9

Crescente M., A. Di Castelnuovo, Iacoviello L., de Gaetano G., Cerletti C. (2008). *PFA-100 closure time to predict cardiovascular events in aspirin-treated cardiovascular patients: a meta-analysis of 19 studies comprising 3,003 patients*. *Thromb Haemost* 99(6): 1129-1131.

Dawson J., Quinn T., Rafferty M., Higgins P., Ray G., Lees KR., Walters MR. (2011). *Aspirin resistance and compliance with therapy*. Cardiovasc Ther 29(5): 301-307.

Dharmasaroja P. (2008). *Aspirin non-responders in Thai ischemic stroke/TIA patients*. J Med Assoc Thai 91(6): 818-821.

Diener HC (2005). *10 Jahre Stroke Units in Deutschland*. Akt Neurol 32:311-312

Di Minno G. (2011). *Aspirin resistance and platelet turnover: a 25-year old issue*. Nutr Metab Cardiovasc Dis 21(8): 542-545.

DiChiara J., Bliden K. P., Tantry US., Hamed MS., Antonino MJ., Suarez TA., Bailon O., Singla A., Gurbel PA. (2007). *The effect of aspirin dosing on platelet function in diabetic and nondiabetic patients: an analysis from the aspirin-induced platelet effect (ASPECT) study*. Diabetes 56(12): 3014-3019.

Ederle J. and M. M. Brown (2008). *Stroke prevention*. Herz 33(7): 518-523.

Eikelboom, J. W., Hirsh J., Weitz JI., Johnston M., Yi Q., Yusuf S. (2002). *Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events*. Circulation 105(14): 1650-1655.

Englyst, N. A., Horsfield G., Kwan J., Byrne CD. (2008). *Aspirin resistance is more common in lacunar strokes than embolic strokes and is related to stroke severity*. J Cereb Blood Flow Metab 28(6): 1196-1203.

Eriksson, M., Glader E. L., Norving B., Ternet A., Stegmayr B. (2009). *Sex differences in stroke care and outcome in the Swedish national quality register for stroke care.* Stroke 40(3): 909-914.

Erlanger Schlaganfall Register. Anhaltszahlen zum Schlaganfall

European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and ESO Writing Committee (2008). *Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack.* Dis 2008; 25: 457–507

Favaloro E. J. (2008). *Clinical utility of the PFA-100.* Semin Thromb Hemost 34(8): 709-733.

Feher G., Feher A., Pusch G., Lupkovics G., Szapary L., Papp E. (2009). *The genetics of antiplatelet drug resistance.* Clin Genet 75(1): 1-18.

Fong, J., Cheng-Ching E., Hussain MS., Katzan I., Gupta R. (2011). *Predictors of biochemical aspirin and clopidogrel resistance in patients with ischemic stroke.* J Stroke Cerebrovasc Dis 20(3): 227-230.

Fremes SE, Levinton C, Naylor CD, Chen E, Christakis GT, Goldman BS. (1993). *Optimal antithrombotic therapy following aortocoronary bypass: a meta-analysis.* Eur J Cardiothorac Surg 7: 169-180.

Gasparyan A. Y., Watson T., Lip GY (2008). *The role of aspirin in cardiovascular prevention: implications of aspirin resistance.* J Am Coll Cardiol 51(19): 1829-1843.

Goldstein L, Hankey G. (2006). *Advances in primary stroke prevention*. Stroke. Feb 37(2):317-319

Greer D. M. (2010). *Aspirin and antiplatelet agent resistance: implications for prevention of secondary stroke*. CNS Drugs 24(12): 1027-1040.

Grehl H, Reinhardt F. *Checkliste Neurologie*. Stuttgart, 2008

Gremmel, T., S. Steiner-Böcker. *Aspirinresistenz - Klinische Relevanz eines komplexen Phänomens*. Zeitschrift für Gefäßmedizin, 2008.

Grotemeyer KH, Scharafinski HW, Husstedt IW. (1993). *Two-year follow-up of aspirin responder and aspirin non responder. A pilot-study including 180 post-stroke patients*. Thromb Res 71: 397-403.

Grundmann, K., Jaschonek K., Kleine J., Dichgans J., Topka H. (2003). *Aspirin non-responder status in patients with recurrent cerebral ischemic attacks*. J Neurol 250(1): 63-66.

Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. (2003). *A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease*. J Am Coll Cardiol 41: 961-965.

Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, Gurm H, Welsh PA, Brooks L, Sapp SK, Topol EJ. (2001). *Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease*. Am J Cardiol 88: 230-235.

Gurbel P.A., U.S. Tantry. (2006). *Aspirin and clopidogrel resistance: consideration and management.* J Interv Cardiol 19(5): p. 439-48.

Hankey GJ, Eikelboom JW. (2006). *Aspirin resistance.* Lancet 367: 606-617

Harpaz D, Gottlieb S, Graff E, Boyko V, Kishon Y, Behar S. (1998). *Effects of aspirin treatment on survival in non-insulin-dependent diabetic patients with coronary artery disease. Israeli Bezafibrate Infarction Prevention Study Group.* Am J Med.105(6):494–9

Harrison P., Segal H., Silver L., Syed A., Cuthbertson FC., Rothwell PM. (2008). *Lack of reproducibility of assessment of aspirin responsiveness by optical aggregometry and two platelet function tests.* Platelets 19(2): 119-124.

Helgason CM, Bolin KM, Hoff JA, Winkler SR, Mangat A, Tortorice KL, Brace LD. (1994). *Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke.* Stroke 25: 2331-2336.

Hohlfeld T., Weber A. A., Junghans U., Schumacher M., Boucher M., Schrör K., Siebler M. (2007). *Variable platelet response to aspirin in patients with ischemic stroke.* Cerebrovasc Dis 24(1): 43-50.

Homoncik M, Jilma B, Hergovich N, Stohlawetz P, Panzer S, Speiser W. (2000). *Monitoring of aspirin (ASA) pharmacodynamics with the platelet function analyzer PFA-100TM.* Thromb Haemost 83:316–21

Jeon S. B., Song H. S., Kim B.J., Kim H.J., Kang D.W., Kim J.S., Kwon S.U. (2010) *Biochemical aspirin resistance and recurrent lesions in patients with acute ischemic stroke.* Eur Neurol 64(1): 51-57.

Jilma B, Fuchs I. (2001) Detecting aspirin resistance with the platelet function analyzer (PFA 100). Am J Cardiol. 88 (11):1348-9

Jorgensen H., Stig M., Nakayama H., Raaschou., Olsen T. (1997) *Akute stroke: Prognosis and aprediction of the effect ofmedical treatment on outcome and health care utilization: TheCopenhagen Stroke Study.* American Academy of Neurology 49: 1335-1342

Karepov V., Tolpina G., Kuliczkowski W., Serebruany V. (2008). *Plasma triglycerides as predictors of platelet responsiveness to aspirin in patients after first ischemic stroke.* Cerebrovasc Dis 26(3): 272-276.

Karon, B. S., Wockenfus A., Scott R., Hartmann S.J., McConell J.P., Santrach P.J., Jaffe A.S. (2008). *Aspirin responsiveness in healthy volunteers measured with multiple assay platforms.* Clin Chem 54(6): 1060-1065.

Kawasaki T, Ozeki Y, Igawa T, Kambayashi J. (2000). *Increased platelet sensitivity to collagen in individuals resistant to lowdose aspirin.* Stroke 31:591–5

Kelly-Hayes, M. (2010). *Influence of age and health behaviors on stroke risk: lessons from longitudinal studies.* J Am Geriatr Soc 58 Suppl 2: S325-328.

Kolominsky-Rabas, P.L., Sarti C., Heuschmann PU., Graf C., Siemonsen S., Neundoerfer B., Katalinic A., Lang E., Gassmann KG., von Stockert TR. (1998). *A prospective community-based study of stroke in Germany—the Erlangen Stroke Project (ESPro): incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months.* Stroke 29(12): p. 2501-6.

Kolominsky-Rabas P.L., Heuschmann P.U. (2002). *Incidence, etiology and long-term prognosis of stroke.* Fortschr Neurol Psychiatr. 70(12): p. 657-62

Krasopoulos G., Brister SJ., Beattie DS., Buchanan MR. (2008). *Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis.* BMJ 336(7637): 195-198.

Krumholz HM., Seeman TE., Merrill SS., Mendes de Leon CF., Vaccarino V., Silvermann DL., Tsukahara R., Ostfeld AM., Berkman LF. (1994). *Lack of association between cholesterol and coronary heart disease mortality and morbidity and all-cause mortality in persons older than 70 years.* JAMA 272: 1335-1340.

Kuliczowski W, Halawa B, Korolko B, Mazurek W. (2005). *Aspirin resistance in ischaemic heart disease.* Kardiol Pol 62: 14-25.

Labreuche J., Touboul PJ., Amarenco P. (2009). *Plasma triglyceride levels and risk of stroke and carotid atherosclerosis: a systematic review of the epidemiological studies.* Atherosclerosis 203(2): 331-345.

Lakshminarayan K., Schissel C., Anderson DC., Vazquez G., Jacobs DR Jr., Ezzedine M., Luepker RV., Virnig BA. (2011). *Five-year rehospitalization outcomes in a cohort of patients with acute ischemic stroke: Medicare linkage study.* Stroke 42(6): 1556-1562.

Larsson PT, Wallen NH, Hjerdahl P. (1994). *Norepinephrine-induced human platelet activation in vivo is only partly counteracted by aspirin.* *Circulation* 89:1951–7

Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., Peto R., Collins R. (2002). *Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies.* *Lancet* 360(9349): p. 1903-13

Liu A. J., Guo JM., Xia W., Su Df. (2010). *New strategies for the prevention of stroke.* *Clin Exp Pharmacol Physiol* 37(2): 265-271.

Macchi L, Christiaens L, Brabant S, Sorel N, Ragot S, Allal J, Mauco G., Brizard A. (2003). *Resistance in vitro to low-dose aspirin is associated with platelet PIA1 (GP IIIa) polymorphism but not with C807T (GP Ia/IIa) and C-5T Kozak (GP Iba) polymorphisms.* *J Am Coll Cardiol* 42:1115–9

Macchi L., Petit E., Brizard A., Gil R., Neau JP. (2004). *Aspirin resistance in vitro and hypertension in stroke patients.* *J Thromb Haemost* 2(11): 2051-2053.

Mammen EF., Alshameeri RS.,Comp PC. (1995). *Preliminary data from a field trial of the PFA-100 system.* *Semin.Thromb.Hemost.* 21 Suppl 2, 113-121.

Mammen EF., Comp PC., Gosselin R., Greenberg C., Hoots WK., Kessler Larkin EC., Liles D., and Nugent DJ. (1998). *PFA-100 system: a new method for assessment of platelet dysfunction.* *Semin.Thromb.Hemost.* 24, 195-202.

Marsh JD., Keyrouz SG. (2010). *Stroke prevention and treatment.* *J Am Coll Cardiol* 56(9): 683-691.

Martin CP, Talbert RL. (2005). *Aspirin resistance: an evaluation of current evidence and measurement methods.* Pharmacotherapy 25: 942-953

Mason PJ., Jacobs EK, Freedman JE. (2005). *Aspirin resistance and atherothrombotic disease.* J Am Coll Cardiol 46(6): 986-993.

Mazzone T., Chait A., Plutzky J. (2008). *Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies.* Lancet 371(9626): p. 1800-9

Mirkhel A., Peyster E., Sundeen J, Greene L, Michelson AD, Hasan A, Domanski M. (2006). *Frequency of aspirin resistance in a community hospital.* Am J Cardiol 98(5): 577-579.

Mitchell JA., Akarasereenont P., Thiemermann C., Flower RJ., Vane JR. (1994). *Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase.* Proc Natl Acad Sci 90: 11693-11697.

Mueller T., Dieplinger B., Poelz W., Haltmayer M. (2009). *Utility of the PFA-100 instrument and the novel multiplate analyzer for the assessment of aspirin and clopidogrel effects on platelet function in patients with cardiovascular disease.* Clin Appl Thromb Hemost. 15(6): p. 652-9.

Muller I., Besta F., Schulz C., Massberg S., Schonig A., Gawaz M. (2003). *Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement.* Thromb Haemost, 89(5):p. 783-7.

Müller MR, Salat A, Stangl P, Murabito M, Pulaki S, Boehm D, Koppensteiner R, Ergun E, Mittlboeck M, Schreiner W, Losert U, Wolner E. (1997). *Variable platelet*

response to low-dose ASA and the risk of limb deterioration in patients submitted to peripheral arterial angioplasty. Thromb Haemost 78: 1003-1007.

Neal B., MacMahon S., Chapman N. (2000). *Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Lancet 356(9246): p. 1955-64*

Newson RS., Felix JF., Heeringa J., Hofman A., Witteman JC., Tiemeier H. (2011). *Association between serum cholesterol and noncardiovascular mortality in older age. J Am Geriatr Soc 59:1779*

Ozben S., Ozben B., Tanrikulu AM., Ozer F., Ozben T. (2011). *Aspirin resistance in patients with acute ischemic stroke. J Neurol 258(11): 1979-1986.*

Paciaroni M., Bogousslavsky J. (2010). *Primary and secondary prevention of ischemic stroke. Eur Neurol 63(5): 267-278.*

Pamukcu B., Oflaz H., Onur I., Oncur A., Umman B., Koylan M., Bugra Z., Meric M., Nisanci Y. (2007). *Aspirin-resistant platelet aggregation in a cohort of patients with coronary heart disease. Blood Coagul Fibrinolysis 18(5): 461-465.*

Pamukcu B., Oflaz H., Acar RD., Umman S., Koylan N., Umman B., Nisanci Y. (2005). *The role of exercise on platelet aggregation in patients with stable coronary artery disease: exercise induces aspirin resistant platelet activation. J Thromb Thrombolysis 20: 17-22.*

Patrono C. (2003). *Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical read-outs.* J Thromb Haemost 1: 1710-1713.

Patrono C., Rocca B. (2008). *Aspirin: promise and resistance in the new millennium.* Arterioscler Thromb Vasc Biol 28(3): s25-32.

Patrono C., Bachmann F., Baigent C., et al. (2004). *Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology.* Eur Heart J 25: 166-181.

Peters AJ., Borries M., Gradaus F., Jax TW., Schoebel FC., Strauer BE. (2001). *In vitro bleeding test with PFA-100-aspects of controlling individual acetylsalicylic acid induced platelet inhibition in patients with cardiovascular disease.* J Thromb Thrombolysis 12(3):263-72

Poulsen TS., Kristensen SR., Korsholm L., Haghfeld T., Jorgensen B., Licht PB., Mickley H. (2007). *Variation and importance of aspirin resistance in patients with known cardiovascular disease.* Thromb Res 120(4): 477-484.

Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (**LIPID**) Study Group. N Engl J Med, 1998. 339(19): p. 1349-57

Pujol Lereis VA., Ameriso S., Povedano GP., Ameriso SF. (2011). *Ischemic Stroke in Patients Receiving Aspirin.* J Stroke Cerebrovasc Dis. 8: p.868-72

Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: **the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)**. *Lancet*, 1994. 344(8934): p. 1383-9

Reeves MJ, Bushnell CD., Howard G., Gargano JW., Duncan PW., Lynch G., Khatiwoda A., Lisabeth L. (2008). *Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes*. *Lancet Neurol*. 10: p. 915-26

Rundek T., Sacco RL. (2008). *Risk factor management to prevent first stroke*. *Neurol Clin* 26(4): 1007-1045, ix.

Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ., Benavente O., Furie K., Goldstein LB., Gorelick P., Halperin J., Harbaugh R., Johnston SC., Katzan I., Kelly-Hayes M., Kenton EJ., Marks M., Schwamm LH., Tomsick T. (2006). *American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; American Academy of Neurology. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke*. *Circulation* 113: e409–e449

Sacco RL., Boden-Albala B., Gan R., Chen X., Kargman DE., Shea S., Paik MC., Hauser WA. (1998). *Stroke incidence among white, black, and Hispanic residents of an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study*. *Am J Epidemiol*. 147(3): p. 259-68.

Sanossian N., Ovbiagele B. (2006). *Multimodality stroke prevention*. *Neurologist* 12(1): 14-31.

Santilli F., Vazzana N., Liani R., Guagnano MT., Davi G. (2012). *Platelet activation in obesity and metabolic syndrome*. *Obes Rev.* 13(1): 27-42

Schrader, J. (2009). *Stroke and hypertension*. *Internist (Berl)* 50(4): 423-432.

Sofi F., Marcucci R., Gori AM., Abbate R., Gensini GF. (2008). *Residual platelet reactivity on aspirin therapy and recurrent cardiovascular events--a meta-analysis*. *Int J Cardiol* 128(2): 166-171.

Stepf C., Mohr JP. (2002) *Ischemic stroke therapy*. *Annu Rev Med* 53:p.453-75

Stevenson SF., Doubal FN., Shuler K., Wardlaw JM. (2010). *A systematic review of dynamic cerebral and peripheral endothelial function in lacunar stroke versus controls*. *Stroke* 41(6): e434-442.

Stroebele N., Muller-Riemenschneider F., Nolte CH., Müller-Nordhorn J., Bockelbrink A., Willich SN. (2011). *Knowledge of risk factors, and warning signs of stroke: a systematic review from a gender perspective*. *Int J Stroke* 6(1): 60-66.

Sudlow CL., Warlow CP. (1996). *Comparing stroke incidence worldwide: what makes studies comparable?* *Stroke* 27(3): p. 550-8.

Sztriha LK., Sas K., Vecsei L. (2005). *Aspirin resistance in stroke: 2004*. *J Neurol Sci* 229-230: 163-169.

Trialist (CTT) Collaborators. *The effect of lowering LDL cholesterol with statin therapie in people at low risk of vascular disease: Meta-analysis of individual data from 27 randomised trials.* Lancet 2012

Tuomilehto J., Rastenyte D. (1999). *Diabetes and glucose intolerance as risk factors for stroke.* J Cardiovasc Risk 6(4): p. 241-9

Tsantes AE., Mantzios G., Giannopoulou V., Tsigotis P., Bonovas S., Rapti E., Mygiaki E., Kartasis Z., Sitaras NM., Dervenoulas J., Travlou A. (2008). *Monitoring aspirin treatment in patients with thrombocytosis: comparison of the platelet function analyzer (PFA)-100 with optical aggregometry.* Thromb Res 123(1): 100-107.

Van der Worp HB., van Gijn J. (2007). *Clinical Practice. Acute ischemic stroke.* N Eng J Med 357(&):p.552-9

von Pape, K.W., Dzijan-Horn M., Bohner J., Spannagl M., Weisser H., Calatzis A. (2007). *Control of aspirin effect in chronic cardiovascular patients using two whole blood platelet function assays. PFA-100 and Multiplate.* Hamostaseologie,27(3): p. 155-60; quiz 161-2.

Vivas D., Bernardo E., Garcia-Rubira JC., Azcona L., Nunez-Gil I., Gonzales-Ferrer JJ., Macaya C., Angiolillo DJ., Fernandez-Ortiz A. (2011). *Can resistance to aspirin be reversed after an additional dose?* J Thromb Thrombolysis 32(3): 356-361.

Weber AA, Przytulski B, Schanz A, Hohlfeld T, Schrör K. (2002). *Towards a definition of aspirin resistance: a typological approach.* Platelets 13: 37-40.

Weimar C., Benemann J., Michalski D., Müller M., Luckner K., Katsarava Z., Weber R., Diener HC., German Stroke Study Collaboration (2010). *Prediction of recurrent stroke and vascular death in patients with transient ischemic attack or nondisabling stroke: a prospective comparison of validated prognostic scores.* Stroke 41(3): 487-493.

White HD., John Simes R., Anderson NE., Hankey GJ., Watson JD., Hunt D., Colquhoun DM., Glasziou P., Macmahon S., Kirby AC., West MJ., Tonkin AM. (2000). *Pravastatin therapy and the risk of stroke.* N Engl J Med, 343(5): p. 317-26

Williams MS., Kickler TS., Vaidya D., Nq´alla LS., Bush DE. (2006). *Evaluation of platelet function in aspirin treated patients with CAD.* J Thromb Thrombolysis 21(3): 241-247.

Wolf PA., D´Agostino RB., O´Neal MA., Sytkowski P., Kase CS., Belanger AJ., Kannel WB. (1992). *Secular trends in stroke incidence and mortality. The Framingham Study.* Stroke 23(11): p. 1551-5

Wongs S., Appleberg M., Ward CM., Lewis DR. (2004). *Aspirin resistance in cardiovascular disease: a review.* Eur J Vasc Endovasc Surg 27: 456-65

Zhang WW., Cadilhac DA., Donnan GA., O´Callaghan C., Dewey HM. (2009). *Hypertension and TIA.* Int J Stroke 4(3): 206-214.

Zimmermann N., Hohlfeld T. (2008). *Clinical implications of aspirin resistance.* Thromb Haemost 100(3): 379-390.

Zimmermann N., Kienzle P., Weber AA., Winter J., Gams E., Schroer K., Hohlfeld T. (2001). *Aspirin resistance after coronary artery bypass grafting.* J Thorac Cardiovasc Surg 121: 982-984.

7.2 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Dr. Gerald Kolb für die Möglichkeit dieser Arbeit, die exzellente Betreuung und Supervision sowie seine wissenschaftliche Anleitung. Sein Einsatz machte diese Arbeit erst möglich.

Mein ausgesprochener Dank geht an Petra Landwehr für die Hilfestellung, Geduld und aufmunternde Unterstützung. Ihr großes Engagement hat den Abschluss dieses Projekts ermöglicht.

Herrn Bernd Schicke für die wertvolle Unterstützung bei der statistischen Auswertung des Datenmaterials.

Dr. Martina Sombecke, allen Schwestern und Pflegern der geriatrischen Abteilung des St. Bonifatius Hospitals in Lingen.

Meinem Mann und meiner Tochter die immer an meiner Seite gestanden haben.

