

Aus dem
CharitéCentrum für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie
Klinik für Neurologie und Institut für Experimentelle Neurologie, Charité Campus Mitte
Direktor: Prof. Dr. med. Matthias Endres

Habilitationsschrift

Adipositas und deren Bedeutung für ausgewählte neurologische Erkrankungen

Zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Experimentelle Neurologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Hagen Kunte
geboren am 01.12.1977 in Berlin-Mitte

Datum der Habilitation: 27.01.2014

Dekanin: Prof. Dr. med. A. Grüters-Kieslich

1. Gutachter: Prof. Dr. med. H. Steinmetz

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. C. Kessler

Vorwort

Die vorliegende kumulative Habilitationsschrift stützt sich auf eigene Originalarbeiten und technische Fallberichte. Laut der zu Grunde liegenden Habilitationsordnung sollen die einbezogenen Publikationen „die Kreativität und breite wissenschaftliche Befähigung“ des Verfassers „erkennen lassen“. Da die Forschungsschwerpunkte des Verfassers rückblickend thematisch relativ vielfältig waren, musste nach einem verbindenden Merkmal gesucht werden. Da die bisher untersuchten Patientenkollektive häufig adipös waren bzw. oft metabolische Risikofaktoren aufwiesen, konnte hier das passende Bindeglied zwischen den Publikationen gefunden werden. Kenntnisse über Adipositas sind unter Berücksichtigung neuester epidemiologischer Daten für wissenschaftlich und klinisch tätige Ärzte von zunehmender Bedeutung.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	2
Abkürzungen	5
1. Einleitung	6
1.1 Epidemiologie der Adipositas und der Zusammenhang zum metabolischen Syndrom	6
1.2 Erhöhtes Körpergewicht als Risikofaktor für Carotisstenosen	9
1.3 Über den Einfluss von Übergewicht und Hyperglykämie auf den Krankheitsverlauf bei ischämischem Schlaganfall	11
1.4 Weitere Erkrankungen mit Bezug zur Adipositas	13
1.5 Fragestellungen	14
2. Eigene Arbeiten	15
2.1 Olfaktorische Dysfunktion bei Patienten mit idiopathischer intrakranieller Hypertension	16
2.2 Über Destabilitätsmerkmale von Carotisstenosen	27
2.3 Mögliche Vorteile für Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall durch die Behandlung mit Sulfonylharnstoffen	53

3.	Diskussion	69
3.1	Riechstörungen bei Patienten mit idiopathischer intrakranieller Hypertension	70
3.2	Identifikation von Carotisstenosen mit hohem Schlaganfallrisiko	72
3.3	Sulfonylharnstoffe als Option in der Akutphase des ischämischen Schlaganfalls	74
4.	Zusammenfassung	77
5.	Literaturangaben	78
	Danksagung	89
	Erklärung	90

Abkürzungen

ATP	Adenosintriphosphat
BMI	body mass index
CEA	carotid endarterectomy (Carotis-Endarteriektomie)
CRP	C-reaktives Protein
DM	Diabetes mellitus
ECASS	European Cooperative Acute Stroke Study
FFS	freie Fettsäuren
HT	hämorrhagische Transformation
ICA	internal carotid artery (Arteria carotis interna)
ICP	intracranial pressure
IL	Interleukin
KHK	Koronare Herzkrankheit
MetS	Metabolisches Syndrom
mRS	modified Ranking Scale
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
OBV	olfactory bulb volume (Volumen des Bulbus olfactorius)
p	p-Wert
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
rt-PA	recombinant tissue Plasminogen Activator
sHT	symptomatische hämorrhagische Transformation
SU	Sulfonylharnstoff
SUR1	Sulfonylharnstoff-Rezeptor 1
TIA	transiente ischämische Attacke
TDI	threshold, discrimination, identification (Wert in der Riechtestung)
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie der Adipositas und der Zusammenhang zum metabolischen Syndrom

Die Ursachen von Übergewicht sind multifaktoriell. Seit circa einem halben Jahrhundert nimmt der Anteil der Übergewichtigen in den meisten Industrienationen zu. In den letzten Jahren stieg die Prävalenz zudem auch in den Entwicklungs- und Schwellenländern deutlich an (Hansen et al., 2010; Ulijaszek, 2007).

Eine positive Energiebilanz ist die *Conditio sine qua non* für die Entwicklung von Übergewicht (Hansen et al., 2010). Dabei steht das menschliche Genom an zentraler Stelle. Dieses ist evolutionär bedingt auf schwierige Lebensbedingungen mit vorherrschender Lebensmittelknappheit eingestellt. Aktuell liegt jedoch in vielen Industriestaaten ein überreichliches Lebensmittelangebot vor. Gleichzeitig werden körperliche Aktivitäten reduziert und es bestehen nahezu anhaltend thermische Neutralbedingungen (Hansen et al., 2010; Ulijaszek, 2007).

Als Kriterium für Übergewicht wird ein BMI von 25-29,9 kg/m² angesehen. Adipositas wird in verschiedene Schweregrade eingeteilt und beginnt ab einem BMI von 30 kg/m² (Bray and Bellanger, 2006). Das metabolische Syndrom (MetS) setzt sich aus den folgenden Merkmalen zusammen:

- (1) vermehrtes Bauch- bzw. Viszeraalfett,
- (2) Insulinresistenz (Nüchternblutglukose ≥ 100 mg/dl),
- (3) Triglyzeride ≥ 150 mg/dl oder
- (4) HDL-Cholesterin ≤ 50 mg/dl bei Frauen und ≤ 40 mg bei Männern sowie
- (5) arterieller Hypertonus.

Das MetS liegt vor, wenn 3 der 5 Kriterien erfüllt sind (Alberti et al., 2009). Es findet sich unterschiedlich ausgeprägt bei mehr als 50% der Adipösen, mit zunehmendem Lebensalter steigt seine Prävalenz (Moebus et al., 2010; Park et al., 2003).

Erhöhtes Körpergewicht sowie jedes Einzelmerkmal des MetS sind in der Regel modifizierbare Risikofaktoren. Potenziell könnten durch Modifikation und Behandlung der wichtigsten modifizierbaren Risikofaktoren mehr als 80% aller Schlaganfälle verhindert werden (Masuhr and Busch, 2012).

Normalgewichtige befinden sich mittlerweile in zahlreichen Industriestaaten in der Minderheit. Nach den aktuellen Daten der *International Association for Study of Obesity* sind in den USA fast 74% aller Männer und fast 63% aller Frauen übergewichtig oder adipös. Mit circa 35% ist der Anteil der US-Amerikaner mit Adipositas zwischen Frauen und Männern in etwa gleich. In Deutschland gelten circa 66% der Männer und etwas mehr als die Hälfte der Frauen als übergewichtig oder adipös. Besonders hoch ist der Anteil der Adipösen in einigen pazifischen Regionen. So sollen im Inselstaat Tonga weniger als 7% aller Frauen normalgewichtig sein, wobei mehr als 70% aller Frauen adipös sind (The International Association for the Study of Obesity, 2013). Nach einer im *Deutschen Ärzteblatt* veröffentlichten Schätzung wird der durchschnittliche BMI der deutschen Bevölkerung im Jahre 2040 bei 30 kg/m² liegen (Müller et al., 2006).

Übergewicht geht mit einem erhöhten Risiko einher, einen arteriellen Hypertonus oder DM Typ II zu entwickeln. Adipöse erkranken fünfmal häufiger an einem arteriellen Hypertonus als Normalgewichtige (Hossain et al., 2007). Das Risiko, innerhalb der nächsten zehn Jahre einen DM zu entwickeln, ist bei einem BMI von mehr als 35 kg/m² 20-fach erhöht (Field et al., 2001). Statistisch gesehen stirbt ein 50-jähriger Diabetiker sechs Jahre vorzeitig (Seshasai et al., 2011).

Es besteht zudem eine deutliche Assoziation zwischen Übergewicht und dem Risiko für Herzerkrankungen und Schlaganfall (Must et al., 1999; Strazzullo et al., 2010; Whitlock et al., 2009).

In Primärpräventionsstudien findet sich sowohl unterhalb eines BMI von 22,5 kg/m² als auch oberhalb eines BMI von 24,9 kg/m² ein progressiver Anstieg der Mortalität (Berrington de Gonzalez et al., 2010). Bis zu 16% der durch Behinderung geprägten Lebensjahre weltweit sollen auf einem erhöhten BMI beruhen (Hossain et al., 2007). In den Industriestaaten werden 2-7% der Gesundheitsausgaben durch Adipositas gebunden. Allein in den USA betragen die direkten und indirekten Kosten durch Adipositas mehr als 120 Milliarden US-Dollar (Hossain et al., 2007).

Aus evolutionspsychologischer Sicht ist der BMI ein potentielles Beurteilungskriterium, um den gesundheitlichen Status und das Reproduktionspotential eines möglichen Partners einzuschätzen (Crossley et al., 2012). In einer Gruppe von heterosexuellen *undergrate students* im Alter von 19-20

Jahren aus Newcastle wurde hierzu das gegengeschlechtlich favorisierte Körperschema mit Hilfe eines 3D-Softwareprogramms untersucht. Junge Frauen favorisierten einen BMI von 24,5 kg/m² bei Männern und junge Männern einen BMI von 18,8 kg/m² bei Frauen (Crossley et al., 2012).

Das bedeutet im Umkehrschluss jedoch nicht, dass alle Übergewichtigen mit ihrem Körper unzufrieden sind. So fühlen sich US-amerikanische Männer im Alter von 45-64 Jahren mit einem BMI zwischen 25-29,9 kg/m² im Vergleich zu anderen Altersklassen und auch im Gegensatz zu Normalgewichtigen am wenigsten körperlich eingeschränkt und sogar am gesündesten (Imai et al., 2008).

Auch wenn prospektive Studien zunehmend eine Assoziation von Adipositas mit einhergehenden depressiven Störungsbildern belegen, so nimmt die Anzahl der Suizide mit zunehmenden BMI doch ab. Insbesondere adipöse erwachsene Männer leiden seltener unter Suizidgedanken und unternehmen weniger häufig Suizidversuche im Vergleich zu Normalgewichtigen (Klinitzke et al., 2013).

In den letzten Jahren mehren sich zudem die Hinweise, dass nach ischämischem Schlaganfall und nach Interventionen aufgrund einer KHK bei Übergewichtigen und Adipösen ein unerwartet günstiges „*outcome*“ zu verzeichnen ist. In diesem Zusammenhang wird auch der Begriff „*obesity paradox*“ verwendet (Doehner et al., 2012; Romero-Corral et al., 2006).

Dennoch ist festzuhalten, dass die Gesamtmortalität oberhalb eines BMI von 24,9 kg/m² progressiv ansteigt und primärpräventive Maßnahmen einen insgesamt höheren Stellenwert haben (Berrington de Gonzalez et al., 2010; Goldstein et al., 2006; Masuhr and Busch, 2012).

1.2 Erhöhtes Körpergewicht als Risikofaktor für Carotisstenosen

Mit zunehmendem Übergewicht treten gehäuft metabolische Risikofaktoren wie arterieller Hypertonus, DM und Dyslipoproteinämie auf. Sie sind maßgeblich an der Entstehung der KHK und arteriosklerotischen Gefäßerkrankungen der hirnversorgenden Arterien beteiligt (Goldstein et al., 2006; Pearson et al., 2002; Roger et al., 2012).

Allerdings scheint auch von vermehrtem Fettgewebe selbst ein arteriosklerosefördernder Effekt auszugehen. In einer großen amerikanischen Kohortenstudie (Burke et al., 2008) wurde festgestellt, dass die Adipositas unabhängig von etablierten Risikofaktoren mit einer vermehrten Kalzifizierung der Koronararterien, einer vermehrten linksventrikulären Herzmuskulatur sowie einer vermehrten Intima-Media-Dicke der Carotiden einhergeht.

Seit Anfang der 90er Jahre wurde zunehmend ersichtlich, dass Fettgewebe und die Adipozyten nicht mehr lediglich als Orte der Fettspeicherung verstanden werden müssen. Sofern Adipozyten vermehrt Fette speichern, bildet sich zunehmend ein entzündliches Milieu im Fettgewebe aus und Makrophagen wandern ein. Durch die Expression und Sekretion pro-inflammatorischer Proteine wie TNF- α , IL-1 und IL-6 im Fettgewebe (Wang and Nakayama, 2010) kann in Arterienwänden eine arteriosklerosefördernde Genexpression angestoßen werden (Yudkin et al., 2000).

Zusätzlich ist gut belegt, dass mit steigendem BMI sowohl die CRP- als auch die adipozyten-spezifischen Serum Amyloid A (SAA)-Werte als Ausdruck einer subklinischen Entzündungsreaktion ansteigen (Danesh et al., 1999; Wee et al., 2008). Dabei gilt SAA mittlerweile im Vergleich zum CRP als besserer Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse (Kosuge et al., 2007). Beiden Proteinen wird ein arteriosklerosefördernder Effekt zugeschrieben (Song et al., 2009).

Durch die Speicherung von zytotoxischen FFS schützt das Fettgewebe andere Strukturen. Steht keine ausreichende Speicherkapazität für FFS im Fettgewebe zur Verfügung, wird das MetS gefördert und die endotheliale Schädigung durch FFS nimmt zu (Moller and Kaufman, 2005).

Sind die Aufnahmekapazitäten des Fettgewebes überschritten, besteht das Risiko einer fehlgeleiteten Ablagerung von Lipiden in den Arterienwänden. Einige Autoren beschreiben daher die Arteriosklerose als sekundäre Lipidspeicher-Erkrankung (Wang and Nakayama, 2010). Durch anhaltende Transzytose cholesterinreicher Apo-

B-Lipoproteine in Arterienwände wird dort ein chronisch entzündlicher Zustand aufrechterhalten. Im weiteren Verlauf führen u. a. Interaktionen von Makrophagen und T-Zellen mit sich selbst und umliegenden Strukturen zur Plaqueinstabilität. Das Risiko einer Plaqueruptur mit Embolie von Thrombus- und Plaquematerial wird hierdurch erhöht (Kunte et al., 2007a; Kunte et al., 2010).

Das in den Adipozyten gebildete Peptidhormon Leptin ist bisher vor allem aufgrund seiner appetitregulierenden Eigenschaften durch direkte Interaktion mit Rezeptoren im Hypothalamus bekannt (Halaas et al., 1995). Allerdings fördert Leptin auch die Aufnahme von Cholesterin in Makrophagen und dessen Esterifizierung, insbesondere bei gleichzeitiger diabetogener Stoffwechsellage (Hongo et al., 2009). Hierdurch bilden sich so genannte Schaumzellen und eine arteriosklerotische Läsion schreitet fort (Kunte et al., 2007a). Leptin ist unabhängig von anderen vaskulären Risikofaktoren mit einem vermehrten Calciumgehalt in Koronararterien assoziiert (Reilly et al., 2004) und kann via Stimulation des autonomen Nervensystems zu Blutdruckerhöhungen führen (Wang and Nakayama, 2010).

Weitere durch Fettgewebe gebildete Proteine sind der Wachstumsfaktor Visfatin und das bei zunehmender Adipositas herunterregulierte Adiponectin. Adiponectin werden antientzündliche Effekte auf arteriosklerotische Plaques zugeschrieben (Wang and Nakayama, 2010).

Als Produktionsort für Zytokine und Hormone muss dem viszeralen gegenüber dem subkutanen Fettgewebe eine größere Bedeutung zugeschrieben werden (Rodriguez et al., 2007).

1.3 Über den Einfluss von Übergewicht und Hyperglykämie auf den Krankheitsverlauf bei ischämischem Schlaganfall

Das Schlaganfallrisiko steigt mit zunehmendem BMI. Bei Übergewichtigen ist das Risiko um das 1,2-Fache und bei Adipösen um mehr als das 1,6-Fache erhöht (Strazzullo et al., 2010). Sofern eine diabetische Stoffwechsellage im Rahmen eines MetS vorliegt, ist das Schlaganfallrisiko noch höher (Scott, 2003).

Nach vermehrtem Taillenumfang und arteriellem Hypertonus ist der DM eines der am häufigsten vorkommenden Merkmale des MetS (Wilson et al., 2005). Bei 90% der Typ-II-Diabetiker spielt Übergewicht eine bedeutende Rolle für die Entstehung und Aufrechterhaltung der Erkrankung (Hossain et al., 2007). Das populationsbezogene Risiko – das den Anteil beschreibt, wie viele Schlaganfälle letztlich auf einen DM zurückzuführen sind – muss mit schätzungsweise 5-27% angegeben werden (Goldstein et al., 2011; O'Donnell et al., 2010).

Erhöhte Blutzuckerspiegel führen am Endothel zu vermehrtem oxidativen Stress. Zusätzlich ist ein veränderter Stickstoffmonoxid-Metabolismus nachweisbar. Dadurch wird ein Schutzmechanismus gegen Thrombozytenaggregation gehemmt (Cosentino et al., 2001). Weiterhin ist bei adipösen Patienten der eigentlich thrombozytenaggregationshemmende Effekt von Insulin reduziert (Trovati et al., 1995). Insgesamt haben zahlreiche Proteine bei Diabetikern veränderte Funktionen (Farooqui et al., 2012). Die prothrombotische Situation wird durch eine verminderte Fibrinolyse bei erhöhten Konzentrationen von *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1) und Antithrombin III (AT III) verschärft (Aoki et al., 1996; Davi et al., 1992).

Nach aktuellem Erkenntnisstand wird auch der Verlauf eines Schlaganfalls ungünstig durch einen DM beeinflusst. So bedingt eine Hyperglykämie während der Akutphase eines Schlaganfalls ein schlechteres funktionelles Ergebnis (Capes et al., 2001). Auch nimmt das Risiko einer HT, insbesondere bei der Anwendung von rt-PA, zu (Paciaroni et al., 2009).

In einigen Fällen liegt bei Schlaganfallpatienten ohne DM eine so genannte „Stresshyperglykämie“ vor (Capes et al., 2001). Es ist jedoch zu beachten, dass eine zu starke Senkung des Blutzuckers in der Akutphase des Schlaganfalls auch Risiken birgt. Daher wird unter Berücksichtigung der Empfehlungen der *American Diabetes*

Association geraten, Blutzuckerwerte zwischen 140-180 mg/dl anzustreben (Jauch et al., 2013).

Durch die Blockade des SUR1-Rezeptors in den β -Zellen der Bauchspeicheldrüse ist die insulinfreisetzende Wirkung von Sulfonylharnstoffen (SU) eine Therapieoption bei der Behandlung von Typ-2 Diabetikern (Seino et al., 2012).

In Tiermodellen und beim Menschen konnte mittlerweile nachgewiesen werden, dass im Fall einer zerebralen Hypoxie von verschiedenen Zellen SUR1-Rezeptoren exprimiert werden (Kunte et al., 2012a; Simard et al., 2006).

Der SUR1-Rezeptor reguliert unter anderem einen nichtselektiven Kationenkanal namens NC_{Ca-ATP} , der nach Öffnung zum onkotischen Zelltod sowie zum zytotoxischen Ödem führen kann (Simard et al., 2007). Als orale Antidiabetika blockieren SU diese Wirkung (Simard et al., 2009b). Im Abschnitt 2.2 werden eigene Erkenntnisse über einen möglichen vorteilhaften Effekt der Fortführung einer SU-Therapie bei Diabetikern in der Akutphase des Schlaganfalls vorgestellt.

In Bezug auf Komplikationen durch Übergewicht darf das so genannte „*obesity paradox*“ nicht unerwähnt bleiben. In einer im letzten Jahr veröffentlichten Studie konnte erneut bestätigt werden, dass übergewichtige Patienten mit akutem Schlaganfall oder einer TIA eine geringere Mortalität und ein besseres funktionelles Ergebnis als Normalgewichtige aufweisen (Doehner et al., 2012). Vergleichbare Ergebnisse fanden sich auch bei anderen primär kardiovaskulären Kohortenstudien (Romero-Corral et al., 2006).

Bisher ist unklar, wie das „*obesity paradox*“ erklärt werden kann. Vermutlich besteht eine multifaktorielle Genese (Andersen and Olsen, 2013; Ovbiagele et al., 2011; Romero-Corral et al., 2006).

Es finden sich jedoch auch gegensätzliche Daten. So fanden Jackson et alii kürzlich heraus, dass die 30-Tage-Mortalität bei Patienten mit einem BMI ≥ 35 kg/m² nach CEA bei Carotisstenose um das fast 7-Fache erhöht ist (Jackson et al., 2012).

1.4 Weitere Erkrankungen mit Bezug zur Adipositas

Weiterhin geht erhöhtes Körpergewicht vermehrt mit Erkrankungen wie Nephropathien, Fettleber, Cholelithiasis sowie Schlafapnoe-Syndrom und Osteoarthritis einher (Bray and Bellanger, 2006; Hossain et al., 2007). Adipöse Männer haben häufiger Neoplasien des Dickdarms und der Prostata. Bei adipösen Frauen finden sich häufiger ein polyzystisches Ovarsyndrom und Neoplasien der Reproduktionsorgane. Nicht unterschätzt werden darf zudem die reduzierte Lebensqualität von Adipösen aufgrund der gesellschaftlichen Stigmatisierung (Sikorski et al., 2011).

Das neurologische Fachgebiet betreffend zeigt nicht nur wie erwartet die diabetische Neuropathie eine Assoziation zum Übergewicht, sondern auch ein bedeutender Anteil der als idiopathisch bezeichneten Neuropathien (Smith, 2012).

Die metabolischen Risikofaktoren spielen bei der vaskulären Demenz und bei Mischformen eine bedeutende Rolle (Farooqui et al., 2012; Lee, 2011). Jüngere wissenschaftliche Studien legen nahe, dass Übergewicht auch eine Bedeutung bei der Entwicklung des Morbus Alzheimer haben könnte. Insulinresistenz soll mit einer Vermehrung extrazellulären β -Amyloids einhergehen (Gasparini et al., 2001) und eine vermehrte Phosphorylierung von Tau-Proteinen bedingen können (Biessels and Kappelle, 2005). Aber auch einer zentralen Leptinresistenz und reduzierten Adiponektinspiegeln wird eine Bedeutung beim Morbus Alzheimer zugeschrieben (Lee, 2011).

Kaum eine Erkrankung bei Frauen geht mit einer so hohen Ko-Inzidenz für Übergewicht oder kürzlich zurückliegender Gewichtszunahme einher wie die idiopathische intrakranielle Hypertension (Daniels et al., 2007; Ko et al., 2011). In der Regel sind adipöse Frauen im gebärfähigen Alter betroffen. Dabei weisen sie einen erhöhten Liquoreröffnungsdruck auf, der nicht auf einen intrakraniellen Prozess zurückzuführen sein darf. Typischerweise zeigen sich Symptome eines erhöhten intrakraniellen Drucks wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Sehstörungen bei Stauungspapille (Friedman and Jacobson, 2002).

Trotz des deutlichen Zusammenhangs zwischen Übergewicht und IIH sind zugrundeliegende Mechanismen der Krankheitsentwicklung aber bisher noch weitgehend unklar (Biousse et al., 2012; Ooi et al., 2008).

Es muss angenommen werden, dass diese Erkrankung aufgrund des zunehmenden Anteils von jungen übergewichtigen Frauen weiterhin an Bedeutung zunehmen wird (Biousse et al., 2012).

Im unmittelbar folgenden Abschnitt werden eigene Ergebnisse dargestellt, die auf eine Riechstörung bei IIH-Patienten hinweisen. Riechstörungen bleiben häufig unerkannt und deshalb unbehandelt. Sie gehen mit einer reduzierten Lebensqualität und erhöhten Risiken einher (Miwa et al., 2001; Temmel et al., 2002). So ist etwa das Risiko, eine depressive Störung zu entwickeln, erhöht (Deems et al., 1991). Berücksichtigt man, dass IIH-Patienten bereits unter Übergewicht, chronischen Kopfschmerzen und Sehstörungen leiden, wird eine zusätzlich vorhandene Einschränkung der Riechfunktion zu einem weiteren Faktor, der die Lebensqualität mindert.

1.5 Fragestellungen

In allen einbezogenen Forschungsarbeiten findet sich ein hoher Anteil an adipösen Patienten. Die Publikationen zum Thema Carotisstenosen und Schlaganfall zeigen, dass diese Patienten nahezu regelhaft mehrere metabolische Risikofaktoren aufweisen.

In den eigenen Arbeiten wurde versucht die folgenden Fragestellungen zu beantworten.

- a) Weisen Patienten mit IIH strukturelle Auffälligkeiten des olfaktorischen Systems auf und leiden sie unter funktionellen Riechstörungen?
- b) Kann man morphologische Destabilitätsmerkmale in Carotisstenosen identifizieren und eignen sich diese für eine bildgebende Diagnostik?
- c) Profitieren Patienten mit akuten ischämischen Schlaganfällen von einer Behandlung mit Sulfonylharnstoffen?

Die Erkenntnisse werden abschließend auf ihren Bezug zur Adipositas diskutiert.

2. Eigene Arbeiten

Die Thematik 2.1 greift die Fragestellung a) auf. Bei der idiopathischen intrakraniellen Hypertension (IIH, Pseudotumor cerebri) handelt es sich um ein neurologisches Krankheitsbild, bei dem eine Vielzahl der Patienten teilweise massiv übergewichtig ist. Hauptmerkmal der IIH ist ein erhöhter ICP aufgrund eines erhöhten Liquordrucks.

Arteriosklerosebedingte kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen sind für 50% aller Todesfälle in den Industriestaaten verantwortlich (Jashari et al., 2012; Roger et al., 2012). Dies unterstreicht nicht nur die besondere Bedeutung der Arteriosklerose, sondern fordert auch dazu auf, sich mit deren Entstehung und Fortschreiten auseinanderzusetzen. Besonders wichtig ist es, das von der arteriosklerotischen Läsion ausgehende klinische Risiko für den Patienten einschätzen zu können. Hierzu sind Kenntnisse der klinischen und plaquemorphologischen Destabilitätsmerkmale derartiger Gefäßstenosen von außerordentlicher Bedeutung. Unter Konzentration auf den Nachweis von Destabilitätsmerkmalen von Stenosen der ICA beschäftigt sich der Abschnitt 2.2 näher mit dieser Thematik.

Stenosen der hirnversorgenden Arterien sind verantwortlich für einen bedeutenden Anteil von ischämischen Schlaganfällen. Erkenntnisse über die mögliche Bedeutung von Sulfonylharnstoffen (SU), welche den im ZNS bei Ischämie und Trauma exprimierten SUR1-Rezeptor blockieren, werden in 2.3 vorgestellt.

2.1 Olfaktorische Dysfunktion bei Patienten mit idiopathischer intrakranieller Hypertension

Während sich die erste Publikation mit strukturellen Auffälligkeiten des olfaktorischen Systems beschäftigt, untersucht die zweite Arbeit, ob hiermit auch eine funktionelle Riechstörung einhergeht.

- Schmidt C, Wiener E, Hoffmann J, Klingebiel R, Schmidt F, Hofmann T, Harms L, Kunte H. Structural olfactory nerve changes in patients suffering from idiopathic intracranial hypertension. *PLoS One* **2012**;7:e35221.
doi: 10.1371/journal.pone.0035221.
- Kunte H, Schmidt F, Kronenberg G, Hoffmann J, Schmidt C, Harms L, Goektas Ö. Olfactory dysfunction in patients suffering from idiopathic intracranial hypertension. *Neurology* **2013**;81 (4):379-82.
doi: 10.1212/WNL.0b013e31829c5c9d.

Vergleichbar mit dem Nervus opticus ist der Nervus olfactorius bis in seine Aufzweigungen von Meningen umhüllt. Damit ist es vorstellbar, dass z. B. durch erhöhten Liquordruck olfaktorische Strukturen geschädigt werden könnten. Mehrere Fallberichte über Liquorlecks lassen annehmen, dass die Lage der Lamina cribrosa besonders druckexponiert ist (Brisman et al., 1970; Clark et al., 1994). Neben einer mechanischen Schädigung könnte jedoch auch ein in der Nasenschleimhaut entdecktes und die olfaktorischen Endaufzweigungen umspannendes lymphatisches Netzwerk eine Rolle spielen. Es wurde diskutiert, ob eine Fehlregulation in diesem auch liquorabsorbierenden System eine Bedeutung für die Entwicklung einer IIH haben könnte (Johnston et al., 2004), zumal durch räumliche Nähe zu olfaktorischen Strukturen hierdurch eine Riechstörung bedingt sein könnte (Kapoor, 2008). Kapoor formulierte als Erster die Hypothese, dass die IIH mit einer Riechstörung einhergeht (Kapoor, 2008). Bereits in den 90er Jahren fanden sich jedoch in Befragungen von IIH-Patienten Hinweise auf Einschränkungen der Riechfunktion (Giuseffi et al., 1991). Klinische Studien, die gezielt Riechstörungen bei der IIH untersuchten, lagen nach eigener Kenntnis bis dato jedoch nicht vor. In den folgenden eigenen Originalarbeiten wurden sowohl durch die Bestimmung des Bulbusvolumens des Nervus olfactorius

(OBV) als auch durch orthonasale chemosensorische Riechtestungen Hinweise für Störungen des Riechsystems bei der IIH gefunden.

Der mediane BMI in den Patientengruppen lag bei 33,5 bzw. 34,9 kg/m², wodurch ein enger Zusammenhang zwischen IIH und Adipositas deutlich wird.

Zur Bestimmung des OBV wurden IIH-Patienten mit einer gesunden alters-, geschlechts- und BMI-gematchten Kontrollgruppe in einem Magnetresonanztomographen in Kombination mit einer hochauflösenden Oberflächenspule untersucht (Schmidt et al., 2012).

Das OBV bietet sich deshalb zur Testung des olfaktorischen Systems an, da über mehrere Wochen andauernde Riechstörungen in der Regel mit einer Reduktion des OBV assoziiert sind (Buschhuter et al., 2008; Goektas et al., 2009; Rombaux et al., 2009). Zusätzlich liegen etablierte Normwerte vor (Buschhuter et al., 2008).

Obwohl sich das OBV zwischen den Gruppen mit Patienten und gesunden Kontrollen nicht unterschied, ergab die Korrelation nach Pearson, dass je kürzer eine klinische Verschlechterung zurücklag, desto geringer war das OBV ($r=0,53$; $p<0,01$). Dieses Ergebnis war besonders deutlich bei Patienten mit einer Krankheitsdauer von weniger als einem Jahr ($r=0,76$; $p<0,05$). Hier hatten 43,8% der Patienten ein reduziertes OBV (Schmidt et al., 2012).

Da die Bestimmung des OBV nicht die eigentliche funktionelle Riechtestung ersetzen kann, führten wir später eine Testung unter Zuhilfenahme von Riechstiften (*“Sniffin’ Sticks”*) durch.

Mit dieser Testmethode wurden die Riechschwelle ($T=$ *“threshold“*), das Vermögen zur Unterscheidung von Gerüchen ($D=$ *“discrimination“*) und die Fähigkeit zur Identifikation bestimmter Gerüche ($I=$ *“idendification“*) geprüft. Aus diesen drei Untertests setzt sich der TDI-Wert zusammen. Hierzu liegen langjährige Erfahrungen und umfangreiche Normwerte vor (Hummel et al., 2007; Kobal et al., 2000).

In einer Untersuchung von akut an einer IIH erkrankten Patienten wurde ein signifikant schlechteres Riechvermögen im Vergleich zu gesunden Kontrollen festgestellt. 80% der Patienten mit einer Krankheitsdauer von weniger als drei Monaten bzw. einer klinischen Verschlechterung innerhalb dieses Zeitraumes zeigten ein unterdurchschnittliches Riechvermögen (Kunte et al., 2013c).

2.2 Über Destabilitätsmerkmale von Carotisstenosen

Während der erste Artikel bedeutende plaquemorphologische Destabilitätsmerkmale identifiziert, stellen die folgenden drei technischen Fallberichte eine mögliche klinische Anwendung dieser Erkenntnisse dar. Die fünfte Publikation prüft, ob etablierte Destabilitätsmerkmale in allen symptomatischen Carotisstenosen zu finden sind. Hierbei wird die Bedeutung einer Differenzierung zwischen embolischen und hämodynamischen Schlaganfallmechanismus herausgestellt.

- Kunte H, Amberger N, Busch MA, Rückert RI, Meiners S, Harms L. Markers of instability in high-risk carotid plaques are reduced by statins. *J Vasc Surg* **2008**;47:513-22. doi: 10.1016/j.jvs.2007.11.045.
- Kunte H, Schmidt C, Harms L, Rückert RI, Grigoryev M, Fischer T. Contrast-enhanced ultrasound and detection of carotid plaque neovascularization. *Neurology* **2012**;79:2081. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182749f4c.
- Kunte H, Rückert RI, Schmidt C, Harms L, Grigoryev M, Fischer T. Inverse fly-through technique in ultrasound imaging of carotid stenosis. *Neurology* **2013**;80:122. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827b1b06.
- Kunte H, Rückert RI, Schmidt C, Harms L, Kasper AS, Hellweg R, Grigoryev M, Fischer T, Kronenberg G. Detection of unstable carotid plaque by tissue Doppler imaging and contrast-enhanced ultrasound in a patient with recurrent amaurosis fugax. *Case Rep Vasc Med* **2013**, 354382. doi: 10.1155/2013/354382.
- Kunte H, Kunte G, Busch MA, Weichert W, Rückert RI, Harms L. Differences in carotid plaque content of macrophages, T cells and MMP-9 between patients with embolic and hemodynamic cerebral ischemia due to symptomatic carotid stenosis. *Atherosclerosis* **2010**;211:456-60. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.03.005.

Die Wahrscheinlichkeit einen durch Arteriosklerose bedingten Schlaganfall zu erleiden, steigt nahezu linear mit zunehmenden BMI an (Yatsuya et al., 2010).

Eine mindestens 50%ige Stenose der ICA haben circa 1 Million Deutsche. Es wird angenommen, dass in Deutschland circa 30.000 Schlaganfälle pro Jahr durch Stenosen der ICA hervorgerufen werden.

Das Risiko, aufgrund einer ICA-Stenose einen Schlaganfall zu erleiden, ist sehr unterschiedlich. Bei asymptomatischen Stenosen von > 80% liegt das ipsilaterale Schlaganfallrisiko bei circa 2-4% pro Jahr. Das Rezidivrisiko liegt bei symptomatischen ICA-Stenosen von mindestens 50% allein für den ersten Monat nach Ereignis zwischen etwa 10-30%. Es nimmt aber auch im Verlauf von Wochen wieder ab (Eckstein et al., 2012; Rothwell et al., 2004).

Die zunächst vorgestellte eigene Originalarbeit untersucht, ob ein morphologisches Korrelat für das deutlich erhöhte Schlaganfallrisiko bei Patienten mit symptomatischer ICA-Stenose vorhanden ist.

Hierzu wurden histologische Untersuchungen des durch eine CEA gewonnenen Plaquematerials durchgeführt.

Die bei der Auswertung der histologischen Schnitte verwendete Software war zum damaligen Zeitpunkt besonders innovativ, da es mit ihr gelang, hochaufgelöste optische Einzelaufnahmen zu fusionieren. Zusätzlich konnte der „*observer bias*“ durch Anwendung von Farbsequenzmasken reduziert werden (Kunte et al., 2008).

Die Ergebnisse festigten die Erkenntnis, dass Makrophageninfiltrationen ebenso wie das Ausmaß an MMP-9 in kürzlich symptomatischen ICA-Stenosen ausgedehnter sind als in asymptomatischen Stenosen. Es wird angenommen, dass eine fortschreitende Makrophageninfiltration zu einer Exazerbation lokal entzündlicher Prozesse führt. Makrophagen gehören zu den wichtigsten Produzenten der MMP-9. Diese Protease kann durch Degradierung von Gelatin und den Kollagenen IV und V Bindegewebskomponenten innerhalb einer Plaque strukturell verändern und lösen. Als Folge wird eine Förderung von Plaquerupturen und Plaqueeinblutungen angenommen (Fatar et al., 2005; Libby et al., 2002).

Interessanterweise zeigte sich auch ein Trend für eine inverse Korrelation des Ausmaßes der Makrophageninfiltration zum Zeitintervall des letzten auf die ICA-Stenose zurückzuführenden Ereignisses.

Die Ergebnisse stehen mit der etablierten Evidenz im Einklang, dass symptomatische im Vergleich zu asymptomatischen ICA-Stenosen ein hohes Schlaganfallrisiko aufweisen (Eckstein et al., 2012; Rothwell et al., 2004).

Weiterhin waren Plaquerupturen und -einblutungen häufiger in symptomatischen ICA-Stenosen nachweisbar. Als spezifischeres plaquemorphologisches Destabilitätsmerkmal wurde im Gegensatz zum bisherigen „*large (lipid) core*“ der „*giant (lipid) core*“ vorgeschlagen. In Anlehnung an die Diagnosekriterien von Redgrave et alii (Redgrave et al., 2006) wurde der *giant (lipid) core* neu definiert. Dafür mussten mindestens 50% der Plaquerquerschnittsfläche durch amorphes (nekrotisches) Material mit Cholesterinkristallen in drei konsekutiven Präparatanschnitten belegt sein. Zusätzlich musste der *(lipid) core* mindestens einmalig 75% der gesamten Plaquerquerschnittsfläche einnehmen. Es stellte sich heraus, dass in der eigenen Untersuchung der *large (lipid) core* in 96% der symptomatischen und in 75% der asymptomatischen ICA-Stenosen zu finden war ($p=0,02$). Der *giant (lipid) core* lag in 79% der asymptomatischen Stenosen jedoch nicht vor ($p=0,005$), obwohl sich der Stenosegrad zwischen symptomatischen und asymptomatischen Stenosen mit 90% bzw. 85% nicht relevant unterschied.

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass eine vorherige Behandlung mit einem Statin mit einer geringeren Makrophageninfiltration und einem geringeren Ausmaß des Nachweises von MMP-9 assoziiert war (Kunte et al., 2008).

Zu einem späteren Zeitpunkt konnte durch den *SPARCL Trial* (RCT) ein positiver Effekt von Atorvastatin bei Patienten mit Carotisstenose gegenüber Plazebo gezeigt werden. Im Beobachtungszeitraum von 5 Jahren wurden in der Behandlungsgruppe das Schlaganfallrisiko um 33% und die Anzahl an Carotisrevaskularisation um 56% reduziert (Silleesen et al., 2008).

Technische Fallberichte über eine mögliche klinische Anwendung der Erkenntnisse durch bildgebende Verfahren.

In letzter Zeit mehren sich die Hinweise, dass mit Hilfe der kontrastmittelverstärkten Ultraschalldiagnostik wertvolle Hinweise über die Plaqueneovaskularisation gewonnen werden können (erster Beitrag der folgenden Publikationen). Dabei macht man sich zu Nutze, dass die Neovaskularisation von ICA-Plaques mit dem Ausmaß der Infiltration von Entzündungszellen und mit der Plaqueprogression korrelieren soll (Moreno et al., 2006). Die Neovaskularisation wird vor allem durch Plaquehypoxie gefördert und dient unter anderem der Infiltration von Entzündungszellen (Sluimer et al., 2008). Insbesondere ausgedehnte Makrophageninfiltrationen und Plaquerupturen scheinen mit einer vermehrten Plaqueneovaskularisation assoziiert zu sein (McCarthy et al., 1999). Mit Hilfe der kontrastmittelverstärkten Ultraschalldiagnostik und Ultraschallsystemen der neuesten Generation können mittlerweile auf anschauliche Art und Weise Neovaskularisation in ICA-Plaques nachgewiesen werden (Kunte et al., 2012b).

Ein zusätzlicher Nutzen in der Evaluation von ICA-Stenosen dürfte durch die Anwendung moderner, so genannter „*fly-through*“-Techniken entstehen (zweiter Beitrag). Mithilfe dieser 3D-Technik wird es unter anderem möglich, intraluminal ICA-Stenosen aus jeder erdenklichen Richtung zu betrachten. Die aus dem Datenmaterial errechneten Videoclips sind nicht nur für den Patienten sehr anschaulich, sondern könnten auch für die Planung etwaiger Interventionen oder Verlaufsbeobachtungen nützlich sein (Kunte et al., 2013a).

Plaquemerkmale wie Gewebeelastizität und Gewebedeformationsgeschwindigkeit (dritter Beitrag) können in der gleichen Ultraschallsitzung durch Anwendung des „*tissue doppler imaging*“ bestimmt werden. Diese Erkenntnisse sind vermutlich bedeutender als die simple Identifikation von heterogenen bzw. *soft plaques* als Destabilitätsmerkmal (Avril et al., 1991; Sterpetti et al., 1988), da zusätzliche Gewebeeigenschaften erfasst werden (Kunte et al., 2013b).

Originalarbeit über die Differenzierung des Schlaganfallmechanismus bei Carotisstenosen und den damit einhergehenden Unterschieden in der Plaquemorphologie.

Es ist weitgehend anerkannt, dass neben der arterioarteriellen Embolie auch ein hämodynamischer Schlaganfallmechanismus bei hochgradigen Carotisstenosen vorliegen kann. Die Häufigkeit wird als geringer eingeschätzt und liegt bei 5-25% der auf Carotisstenosen zurückzuführenden zerebralen Ischämien (Avril et al., 1991; Hennerici et al., 1998). In vorangegangenen plaquemorphologischen Untersuchungen (Kunte et al., 2008) fiel auf, dass bei einigen Operationspräparaten von symptomatischen ICA-Stenosen kaum Destabilitätsmerkmale nachweisbar waren. Da bei einer hochgradigen symptomatischen ICA-Stenose auch ein nicht-embolischer hämodynamischer Schlaganfallmechanismus vorliegen kann, erscheint das plausibel. In diesem Fall muss keine instabile arteriosklerotische Stenose vorliegen, sondern die hämodynamische Fernwirkung der Stenose spielt die entscheidende Rolle. Es wurde daher die Hypothese aufgestellt, dass sich Plaques von ICA-Stenosen unter Berücksichtigung etablierter plaquemorphologischer Destabilitätsmerkmale unterscheiden müssen, sofern man den potentiellen Schlaganfallmechanismus differenziert (Kunte et al., 2010).

In den Carotisplaques der Gruppe mit angenommenem hämodynamischen Schlaganfallmechanismus war das Ausmaß von plaqueinfiltrierenden Makrophagen und T-Zellen ebenso geringer wie der Nachweis von MMP-9. Plaquerupturen und luminale Thrombusformationen fanden sich bei 37% bzw. 17% der Patienten mit arterioarteriellem Mechanismus, jedoch nicht bei Patienten mit im Vorfeld postuliertem hämodynamischen Mechanismus. Kein Unterschied zeigte sich in der Anzahl der vaskulären Ereignisse im Jahr der Nachkontrolle. Mit 41% bzw. 33% waren die Ereignisraten sehr hoch und verdeutlichen das hohe vaskuläre Risiko, welches Patienten mit fortgeschrittenen ICA-Stenosen aufweisen.

2.3 Mögliche Vorteile für Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall durch die Behandlung mit Sulfonylharnstoffen

Die erste der beiden folgenden Originalarbeiten beschäftigt sich mit dem Einfluss von Sulfonylharnstoffen (SU) auf das neurologisch-funktionelle Ergebnis nach Schlaganfall.

Die zweite Arbeit greift die Thematik auf und untersucht zusätzlich den Einfluss einer SU-Einnahme auf eine mögliche sekundäre hämorrhagische Transformation nach Schlaganfall. Dabei werden radiologische Parameter erfasst und histologische Erkenntnisse nach Biopsie bei malignem Schlaganfall vorgestellt.

- Kunte H, Schmidt S, Eliasziw M, del Zoppo GJ, Simard JM, Masuhr F, Weih M, Dirnagl U. Sulfonylureas improve outcome in patients with type 2 diabetes and acute ischemic stroke. **Stroke** 2007;38:2526-30.
doi: 10.1161/STROKEAHA.107.482216
- Kunte H, Busch MA, Trostorf K, Vollnberg B, Harms L, Mehta RI, Castellani RJ, Mandava P, Kent TA, Simard JM. Hemorrhagic transformation of ischemic stroke in diabetics on sulfonylureas. **Ann Neurol** 2012;72:799-806.
doi: 10.1002/ana.23680.

In den letzten Jahren zeigen mehrere Untersuchungen, dass SUR1-Rezeptoren im Fall einer zerebralen Hypoxie von verschiedenen Zellen des ZNS exprimiert werden (Kunte et al., 2012a; Simard et al., 2006). Der SUR1-Rezeptor reguliert unter anderem einen nichtselektiven Kationenkanal namens NC_{Ca-ATP} , der nach Öffnung zu einem zytotoxischen Ödem oder einem onkotischen Zelltod führen kann (Simard et al., 2007). Alle zugelassenen SU blockieren meist schon in sehr niedrigen Dosen den SUR1-Rezeptor (Simard et al., 2006; Simard et al., 2009b).

Eine der bedeutendsten Arbeiten zur Wirkung der Blockade von SUR1-Rezeptoren durch Glibenclamid wurde im Jahr 2006 publiziert (Simard et al., 2006). Hierbei konnte im Rattenmodell nach Okklusion der Arteria cerebri media gezeigt werden, dass durch die Gabe von Glibenclamid das Infarktvolumen, das Hirnödeme und die Mortalität um die Hälfte reduziert wurden (Simard et al., 2006). Mittlerweile existieren

verschiedene tierexperimentelle Schlaganfallmodelle, die einen günstigen Effekt von SU nahelegen (Simard et al., 2009b).

Seit der Zulassung von SU zur Behandlung des DM Typ II wird kontrovers diskutiert, ob die Mortalität nach Herzinfarkt bei Patienten mit SU im Vergleich zu anderen antidiabetischen Therapieoptionen erhöht ist (Brady et al., 1998; Garratt et al., 1999; Zeller et al., 2010).

Im Gegensatz hierzu fanden sich positive Hinweise für eine ischämische Präkonditionierung durch eine SUR1-vermittelte Blockade von ATP-sensitiven Kaliumkanälen in Neuronen des Hippocampus im Nagetiermodell (Heurteaux et al., 1995).

In einer retrospektiven Untersuchung der Krankheitsverläufe von Diabetikern mit ischämischem Schlaganfall stellten Mitarbeiter (Weih et al., 2001) der hiesigen Klinik fest, dass die Mortalität von Schlaganfallpatienten nicht höher war als bei Diabetikern ohne SU. Es fiel sogar ein Trend für einen günstigeren Krankheitsverlauf in der SU-Gruppe auf. Der Nachteil der Studie war, dass nicht differenziert wurde, ob die Patienten auch in der Akutphase des Schlaganfalls die SU weiter einnahmen.

Im Rahmen einer retrospektiven Studie der mit Schlaganfall und DM Typ II behandelten Patienten in unserer Klinik zwischen 1994 und 2000 (Kunte et al., 2007b) wurden nur Patienten in die SU-Gruppe eingeschlossen, die vor und während des gesamten stationären Aufenthaltes SU einnahmen. Als primärer Endpunkt wurde dabei eine Abnahme des NIHSS von Aufnahme bis zur Entlassung von 4 oder ein NIHSS von 0 bei Entlassung definiert. Als sekundärer Endpunkt bestand ein mRS score von ≤ 2 .

Während sich bei Aufnahme die klinische Schlaganfallschwere nicht unterschied, zeigten die Patienten der SU-Gruppe ein besseres Ergebnis im Bezug auf den primären (36,4% vs. 7,1%; $p=0,007$) als auch auf den sekundären Endpunkt (81,8% vs. 57,1%; $p=0,035$). Eine weitere Analyse ergab, dass der Effekt unter Berücksichtigung der TOAST-Kriterien nicht auf lakunäre Schlaganfälle zutraf. Die Ergebnisse waren unabhängig von Geschlecht, vorangegangenen TIAs und den Blutzuckerwerten bei Aufnahme.

Publikation über den Einfluss einer Fortführung der Behandlung mit Sulfonylharnstoffen während der Akutphase eines Schlaganfalls auf eine sekundäre hämorrhagische Transformation.

Im weiteren Verlauf konnte für Glibenclamid tierexperimentell belegt werden, dass ein günstiger Einfluss gegen die Entwicklung einer mikrovaskulären Fehlfunktion im tierexperimentellen Schlaganfallmodell existiert (Simard et al., 2006; Simard et al., 2010; Simard et al., 2009b). Eine Komplikation der mikrovaskulären Fehlfunktion ist eine sekundäre hämorrhagische Transformation (HT). Tierexperimentell zeigte sich zudem, dass eine rt-PA assoziierte HT bei Hirnischämie sowie eine progressive sekundäre Hämorrhagie nach Trauma durch die Gabe von Glibenclamid gemindert werden können (Simard et al., 2012a; Simard et al., 2009a). Aufgrund der hieraus resultierenden Annahme, dass Diabetiker mit begleitender SU-Therapie während eines akuten ischämischen Schlaganfalls weniger HT aufweisen, wurde ein retrospektives Studiendesign erarbeitet, um diese Hypothese zu überprüfen (Kunte et al., 2012a). Unter Berücksichtigung der ECASS-II-Kriterien wurde als primärer Endpunkt eine symptomatische HT (sHT) vor Entlassung oder 21 Tage nach ischämischem Schlaganfall festgelegt. Als sekundärer Endpunkt wurden jede HT (asymptomatisch oder symptomatisch), Tod während des Krankenhausaufenthaltes, mRS ≤ 2 bei Entlassung und eine Verbesserung des NIHSS von ≥ 4 seit Aufnahme oder eine NIHSS von 0 bei Entlassung untersucht. Es konnten die klinischen Verläufe von 43 Patienten mit kontinuierlicher SU-Einnahme und von 177 Kontrollpatienten mit DM untersucht werden. 11% der Patienten in der Kontrollgruppe erlitten eine sHT, und 10% verstarben während des Krankenhausaufenthaltes. Kein Patient in der SU-Gruppe erlitt eine sHT oder verstarb ($p=0,016$ bzw. $p=0,027$). Eine HT trat bei 28% in der Kontrollgruppe und bei 9% in der SU-Gruppe auf ($p=0,0096$). Weitere sekundäre Endpunkte zeigten signifikante Vorteile für die SU-Gruppe. Um die Grundmerkmale der Vergleichsgruppen anzupassen, wurde der euklidische „*matching Algorithmus*“ pPAIRS (Mandava et al., 2010) benutzt. Nach Korrektur hierfür blieben die Ergebnisse zu Gunsten der SU-Gruppe signifikant für Ergebnisse im Hinblick auf sHT, HT und Verbesserung des NIHSS. Zusätzlich untermauert ein in die Publikation eingefügter Fallbericht die Expression von SUR1-Rezeptoren in Nerven- und Endothelzellen nach malignem Mediainfarkt mit sHT im Vergleich zu gesundem humanem Hirngewebe.

3. Diskussion

Die vorgestellten eigenen Beiträge haben gemeinsam, dass die untersuchten Patientenkollektive einen sehr hohen Anteil an Übergewichtigen und Adipösen aufweisen. Die in den Publikationen zum Thema Carotisstenosen und Schlaganfall untersuchten Patienten wiesen zusätzlich in der Regel mehrere metabolische Risikofaktoren auf.

Es wurde berichtet, dass nicht nur erhöhtes Körpergewicht, sondern auch die damit einhergehenden metabolischen Risikofaktoren fast immer modifizierbar sind. Dabei beleuchtete die Arbeit, wie eine positive Energiebilanz zur Entwicklung des MetS beitragen kann. Es ist anzunehmen, dass das menschliche Genom auf den gegenwärtig herrschenden Energieüberfluss nur begrenzt eingestellt ist.

Damit lässt sich erklären, wieso durch bessere Hygiene und technische Fortschritte bedingt die Lebenserwartung zwar steigt, gleichzeitig aber chronische Erkrankungen zunehmen (Oeppen and Vaupel, 2002; Sagner and Schulz, 2012).

Die Habilitationsschrift verdeutlicht, wie primärpräventive Maßnahmen die bearbeiteten Krankheitsbilder wie Carotisstenosen, ischämischer Schlaganfall und idiopathische intrakranielle Hypertension zurückdrängen können. Es werden aber auch neue Erkenntnisse im Krankheitsfall dargestellt.

3.1 Riechstörungen bei Patienten mit idiopathischer intrakranieller Hypertension

Die Erkrankung IIH ist deutlich mit erhöhtem Körpergewicht assoziiert. Die eigenen Patientenkollektive (Hoffmann et al., 2013; Kaufhold et al., 2012; Kunte et al., 2013c; Schmidt et al., 2012) stehen damit im Einklang. Der Anteil der Adipösen unter den IIH-Patienten wird auf mehr als 90% eingeschätzt. Das Risiko, an einer IIH zu erkranken, ist bei Adipösen im Vergleich zu Normalgewichtigen circa 20fach erhöht (Sinclair et al., 2008).

Die eingebrachten Beiträge weisen auf das zusätzliche Vorliegen einer Riechstörung bei dieser Erkrankung hin. Obwohl die Nahrungsmittelaufnahme durch höhere kortikale Funktionen reguliert wird, verdichten sich die Hinweise, dass eine gestörte Riechfunktion negative Auswirkungen auf das MetS hat. Die Riechfunktion wird dabei zunehmend als Sensor des endokrinen Systems für eine metabolische Balance verstanden. Eine Störung der Riechfunktion könnte damit auch ein Fortschreiten der Adipositas erklären (Palouzier-Paulignan et al., 2012).

Das vermutlich etwa 80% der akut kranken IIH-Patienten an einer Riechstörung leiden, war bisher nicht bekannt (Kunte et al., 2013c).

Möglicherweise erklärt sich dieses dadurch, dass Riechstörungen ohnehin häufig unbemerkt bleiben. Trotzdem bestehen gleichzeitig relevante negative Konsequenzen für die Lebensqualität (Deems et al., 1991; Hummel and Nordin, 2005; Temmel et al., 2002).

Unter Berücksichtigung der Arbeit von Giuseffi (Giuseffi et al., 1991) sind die häufigsten bisher berichteten Symptome bei IIH Kopfschmerzen (94%), Sehstörungen (68%), pulsatile intrakranielle Geräusche (58%) und Doppelbilder (38%). Die im Akutstadium der IIH vorliegende Riechstörung scheint nach Berücksichtigung der eigenen Daten ähnlich häufig aufzutreten.

Gegenwärtig bleibt unklar, ob es sich im Fall der Riechstörung bei IIH um eine primär periphere oder zentrale Störung handelt. Bisher geht man davon aus, dass eine reduzierte Riechschwelle eher auf eine Störung des peripheren olfaktorischen Systems hinweist (Hummel et al., 2007), wie es bei akut kranken IIH-Patienten der Fall ist (Kunte et al., 2013c). Die beobachteten morphologischen Auffälligkeiten am Bulbus olfactorius oder Sulcus olfactoris könnten allerdings auch auf eine zentrale

Riechstörung bei der IIH hindeuten. Das ist allerdings eher unwahrscheinlich, da in den meisten Fällen ein verringertes OBV durch eine gestörte periphere axonale Projektion in den Bulbus olfactorius verursacht wird (Gudziol et al., 2009; Stout and Graziadei, 1980).

In Bezug auf die beobachtete geringere Tiefe des Sulcus olfactorius bei mehreren IIH-Patienten könnte es sich auch um eine durch den erhöhten ICP bedingte Auffälligkeit handeln. Eine vergleichbare Genese sollen z. B. die erweiterten Optikusscheiden oder die „*empty sella (turcica)*“ bei IIH haben (Hoffmann et al., 2013).

Morphologische und funktionelle Auffälligkeiten des Riechsystems bestanden v. a. zu Beginn oder bei klinischer Verschlechterung der Erkrankung. Vermutlich lässt sich dieser Zusammenhang dadurch erklären, dass zu diesem Zeitpunkt erhöhte ICP vorlag. Durch die Besserung des ICP durch z. B. therapeutische Maßnahmen (Pharmakotherapie, therapeutische Lumbalpunktionen, Gewichtsreduktion) im weiteren Verlauf der Erkrankung und unter Berücksichtigung der guten Regenerationsfähigkeit olfaktorischer Strukturen (Curtis et al., 2007; Schwob, 2002) könnten die geringeren Auffälligkeiten morphologischer Strukturen und der Riechfunktion bei später untersuchten Patienten erklärbar sein. Dass der Liquordruck bei IIH-Patienten in einem früheren Krankheitsstadium höher war als zu einem späteren Zeitpunkt, scheint das zu belegen (Schmidt et al., 2012). Möglicherweise könnten aber auch, unabhängig von ICP-Veränderungen, adaptive Mechanismen des Riechsystems eine Rolle spielen (Curtis et al., 2007; Schwob, 2002).

Ein sicherer Zusammenhang kann aufgrund des Studiendesigns jedoch nicht belegt werden. Es sind prospektive longitudinale Untersuchungen zu fordern.

Idealerweise sollten neben einer Riechtestung auch die besser objektivierbaren olfaktorisch evozierten Potentiale abgeleitet werden. Mit Hilfe von geruchsevozierten peripheren Signalen der Riechschleimhaut (Elektroolfaktographie) könnten sich zudem Hinweise dafür ergeben, ob bei der IIH auch eine Störung des nasalen olfaktorischen Epitheliums lokalisiert ist (Lapid and Hummel, 2013). Dieser Aspekt scheint vor dem Hintergrund einer vermuteten Störung lymphatischer Strukturen in der Riechschleimhaut (Johnston et al., 2004) besonders interessant.

3.2 Identifikation von Carotisstenosen mit hohem Schlaganfallrisiko

Die vorgestellten Arbeiten zum Thema plaquemorphologische Destabilitätsmerkmale von Carotisstenosen stehen im Einklang mit der im weiteren Verlauf publizierten Literatur (Mughal et al., 2011; Vaya, 2013).

Methodische Schwächen, wie sie bei der Auswertung immunhistochemischer Färbungen auftreten, wurden durch die Anwendung innovativer Bildverarbeitungssoftware eingegrenzt. Im Hinblick auf den Nachweis der MMP-9 in der ersten Publikation, wären Methoden wie Aktivitätsbestimmung dieser Protease im Sinne der Fragestellung zielführender gewesen. Allerdings muss auch bedacht werden, dass eine weiterführende histologische Auswertung der Präparate zur Fahndung nach plaquemorphologischen Destabilitätsmerkmalen wie Plaquerupturen oder -einblutungen hierdurch nicht mehr möglich gewesen wäre.

Die zuerst vorgestellte eigene Arbeit entdeckte zudem ein geringeres Ausmaß mehrerer Destabilitätsmerkmale in Carotisplaques von mit Statinen behandelten Patienten. Die Ergebnisse stehen damit im Einklang mit im Verlauf publizierten RCTs wie dem „*SPARCL Trial*“.

Es besteht anhaltend großes Forschungsinteresse, den Nachweis von plaquemorphologischen Destabilitätsmerkmalen in der klinischen Routine anbieten zu können (Fleg et al., 2012). Hierdurch könnte das Risiko, welches von einer arteriosklerotischen Läsion ausgeht, differenzierter eingeschätzt werden und Therapieoptionen besser abgewogen werden.

Anwendungen von magnetischen Nanopartikeln, welche in Makrophagen akkumulieren, sind wissenschaftlich gesehen ebenso interessant wie der Nachweis von entzündlichen Plaqueprozessen mit Hilfe von radionuklidmarkierte Fluorodeoxyglukose (FDG) (Owen et al., 2011). Die mit beiden Verfahren einhergehenden sehr hohen Kosten und etwaige Zulassungsschwierigkeiten werden vermutlich den Erfolg beider Techniken verringern.

Die drei vorgestellten Arbeiten über moderne Ultraschalltechniken sind für klinisch tätige Neurologen nicht nur deshalb interessant, da die meisten dopplersonographische Erfahrungen aufweisen. Zudem haben Ultraschalluntersuchungen Vorteile aufgrund ihrer mobilen Anwendbarkeit. Die Untersuchung geht nicht mit einer Strahlenbelastung einher, die optional

anwendbaren Kontrastmittel sind gut verträglich und es besteht ein günstiger Kostenaspekt. Sollten die vorgestellten Ultraschalltechniken ihre Reliabilität, Validität und klinische Anwendbarkeit weiter belegen, stellen sie einen zusätzlichen Nutzen für Patienten mit Carotisstenosen dar.

Die fünfte Publikation in diesem Abschnitt beschäftigt sich mit einer aus Sicht des Verfassers vernachlässigten Thematik in Bezug auf Carotisstenosen. Nach der arterioarteriellen Embolie kann eine hochgradige ICA-Stenose auch aufgrund einer hämodynamischen Fernwirkung zerebrale Ischämien auslösen (Avril et al., 1991; Hennerici et al., 1998). Aus pathophysiologischer Sicht muss in diesem Fall keine instabile arteriosklerotische Stenose vorliegen, wofür der eigene Beitrag Hinweise fand (Kunte et al., 2010). Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass wichtige Destabilitätsmerkmale ähnlich gering ausgeprägt sind wie bei asymptomatischen ICA-Stenosen (Kunte et al., 2008; Kunte et al., 2010). Asymptomatische Stenosen haben gleichzeitig ein geringes ipsilaterales Schlaganfallrisiko (Eckstein et al., 2012). Bisher wird bei symptomatischen Carotisstenosen kaum unterschieden, welcher Schlaganfallmechanismus zugrunde liegt. Das trifft sowohl für große RCTs (Eckstein et al., 2008; Rothwell et al., 2004) als auch für histopathologische Untersuchungen (Carr et al., 1997; Redgrave et al., 2006) zu.

Hierfür gibt es allerdings auch Gründe, da es schwierig ist, sicher festzustellen, welcher Schlaganfallmechanismus vorliegt. Das liegt zum einen daran, dass Endstrom- und Grenzoneninfarkte auch durch Embolien ausgelöst werden können (Forster et al., 2008; Momjian-Mayor and Baron, 2005). Andererseits ist es auch vorstellbar, dass eine ICA-Stenose in kürzester Zeit morphologisch destabilisiert. Dieses Risiko könnte gerade auch bei hämodynamisch wirksamen Stenosen vorliegen, da diese in der Regel hochgradig sind und damit häufig starke Strömungsturbulenzen aufweisen (Eckstein et al., 2012; Forster et al., 2008; Momjian-Mayor and Baron, 2005; Ross, 1999). Auf der anderen Seite ist sehr gut evidenzbasiert, dass mit steigendem Stenosegrad auch das Ischämierisiko steigt (Barnett et al., 1998; Rothwell et al., 2004).

Eine Möglichkeit, den zugrunde liegenden Schlaganfallmechanismus zu differenzieren, ist, nach Mikroemboliesignalen im transkraniellen Doppler zu fahnden. Diese Technik könnte helfen, weitere Arbeiten mit dieser Thematik zu optimieren.

Auf jeden Fall könnten Patienten mit hämodynamischem Schlaganfallmechanismus davon profitieren, wenn man diesen erkennt. So können die zerebrale Durchblutung einschränkende Störungen wie transiente arterielle Hypotensionen aufgrund von Blutdruckschwankungen oder Herzrhythmusstörungen therapiert werden.

Macht man sich die Kenntnis zu Nutze, dass Plaques von nicht-embolischen Stenosen eher plaquemorphologisch stabiler sind, könnten Patienten mit diesen Stenosen vielleicht auch eher von weniger invasiven Verfahren wie Stent-Revaskularisationen profitieren. Als ein Nachteil dieses Verfahrens wird gegenwärtig die relativ hohe frühe Komplikationsrate von circa 50% während der eigentlichen Intervention angesehen. Embolien während der Prozedur spielen dabei eine vorrangige Rolle (Jansen et al., 2009; Rosenkranz et al., 2009). Möglicherweise könnten deshalb gerade plaquemorphologisch stabile ICA-Stenosen mit hämodynamischem Schlaganfallmechanismus von einer Stent-Revaskularisation profitieren.

3.3 Sulfonylharnstoffe als Option in der Akutphase des ischämischen Schlaganfalls

Unter Berücksichtigung der aktuellen Studienlage scheinen sich mehrheitlich Vorteile für eine Behandlung mit SU in der Akutphase des Schlaganfalls zu ergeben. Diese Vorteile betreffen Patienten, die vor und während eines Schlaganfalls mit SU behandelt wurden. Als Beleg hierfür können u. a. die eigenen Beiträge (Kunte et al., 2012a; Kunte et al., 2007b) zitiert werden, die einschränkend retrospektive Untersuchungen sind und sich auf Patientenkollektive mit ausschließlich Diabetikern beziehen.

Zwischenzeitlich wurden Ergebnisse aus einem prospektiven Kohortenregister veröffentlicht, die kein besseres neurologisch-funktionelles Ergebnis 90 Tage nach ischämischem Schlaganfall bei Patienten mit SU-Therapie zeigten (Favilla et al., 2011). Im Vergleich zu den eigenen Beiträgen muss positiv angerechnet werden, dass sowohl durch das höherwertige Studiendesign als auch aufgrund der höheren Fallzahl (298 Patienten mit SU-Therapie) ein besseres Evidenzniveau vorliegt. Allerdings musste auch festgestellt werden, dass relevante Schwächen bei den Schlussfolgerungen von Favilla et alii bestehen (Simard et al., 2011): Einerseits

wurden Diabetiker mit SU bei Aufnahme und während des Krankenhausaufenthaltes (geringe eigentliche Fallzahl, n=28!) mit Diabetikern, welche SU bei Aufnahme einnahmen, aber im Verlauf abbrachen, verglichen. Dies könnte unter Berücksichtigung des bisherigen Erkenntnisstandes über SU in Schlaganfallmodellen dazu geführt haben, dass sich der Zustand der Patienten in der SU-Abbrechergruppe ebenfalls verbessert hat und sich dadurch der Unterschied zur SU-Gruppe (kontinuierliche Einnahme vor und während des Krankenhausaufenthaltes) in ein nicht-signifikantes Niveau änderte. Es ist bekannt, dass die untersuchten SU aufgrund der mittleren Halbwertszeiten als auch durch Eliminationsverhalten in relevanten Konzentrationen teilweise deutlich mehr als 24 Stunden nachweisbar sind (Jonsson et al., 1994). Ein Patient mit Abbruch der SU-Therapie nach Einsetzen der Schlaganfallsymptome könnte daher von einer potentiell günstigen SU-Wirkung noch profitieren. Zudem beginnt die Hochregulation des über den SUR1-Rezeptoren regulierten nichtselektiven Kationenkanal NC_{Ca-ATP} nach 3 Stunden und ist für mehrere Tage nach Ischämie nachweisbar (Woo et al., 2012). Weiterhin sind die über SUR1-Rezeptoren vermittelten Effekte bereits durch sehr niedrige SU-Dosen erreichbar (Simard et al., 2009b). Unter Berücksichtigung dieser Aspekte könnten mögliche neuroprotektive Effekte auch in der Kontrollgruppe (SU-Abbrecher) vorgelegen haben.

In der Publikation von Favilla et al. wurden wichtige Grundmerkmale der Patienten, wie z. B. der Schlaganfall-Subtyp, nicht angegeben. Das ist nicht unbedeutend, da in einer vorherigen Publikation kein positiver SU-Effekt bei Patienten mit lakunären Schlaganfällen festgestellt werden konnte (Kunte et al., 2007b). Hierdurch könnte ein Ungleichgewicht zwischen den Untersuchungsgruppen vorliegen.

Die bereits zuvor publizierte Veröffentlichung eines kanadischen multizentrischen Schlaganfallregisters wurde nicht mit eingebracht (Silver et al., 2009). Auf einem vergleichbaren Evidenzniveau bei jedoch deutlich höherer Fallzahl (729 Patienten mit kontinuierlicher SU-Therapie) wurden positive Effekte für Diabetiker mit SU gegenüber Diabetikern ohne SU-Therapie (n=1469) nachgewiesen. Patienten mit kontinuierlicher SU-Therapie hatten ein besseres funktionell-neurologisches Ergebnis nach Entlassung und starben seltener während des Krankenhausaufenthaltes.

Die Ergebnisse des zuerst in diesem Abschnitt zitierten eigenen Beitrages wurden durch eine zweite Publikation (Kunte et al., 2012a) bestätigt. Dieser Beitrag ist in der

Hinsicht interessant, als dass er auch positive Effekte einer SU-Behandlung zur Verhinderung einer sHT zeigte und neben der funktionell-neurologischen Evaluation auch radiologische Grundmerkmale und Verläufe der Patienten untersuchte. Zudem belegt ein eingefügter Fallbericht die Expression von SUR1-Rezeptoren im hypoxisch geschädigten humanen Hirngewebe.

Kürzlich wurden erste Ergebnisse der „*Glyburide Advantage in Malignant Edema and Stroke Pilot Study*“ (GAMES-Pilot, Clinical Trial Number: NCT01268683) auf der „*International Stroke Conference*“ vorgestellt (Sheth et al., 2013). Es handelt sich um eine prospektive, multizentrische, offene Phase IIa-Studie mit intravenöser Gabe von Glyburide (amerikanische Bezeichnung für Glibenclamid). In der Studie wurden zehn Patienten mit schwerem ischämischen Schlaganfall (mittlerer NIHSS 19 ± 8 und mittleres Infarktvolume 102 ± 23 ml) im vorderen Stromgebiet untersucht. Die Diagnose eines DM war nicht erforderlich. Lediglich ein Patient verstarb und die Inzidenz eines malignen Hirnödems lag mit 20% deutlich unter den 88% eines vergleichbaren Kollektives (Thomalla et al., 2010). 80% der Patienten benötigten keine Osmotherapie, Intubation oder dekompressive Kraniektomie. Ein mRS von ≤ 4 lag bei 90% der Patienten vor. In vergleichbaren Kollektiven lag der mRS nach zwölf Monaten bzw. 90 Tagen (Sanak et al., 2006) bei 24% bzw. 29%. Während andere Studien eine Rate für parenchymale Hämatome von circa 30% annehmen lassen (Mlynash et al., 2011), traten keine derartige HT auf (Simard et al., 2012b).

Nicht nur aufgrund der Erkenntnisse aus den eigenen Beiträgen begann im April 2013 der prospektive multizentrische RCT „GAMES“. In dieser Phase II-Studie wird die Sicherheit und Effektivität von Glyburide bei Patienten mit akuten schweren ischämischen Schlaganfällen im vorderen Stromgebiet geprüft (Clinical Trial Number: NCT01794182).

Die aktuelle Evidenz suggeriert, dass man SU bei Patienten mit akutem Schlaganfall nicht absetzen sollte, sofern keine Kontraindikationen bestehen (Kunte et al., 2012a; Simard et al., 2012b).

4. Zusammenfassung

Die vorliegende kumulative Habilitationsschrift setzt sich mit der Bedeutung von Adipositas und den damit einhergehenden metabolischen Risikofaktoren auseinander. Dabei wird ein Zusammenhang zu verschiedenen neurologischen Krankheitsbildern aufgezeigt.

Nach einer Einführung über die Epidemiologie von Übergewicht und Adipositas werden eigene Beiträge zur idiopathischen intrakraniellen Hypertension (IIH), zu arteriosklerotischen Stenosen der Arteria carotis interna (ICA) sowie zur Bedeutung der Blockade von SUR1-Rezeptoren in der Akutphase des ischämischen Schlaganfalls vorgestellt und diskutiert.

Die IIH gehört zu den Kopfschmerzerkrankungen, deren Hauptmerkmal ein erhöhter Liquordruck ist. In der Habilitationsschrift wird die Bedeutung einer erstmals nachgewiesenen Störung des olfaktorischen Systems bei dieser Erkrankung dargestellt. Zudem wird darauf eingegangen, wodurch eine Riechstörung bei der IIH verursacht sein könnte.

Es wird belegt, dass Patienten mit Stenosen der ICA meist Träger mehrerer metabolischer Risikofaktoren sind. Durch die eigenen Arbeiten wurden wichtige Destabilitätsmerkmale von ICA-Stenosen identifiziert. Im Anschluss wird dargestellt, wie durch diese Erkenntnisse innovative bildgebende Verfahren entwickelt wurden.

Durch Blockade des SUR1-Rezeptors scheinen Diabetiker in der Akutphase eines ischämischen Schlaganfalls zu profitieren. Das wird durch die aufgeführten Publikationen des Verfassers belegt. Die Bedeutung der Erkenntnisse wird aufgrund der daraufhin initialisierten prospektiven randomisierten multizentrischen Phase II-Studien belegt. Die bisher publizierten Ergebnisse dieser Studien stützen die Reliabilität der eingebrachten Beiträge.

Sollten die vorgestellten Erkenntnisse ihre Reliabilität, Validität und klinische Anwendbarkeit weiter belegen, stellen sie einen zusätzlichen Nutzen für Patienten mit Übergewicht und metabolischen Risikofaktoren dar.

5. Literaturverzeichnis

Alberti, K. G., Eckel, R. H., Grundy, S. M., et al. (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* **120**, 1640-5.

Andersen, K. K., and Olsen, T. S. (2013). The obesity paradox in stroke: Lower mortality and lower risk of readmission for recurrent stroke in obese stroke patients. *Int J Stroke*.

Aoki, I., Shimoyama, K., Aoki, N., et al. (1996). Platelet-dependent thrombin generation in patients with diabetes mellitus: effects of glycemic control on coagulability in diabetes. *J Am Coll Cardiol* **27**, 560-6.

Avril, G., Batt, M., Guidoin, R., et al. (1991). Carotid endarterectomy plaques: correlations of clinical and anatomic findings. *Ann Vasc Surg* **5**, 50-4.

Barnett, H. J., Taylor, D. W., Eliasziw, M., et al. (1998). Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* **339**, 1415-25.

Berrington de Gonzalez, A., Hartge, P., Cerhan, J. R., et al. (2010). Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med* **363**, 2211-9.

Biessels, G. J., and Kappelle, L. J. (2005). Increased risk of Alzheimer's disease in Type II diabetes: insulin resistance of the brain or insulin-induced amyloid pathology? *Biochem Soc Trans* **33**, 1041-4.

Biousse, V., Bruce, B. B., and Newman, N. J. (2012). Update on the pathophysiology and management of idiopathic intracranial hypertension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **83**, 488-94.

Brady, P. A., Al-Suwaidi, J., Kopecky, S. L., and Terzic, A. (1998). Sulfonylureas and mortality in diabetic patients after myocardial infarction. *Circulation* **97**, 709-10.

Bray, G. A., and Bellanger, T. (2006). Epidemiology, trends, and morbidities of obesity and the metabolic syndrome. *Endocrine* **29**, 109-17.

Brisman, R., Hughes, J. E., and Mount, L. A. (1970). Cerebrospinal fluid rhinorrhea. *Arch Neurol* **22**, 245-52.

Burke, G. L., Bertoni, A. G., Shea, S., T et al. (2008). The impact of obesity on cardiovascular disease risk factors and subclinical vascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arch Intern Med* **168**, 928-35.

Buschhuter, D., Smitka, M., Puschmann, S., et al. (2008). Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function. *Neuroimage* **42**, 498-502.

5. Literaturverzeichnis

Alberti, K. G., Eckel, R. H., Grundy, S. M., et al. (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* **120**, 1640-5.

Andersen, K. K., and Olsen, T. S. (2013). The obesity paradox in stroke: Lower mortality and lower risk of readmission for recurrent stroke in obese stroke patients. *Int J Stroke*.

Aoki, I., Shimoyama, K., Aoki, N., et al. (1996). Platelet-dependent thrombin generation in patients with diabetes mellitus: effects of glycemic control on coagulability in diabetes. *J Am Coll Cardiol* **27**, 560-6.

Avril, G., Batt, M., Guidoin, R., et al. (1991). Carotid endarterectomy plaques: correlations of clinical and anatomic findings. *Ann Vasc Surg* **5**, 50-4.

Barnett, H. J., Taylor, D. W., Eliasziw, M., et al. (1998). Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* **339**, 1415-25.

Berrington de Gonzalez, A., Hartge, P., Cerhan, J. R., et al. (2010). Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med* **363**, 2211-9.

Biessels, G. J., and Kappelle, L. J. (2005). Increased risk of Alzheimer's disease in Type II diabetes: insulin resistance of the brain or insulin-induced amyloid pathology? *Biochem Soc Trans* **33**, 1041-4.

Biousse, V., Bruce, B. B., and Newman, N. J. (2012). Update on the pathophysiology and management of idiopathic intracranial hypertension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **83**, 488-94.

Brady, P. A., Al-Suwaidi, J., Kopecky, S. L., and Terzic, A. (1998). Sulfonylureas and mortality in diabetic patients after myocardial infarction. *Circulation* **97**, 709-10.

Bray, G. A., and Bellanger, T. (2006). Epidemiology, trends, and morbidities of obesity and the metabolic syndrome. *Endocrine* **29**, 109-17.

Brisman, R., Hughes, J. E., and Mount, L. A. (1970). Cerebrospinal fluid rhinorrhea. *Arch Neurol* **22**, 245-52.

Burke, G. L., Bertoni, A. G., Shea, S., T et al. (2008). The impact of obesity on cardiovascular disease risk factors and subclinical vascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arch Intern Med* **168**, 928-35.

Buschhuter, D., Smitka, M., Puschmann, S., et al. (2008). Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function. *Neuroimage* **42**, 498-502.

- Capes, S. E., Hunt, D., Malmberg, K., Pathak, P., and Gerstein, H. C. (2001). Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* **32**, 2426-32.
- Carr, S. C., Farb, A., Pearce, W. H., Virmani, R., and Yao, J. S. (1997). Activated inflammatory cells are associated with plaque rupture in carotid artery stenosis. *Surgery* **122**, 757-63; discussion 763-4.
- Clark, D., Bullock, P., Hui, T., and Firth, J. (1994). Benign intracranial hypertension: a cause of CSF rhinorrhoea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **57**, 847-9.
- Cosentino, F., Rubattu, S., Savoia, C., Venturelli, V., Pagannone, E., and Volpe, M. (2001). Endothelial dysfunction and stroke. *J Cardiovasc Pharmacol* **38 Suppl 2**, S75-8.
- Crossley, K. L., Cornelissen, P. L., and Tovee, M. J. (2012). What is an attractive body? Using an interactive 3D program to create the ideal body for you and your partner. *PLoS One* **7**, e50601.
- Curtis, M. A., Kam, M., Nannmark, U., et al. (2007). Human neuroblasts migrate to the olfactory bulb via a lateral ventricular extension. *Science* **315**, 1243-9.
- Danesh, J., Muir, J., Wong, Y. K., Ward, M., Gallimore, J. R., and Pepys, M. B. (1999). Risk factors for coronary heart disease and acute-phase proteins. A population-based study. *Eur Heart J* **20**, 954-9.
- Daniels, A. B., Liu, G. T., Volpe, N. J., et al. (2007). Profiles of obesity, weight gain, and quality of life in idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri). *Am J Ophthalmol* **143**, 635-41.
- Davi, G., Gennaro, F., Spatola, A., et al. (1992). Thrombin-antithrombin III complexes in type II diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* **6**, 7-11.
- Deems, D. A., Doty, R. L., Settle, R. G., et al. (1991). Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **117**, 519-28.
- Doehner, W., Schenkel, J., Anker, S. D., Springer, J., and Audebert, H. J. (2012). Overweight and obesity are associated with improved survival, functional outcome, and stroke recurrence after acute stroke or transient ischaemic attack: observations from the TEMPiS trial. *Eur Heart J* **34**, 268-77.
- Eckstein, H.-H., Kühnl, A., J. Berkefeld, J., et al. (2012). S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose. *AWMF-Register Nr. 004/028* **17**, 1-217.
- Eckstein, H. H., Ringleb, P., Allenberg, J. R., et al. (2008). Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol* **7**, 893-902.
- Farooqui, A. A., Farooqui, T., Panza, F., and Frisardi, V. (2012). Metabolic syndrome as a risk factor for neurological disorders. *Cell Mol Life Sci* **69**, 741-62.

- Fatar, M., Stroick, M., Griebe, M., and Hennerici, M. (2005). Matrix metalloproteinases in cerebrovascular diseases. *Cerebrovasc Dis* **20**, 141-51.
- Favilla, C. G., Mullen, M. T., Ali, M., Higgins, P., and Kasner, S. E. (2011). Sulfonylurea use before stroke does not influence outcome. *Stroke* **42**, 710-5.
- Field, A. E., Coakley, E. H., Must, A., et al. (2001). Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Arch Intern Med* **161**, 1581-6.
- Fleg, J. L., Stone, G. W., Fayad, Z. A., et al. (2012). Detection of high-risk atherosclerotic plaque: report of the NHLBI Working Group on current status and future directions. *JACC Cardiovasc Imaging* **5**, 941-55.
- Forster, A., Szabo, K., and Hennerici, M. G. (2008). Pathophysiological concepts of stroke in hemodynamic risk zones--do hypoperfusion and embolism interact? *Nat Clin Pract Neurol* **4**, 216-25.
- Friedman, D. I., and Jacobson, D. M. (2002). Diagnostic criteria for idiopathic intracranial hypertension. *Neurology* **59**, 1492-5.
- Garratt, K. N., Brady, P. A., Hassinger, N. L., Grill, D. E., Terzic, A., and Holmes, D. R., Jr. (1999). Sulfonylurea drugs increase early mortality in patients with diabetes mellitus after direct angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* **33**, 119-24.
- Gasparini, L., Gouras, G. K., Wang, R., Gross, R. S., Beal, M. F., Greengard, P., and Xu, H. (2001). Stimulation of beta-amyloid precursor protein trafficking by insulin reduces intraneuronal beta-amyloid and requires mitogen-activated protein kinase signaling. *J Neurosci* **21**, 2561-70.
- Giuseffi, V., Wall, M., Siegel, P. Z., and Rojas, P. B. (1991). Symptoms and disease associations in idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri): a case-control study. *Neurology* **41**, 239-44.
- Goektas, O., Fleiner, F., Sedlmaier, B., and Bauknecht, C. (2009). Correlation of olfactory dysfunction of different etiologies in MRI and comparison with subjective and objective olfactometry. *Eur J Radiol* **71**, 469-73.
- Goldstein, L. B., Adams, R., Alberts, M. J., et al. (2006). Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* **113**, e873-923.
- Goldstein, L. B., Bushnell, C. D., Adams, R. J., et al. (2011). Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* **42**, 517-84.

- Gudziol, V., Buschhuter, D., Abolmaali, N., Gerber, J., Rombaux, P., and Hummel, T. (2009). Increasing olfactory bulb volume due to treatment of chronic rhinosinusitis--a longitudinal study. *Brain* **132**, 3096-101.
- Halaas, J. L., Gajiwala, K. S., Maffei, M., et al. (1995). Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* **269**, 543-6.
- Hansen, J. C., Gilman, A. P., and Odland, J. O. (2010). Is thermogenesis a significant causal factor in preventing the "globesity" epidemic? *Med Hypotheses* **75**, 250-6.
- Hennerici, M., Daffertshofer, M., and Jakobs, L. (1998). Failure to identify cerebral infarct mechanisms from topography of vascular territory lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* **19**, 1067-74.
- Heurteaux, C., Lauritzen, I., Widmann, C., and Lazdunski, M. (1995). Essential role of adenosine, adenosine A1 receptors, and ATP-sensitive K⁺ channels in cerebral ischemic preconditioning. *Proc Natl Acad Sci U S A* **92**, 4666-70.
- Hoffmann, J., Huppertz, H. J., Schmidt, C., Kunte, H., Harms, L., Klingebiel, R., and Wiener, E. (2013). Morphometric and volumetric MRI changes in idiopathic intracranial hypertension. *Cephalalgia*.
- Hongo, S., Watanabe, T., Arita, S., et al. (2009). Leptin modulates ACAT1 expression and cholesterol efflux from human macrophages. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **297**, E474-82.
- Hossain, P., Kawar, B., and El Nahas, M. (2007). Obesity and diabetes in the developing world--a growing challenge. *N Engl J Med* **356**, 213-5.
- Hummel, T., Kobal, G., Gudziol, H., and Mackay-Sim, A. (2007). Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol* **264**, 237-43.
- Hummel, T., and Nordin, S. (2005). Olfactory disorders and their consequences for quality of life. *Acta Otolaryngol* **125**, 116-21.
- Imai, K., Gregg, E. W., Chen, Y. J., Zhang, P., de Rekeneire, N., and Williamson, D. F. (2008). The association of BMI with functional status and self-rated health in US adults. *Obesity (Silver Spring)* **16**, 402-8.
- Jackson, R. S., Sidawy, A. N., Amdur, R. L., and Macsata, R. A. (2012). Obesity is an independent risk factor for death and cardiac complications after carotid endarterectomy. *J Am Coll Surg* **214**, 148-55.
- Jansen, O., Fiehler, J., Hartmann, M., and Bruckmann, H. (2009). Protection or nonprotection in carotid stent angioplasty: the influence of interventional techniques on outcome data from the SPACE Trial. *Stroke* **40**, 841-6.
- Jashari, F., Ibrahimi, P., Nicoll, R., Bajraktari, G., Wester, P., and Henein, M. Y. (2012). Coronary and carotid atherosclerosis: Similarities and differences. *Atherosclerosis* **227**, 193-200.

- Jauch, E. C., Saver, J. L., Adams, H. P., et al. (2013). Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* **44**, 870-947.
- Johnston, M., Zakharov, A., Papaiconomou, C., Salmasi, G., and Armstrong, D. (2004). Evidence of connections between cerebrospinal fluid and nasal lymphatic vessels in humans, non-human primates and other mammalian species. *Cerebrospinal Fluid Res* **1**, 2.
- Jonsson, A., Rydberg, T., Ekberg, G., Hallengren, B., and Melander, A. (1994). Slow elimination of glyburide in NIDDM subjects. *Diabetes Care* **17**, 142-5.
- Kapoor, K. G. (2008). Do patients with idiopathic intracranial hypertension suffer from hyposmia? *Med Hypotheses* **71**, 816-7.
- Kaufhold, F., Kadas, E. M., Schmidt, C., Kunte, H., Hoffmann, J., Zimmermann, H., Oberwahrenbrock, T., Harms, L., Polthier, K., Brandt, A. U., and Paul, F. (2012). Optic nerve head quantification in idiopathic intracranial hypertension by spectral domain OCT. *PLoS One* **7**, e36965.
- Klinitzke, G., Steinig, J., Bluher, M., Kersting, A., and Wagner, B. (2013). Obesity and suicide risk in adults--a systematic review. *J Affect Disord* **145**, 277-84.
- Ko, M. W., Chang, S. C., Ridha, M. A., et al. (2011). Weight gain and recurrence in idiopathic intracranial hypertension: a case-control study. *Neurology* **76**, 1564-7.
- Kobal, G., Klimek, L., Wolfensberger, M., et al. (2000). Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *Eur Arch Otorhinolaryngol* **257**, 205-11.
- Kosuge, M., Ebina, T., Ishikawa, T., et al. (2007). Serum amyloid A is a better predictor of clinical outcomes than C-reactive protein in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Circ J* **71**, 186-90.
- Kunte, H., Amberger, N., Busch, M. A., Ruckert, R. I., Meiners, S., and Harms, L. (2008). Markers of instability in high-risk carotid plaques are reduced by statins. *J Vasc Surg* **47**, 513-22.
- Kunte, H., Amberger, N., Ruckert, R. I., and Harms, L. (2007a). [Statins and their influence on inflammatory processes in internal carotid artery stenosis]. *Zentralbl Chir* **132**, 193-7.
- Kunte, H., Busch, M. A., Trostorf, K., Vollnberg, B., Harms, L., Mehta, R. I., Castellani, R. J., Mandava, P., Kent, T. A., and Simard, J. M. (2012a). Hemorrhagic transformation of ischemic stroke in diabetics on sulfonylureas. *Ann Neurol* **72**, 799-806.
- Kunte, H., Kunte, G., Busch, M. A., Weichert, W., Ruckert, R. I., and Harms, L. (2010). Differences in carotid plaque content of macrophages, T cells and MMP-9 between patients with embolic and hemodynamic cerebral ischemia due to symptomatic carotid stenosis. *Atherosclerosis* **211**, 456-60.

- Kunte, H., Ruckert, R. I., Schmidt, C., Harms, L., Grigoryev, M., and Fischer, T. (2013a). Inverse fly-through technique in ultrasound imaging of carotid stenosis. *Neurology* **80**, 122.
- Kunte, H., Ruckert, R. I., Schmidt, C., Harms, L., Kasper, A. S., Hellweg, R., Grigoryev, M., Fischer, T., and Kronenberg, G. (2013b). Detection of unstable carotid plaque by tissue Doppler imaging and contrast-enhanced ultrasound in a patient with recurrent amaurosis fugax. *Case Rep Vasc Med* **2013**, 354382.
- Kunte, H., Schmidt, C., Harms, L., Ruckert, R. I., Grigoryev, M., and Fischer, T. (2012b). Contrast-enhanced ultrasound and detection of carotid plaque neovascularization. *Neurology* **79**, 2081.
- Kunte, H., Schmidt, F., Kronenberg, G., Hoffmann, J., Schmidt, C., Harms, L., and Goektas, Ö. (2013c). Olfactory dysfunction in patients suffering from idiopathic intracranial hypertension. *Neurology* **80**, (in press).
- Kunte, H., Schmidt, S., Eliasziw, M., del Zoppo, G. J., Simard, J. M., Masuhr, F., Weih, M., and Dirnagl, U. (2007b). Sulfonylureas improve outcome in patients with type 2 diabetes and acute ischemic stroke. *Stroke* **38**, 2526-30.
- Lapid, H., and Hummel, T. (2013). Recording odor-evoked response potentials at the human olfactory epithelium. *Chem Senses* **38**, 3-17.
- Lee, E. B. (2011). Obesity, leptin, and Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* **1243**, 15-29.
- Libby, P., Ridker, P. M., and Maseri, A. (2002). Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* **105**, 1135-43.
- Mandava, P., Kalkonde, Y. V., Rochat, R. H., and Kent, T. A. (2010). A matching algorithm to address imbalances in study populations: application to the National Institute of Neurological Diseases and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator acute stroke trial. *Stroke* **41**, 765-70.
- Masuhr, F., and Busch, M. A. (2012). [Primary and secondary prevention of stroke]. *Internist (Berl)* **53**, 1496-504.
- McCarthy, M. J., Loftus, I. M., Thompson, M. M., et al. (1999). Angiogenesis and the atherosclerotic carotid plaque: an association between symptomatology and plaque morphology. *J Vasc Surg* **30**, 261-8.
- Miwa, T., Furukawa, M., Tsukatani, T., Costanzo, R. M., DiNardo, L. J., and Reiter, E. R. (2001). Impact of olfactory impairment on quality of life and disability. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **127**, 497-503.
- Mlynash, M., Lansberg, M. G., De Silva, D. A., et al. (2011). Refining the definition of the malignant profile: insights from the DEFUSE-EPITHET pooled data set. *Stroke* **42**, 1270-5.
- Moebus, S., Balijepalli, C., Losch, C., et al. (2010). Age- and sex-specific prevalence and ten-year risk for cardiovascular disease of all 16 risk factor combinations of the metabolic syndrome - A cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol* **9**, 34.

- Moller, D. E., and Kaufman, K. D. (2005). Metabolic syndrome: a clinical and molecular perspective. *Annu Rev Med* **56**, 45-62.
- Momjian-Mayor, I., and Baron, J. C. (2005). The pathophysiology of watershed infarction in internal carotid artery disease: review of cerebral perfusion studies. *Stroke* **36**, 567-77.
- Moreno, P. R., Purushothaman, K. R., Sirol, M., Levy, A. P., and Fuster, V. (2006). Neovascularization in human atherosclerosis. *Circulation* **113**, 2245-52.
- Müller, M., Reinehr, T., and Hebebrand, J. (2006). Prävention und Therapie von Übergewicht im Kindes- und Jugendalter. *Deutsches Ärzteblatt* **103**, 334-40.
- Mughal, M. M., Khan, M. K., DeMarco, J. K., Majid, A., Shamoun, F., and Abela, G. S. (2011). Symptomatic and asymptomatic carotid artery plaque. *Expert Rev Cardiovasc Ther* **9**, 1315-30.
- Must, A., Spadano, J., Coakley, E. H., Field, A. E., Colditz, G., and Dietz, W. H. (1999). The disease burden associated with overweight and obesity. *Jama* **282**, 1523-9.
- O'Donnell, M. J., Xavier, D., Liu, L., Z et al. (2010). Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* **376**, 112-23.
- Oeppen, J., and Vaupel, J. W. (2002). Demography. Broken limits to life expectancy. *Science* **296**, 1029-31.
- Ooi, L. Y., Walker, B. R., Bodkin, P. A., and Whittle, I. R. (2008). Idiopathic intracranial hypertension: can studies of obesity provide the key to understanding pathogenesis? *Br J Neurosurg* **22**, 187-94.
- Ovbiagele, B., Bath, P. M., Cotton, D., Vinisko, R., and Diener, H. C. (2011). Obesity and recurrent vascular risk after a recent ischemic stroke. *Stroke* **42**, 3397-402.
- Owen, D. R., Lindsay, A. C., Choudhury, R. P., and Fayad, Z. A. (2011). Imaging of atherosclerosis. *Annu Rev Med* **62**, 25-40.
- Paciaroni, M., Agnelli, G., Caso, V., et al. (2009). Acute hyperglycemia and early hemorrhagic transformation in ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* **28**, 119-23.
- Palouzier-Paulignan, B., Lacroix, M. C., Aime, P., et al. (2012). Olfaction under metabolic influences. *Chem Senses* **37**, 769-97.
- Park, Y. W., Zhu, S., Palaniappan, L., Heshka, S., Carnethon, M. R., and Heymsfield, S. B. (2003). The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* **163**, 427-36.
- Pearson, T. A., Blair, S. N., Daniels, S. R., et al. (2002). AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or

Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation* **106**, 388-91.

Redgrave, J. N., Lovett, J. K., Gallagher, P. J., and Rothwell, P. M. (2006). Histological assessment of 526 symptomatic carotid plaques in relation to the nature and timing of ischemic symptoms: the Oxford plaque study. *Circulation* **113**, 2320-8.

Reilly, M. P., Iqbal, N., Schutta, M., et al. (2004). Plasma leptin levels are associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* **89**, 3872-8.

Rodriguez, A., Catalan, V., Gomez-Ambrosi, J., and Fruhbeck, G. (2007). Visceral and subcutaneous adiposity: are both potential therapeutic targets for tackling the metabolic syndrome? *Curr Pharm Des* **13**, 2169-75.

Roger, V. L., Go, A. S., Lloyd-Jones, D. M., et al. (2012). Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* **125**, e2-e220.

Rombaux, P., Duprez, T., and Hummel, T. (2009). Olfactory bulb volume in the clinical assessment of olfactory dysfunction. *Rhinology* **47**, 3-9.

Romero-Corral, A., Montori, V. M., Somers, V. K., et al. (2006). Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet* **368**, 666-78.

Rosenkranz, M., Wittkugel, O., Waiblinger, C., et al. (2009). Cerebral embolism during carotid artery stenting: role of carotid plaque echolucency. *Cerebrovasc Dis* **27**, 443-9.

Ross, R. (1999). Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* **340**, 115-26.

Rothwell, P. M., Eliasziw, M., Gutnikov, S. A., Warlow, C. P., and Barnett, H. J. (2004). Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* **363**, 915-24.

Sagner, M., and Schulz, K. H. (2012). [Lifestyle as medicine]. *Dtsch Med Wochenschr* **137**, 1706-12.

Sanak, D., Nosal, V., Horak, D., et al. (2006). Impact of diffusion-weighted MRI-measured initial cerebral infarction volume on clinical outcome in acute stroke patients with middle cerebral artery occlusion treated by thrombolysis. *Neuroradiology* **48**, 632-9.

Schmidt, C., Wiener, E., Hoffmann, J., Klingebiel, R., Schmidt, F., Hofmann, T., Harms, L., and Kunte, H. (2012). Structural olfactory nerve changes in patients suffering from idiopathic intracranial hypertension. *PLoS One* **7**, e35221.

Schwob, J. E. (2002). Neural regeneration and the peripheral olfactory system. *Anat Rec* **269**, 33-49.

Scott, C. L. (2003). Diagnosis, prevention, and intervention for the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* **92**, 35i-42i.

- Seino, S., Takahashi, H., Takahashi, T., and Shibasaki, T. (2012). Treating diabetes today: a matter of selectivity of sulphonylureas. *Diabetes Obes Metab* **14 Suppl 1**, 9-13.
- Seshasai, S. R., Kaptoge, S., Thompson, A., et al. (2011). Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* **364**, 829-41.
- Sheth, K. N., Kimberly, W. T., Elm, J., et al. (2013). GAMES (Glyburide Advantage in Malignant Edema and Stroke) Pilot Study *International Stroke Conference*, p211.
- Sikorski, C., Lupp, M., Kaiser, M., et al. (2011). The stigma of obesity in the general public and its implications for public health - a systematic review. *BMC Public Health* **11**, 661.
- Sillescu, H., Amarencu, P., Hennerici, M. G., et al. (2008). Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis: a secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke* **39**, 3297-302.
- Silver, F. L., Fang, J., Robertson, A. C., Casaubon, L., and Kapral, M. K. (2009). Possible neuroprotective effects of sulfonylureas in diabetic patients with acute ischemic stroke. Abstracts from the 2009 International Stroke Conference. *Stroke* **40**, e156.
- Simard, J. M., Chen, M., Tarasov, K. V., et al. (2006). Newly expressed SUR1-regulated NC(Ca-ATP) channel mediates cerebral edema after ischemic stroke. *Nat Med* **12**, 433-40.
- Simard, J. M., Geng, Z., Silver, F. L., et al. (2012a). Does inhibiting Sur1 complement rt-PA in cerebral ischemia? *Ann N Y Acad Sci* **1268**, 95-107.
- Simard, J. M., Kent, T. A., Chen, M., Tarasov, K. V., and Gerzanich, V. (2007). Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications. *Lancet Neurol* **6**, 258-68.
- Simard, J. M., Kent, T. A., and Kunte, H. (2011). Letter by Simard et al regarding article, "Sulfonylurea use before stroke does not influence outcome". *Stroke* **42**, e409; author reply e410.
- Simard, J. M., Kilbourne, M., Tsymbalyuk, O., et al. (2009a). Key role of sulfonylurea receptor 1 in progressive secondary hemorrhage after brain contusion. *J Neurotrauma* **26**, 2257-67.
- Simard, J. M., Tsymbalyuk, N., Tsymbalyuk, O., Ivanova, S., Yurovsky, V., and Gerzanich, V. (2010). Glibenclamide is superior to decompressive craniectomy in a rat model of malignant stroke. *Stroke* **41**, 531-7.
- Simard, J. M., Woo, S. K., Schwartzbauer, G. T., and Gerzanich, V. (2012b). Sulfonylurea receptor 1 in central nervous system injury: a focused review. *J Cereb Blood Flow Metab* **32**, 1699-717.

Simard, J. M., Yurovsky, V., Tsymbalyuk, N., Melnichenko, L., Ivanova, S., and Gerzanich, V. (2009b). Protective effect of delayed treatment with low-dose glibenclamide in three models of ischemic stroke. *Stroke* **40**, 604-9.

Sinclair, A. J., Ball, A. K., Burdon, M. A., et al. (2008). Exploring the pathogenesis of IIH: an inflammatory perspective. *J Neuroimmunol* **201-202**, 212-20.

Sluimer, J. C., Gasc, J. M., van Wanroij, J. L., et al. (2008). Hypoxia, hypoxia-inducible transcription factor, and macrophages in human atherosclerotic plaques are correlated with intraplaque angiogenesis. *J Am Coll Cardiol* **51**, 1258-65.

Smith, A. G. (2012). Impaired glucose tolerance and metabolic syndrome in idiopathic neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* **17 Suppl 2**, 15-21.

Song, C., Hsu, K., Yamen, E., Yan, W., et al. (2009). Serum amyloid A induction of cytokines in monocytes/macrophages and lymphocytes. *Atherosclerosis* **207**, 374-83.

Sterpetti, A. V., Schultz, R. D., Feldhaus, R. J., et al. (1988). Ultrasonographic features of carotid plaque and the risk of subsequent neurologic deficits. *Surgery* **104**, 652-60.

Stout, R. P., and Graziadei, P. P. (1980). Influence of the olfactory placode on the development of the brain in *Xenopus laevis* (Daudin). I. Axonal growth and connections of the transplanted olfactory placode. *Neuroscience* **5**, 2175-86.

Strazzullo, P., D'Elia, L., Cairella, G., Garbagnati, F., Cappuccio, F. P., and Scalfi, L. (2010). Excess body weight and incidence of stroke: meta-analysis of prospective studies with 2 million participants. *Stroke* **41**, e418-26.

Temmel, A. F., Quint, C., Schickinger-Fischer, B., Klimek, L., Stoller, E., and Hummel, T. (2002). Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **128**, 635-41.

The International Association for the Study of Obesity. (2013). Global Prevalence of Adult Overweight & Obesity by Region. http://www.iaso.org/site_media/library/resource_images/Global_prevalence_of_Adult_Obesity_15th_January_2013.pdf.

Thomalla, G., Hartmann, F., Juettler, E., et al. (2010). Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by magnetic resonance imaging within 6 hours of symptom onset: A prospective multicenter observational study. *Ann Neurol* **68**, 435-45.

Trovati, M., Mularoni, E. M., Burzacca, S., et al. (1995). Impaired insulin-induced platelet antiaggregating effect in obesity and in obese NIDDM patients. *Diabetes* **44**, 1318-22.

Ulijaszek, S. J. (2007). Obesity: a disorder of convenience. *Obes Rev* **8 Suppl 1**, 183-7.

Vahedi, K., Hofmeijer, J., Juettler, E., et al. (2007). Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol* **6**, 215-22.

- Vaya, J. (2013). The association between biomarkers in the blood and carotid plaque composition-focusing on oxidized lipids, oxysterols and plaque status. *Biochem Pharmacol*.
- Wang, Z., and Nakayama, T. (2010). Inflammation, a link between obesity and cardiovascular disease. *Mediators Inflamm* **2010**, 535918.
- Wee, C. C., Mukamal, K. J., Huang, A., Davis, R. B., McCarthy, E. P., and Mittleman, M. A. (2008). Obesity and C-reactive protein levels among white, black, and hispanic US adults. *Obesity (Silver Spring)* **16**, 875-80.
- Weih, M., Amberger, N., Wegener, S., Dirnagl, U., Reuter, T., and Einhaupl, K. (2001). Sulfonylurea drugs do not influence initial stroke severity and in-hospital outcome in stroke patients with diabetes. *Stroke* **32**, 2029-32.
- Whitlock, G., Lewington, S., Sherliker, P., et al. (2009). Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* **373**, 1083-96.
- Wilson, P. W., D'Agostino, R. B., Parise, H., Sullivan, L., and Meigs, J. B. (2005). Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* **112**, 3066-72.
- Woo, S. K., Kwon, M. S., Geng, Z., et al. (2012). Sequential activation of hypoxia-inducible factor 1 and specificity protein 1 is required for hypoxia-induced transcriptional stimulation of Abcc8. *J Cereb Blood Flow Metab* **32**, 525-36.
- Yatsuya, H., Yamagishi, K., North, K. E., Brancati, F. L., Stevens, J., and Folsom, A. R. (2010). Associations of obesity measures with subtypes of ischemic stroke in the ARIC Study. *J Epidemiol* **20**, 347-54.
- Yudkin, J. S., Kumari, M., Humphries, S. E., and Mohamed-Ali, V. (2000). Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* **148**, 209-14.
- Zeller, M., Danchin, N., Simon, D., et al. (2010). Impact of type of preadmission sulfonylureas on mortality and cardiovascular outcomes in diabetic patients with acute myocardial infarction. *J Clin Endocrinol Metab* **95**, 4993-5002.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt den ärztlichen Leitern, für die ich bisher klinisch und wissenschaftlich aktiv war und mit Lehrtätigkeiten beauftragt wurde – Herrn Prof. Dr. K. M. Einhäupl und Herrn Prof. Dr. U. Dirnagl, Herrn Prof. Dr. M. Endres und Herrn Prof. Dr. A. Heinz (Charité – Universitätsmedizin Berlin). Die vermittelten Erfahrungen und Anregungen haben mich entscheidend geprägt und motiviert.

Mein besonderer Dank richtet sich an Herrn Prof. Dr. L. Harms für die intensive und vielseitige Unterstützung bei allen wissenschaftlichen Projekten.

Ich möchte mich bei allen bedanken, die mich bei meiner wissenschaftlichen Tätigkeit unterstützt haben. Hierzu zählen insbesondere:

- Prof. Dr. J. M. Simard (University of Maryland School of Medicine)
- Prof. Dr. T. Fischer (Charité – Universitätsmedizin Berlin)
- PD Dr. S. Meiners (Helmholtz Zentrum München)
- PD Dr. R.-I. Rückert (Franziskus-Krankenhaus Berlin)
- Dr. M. A. Busch (Robert Koch Institut)
- Prof. Dr. W. Weichert (Universitätsklinikum Heidelberg)
- Prof. Dr. F. Paul (Exzellenzcluster Neuro Cure)
- Prof. Dr. R. Hellweg (Charité – Universitätsmedizin Berlin)
- Prof. Dr. G. Kronenberg (Charité – Universitätsmedizin Berlin)
- PD Dr. L. Morawietz (Klinikum Stuttgart)
- Prof. Dr. T. A. Kent (Baylor College of Medicine)

Mein herzlichster Dank gilt meiner Familie für die Unterstützung meiner Interessen.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde.
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

.....

Datum

.....

Unterschrift