

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie  
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Sulfonylharnstoffe und ihr Einfluss auf eine hämorrhagische  
Transformation bei Patienten nach akutem Schlaganfall

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

Vorgelegt der medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Katrin Trostdorf

aus Hannover

Datum der Promotion: 5. Dezember 2014

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>Abstract</b>	<b>V</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Der Schlaganfall als Erkrankung</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Komplikationen des akuten ischämischen Schlaganfalls</b>	<b>2</b>
1.2.1 Hämorrhagische Transformation beim akuten ischämischen Schlaganfall	2
1.2.1.1 Pathomechanismus und Klinik der hämorrhagischen Transformation	3
1.2.1.2 Risikofaktoren für eine hämorrhagische Transformation	5
<b>1.3 Die Bedeutung der Hyperglykämie beim akuten ischämischen Schlaganfall</b>	<b>6</b>
<b>1.4 Der Sulfonylurea-Rezeptor 1 und seine Kanäle</b>	<b>7</b>
1.4.1 Sulfonylurea-Rezeptor 1	7
1.4.2 Der durch Sulfonylurea-Rezeptor 1 regulierte $K_{ATP}$ -Kanal	7
1.4.3 Der durch Sulfonylurea-Rezeptor 1 regulierte $Na_{Ca-ATP}$ -Kanal	9
1.4.3.1 Die Ausbildung eines zerebralen Ödems	10
1.4.3.2 Pharmakologie des $Na_{Ca-ATP}$ -Kanals	10
1.4.3.3 Sulfonylharnstoffe im Modell	11
<b>2 Fragestellung der Arbeit</b>	<b>13</b>
<b>3 Methoden</b>	<b>14</b>
<b>3.1 Studiendesign</b>	<b>14</b>
<b>3.2 Patientenkollektiv</b>	<b>15</b>
3.2.1 Einschlusskriterien	16
3.2.2 Ausschlusskriterien	17
<b>3.3 Datenerhebung</b>	<b>18</b>

3.3.1	Ermittlung der Risikofaktoren und klinischen Merkmale der Patienten	18
3.3.2	Ermittlung neuroradiologischer Merkmale der Patienten	19
3.3.3	Imputation von fehlenden Werten	22
<b>3.4</b>	<b>Statistische Analyse</b>	<b>22</b>
3.4.1	Anwendung der statistischen Verfahren in der vorliegenden Arbeit	22
3.4.1.1	Der Zusammenhang zwischen einer Sulfonylharnstoffmedikation und dem <i>Outcome</i> bei Entlassung	22
3.4.1.2	Überlebenswahrscheinlichkeit nach dem akuten ischämischen Schlaganfall	23
3.4.1.3	Assoziation zwischen SU-Medikation und <i>Outcome</i> durch bekannte Vorhersagewerte	24
3.4.1.4	Zuordnung vergleichbarer Individuen aus den zwei Untersuchungsgruppen	24
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>26</b>
<b>4.1</b>	<b>Patientenkollektiv</b>	<b>26</b>
<b>4.2</b>	<b>Datenerhebung</b>	<b>28</b>
4.2.1	Fehlende Daten	28
4.2.2	Bildgebung bei dem Patientenkollektiv	29
<b>4.3</b>	<b>Verschiedene Sulfonylharnstoffe in der Behandlungsgruppe</b>	<b>30</b>
<b>4.4</b>	<b>Demographische und klinische Charakteristika</b>	<b>30</b>
4.4.1	Grundmerkmale	30
4.4.2	Grundmerkmale nach der Anwendung des euklidischen <i>matching</i> Algorithmus (pPAIRS©)	35
4.4.2.1	Betrachtung der ausgeschlossenen Kontrollgruppenpatienten im Vergleich mit den angeglichenen Kontrollsubgruppenpatienten	35
4.4.2.2	Weitere Ergebnisse für angegliche Grundmerkmale	35
<b>4.5</b>	<b>Inzidenz einer symptomatischen hämorrhagischen Transformation</b>	<b>40</b>

<b>4.6</b>	<b>Inzidenz einer hämorrhagischen Transformation (symptomatisch oder asymptomatisch) und Mortalität</b>	<b>42</b>
4.6.1	Inzidenz der hämorrhagischen Transformation (gesamt)	42
4.6.2	Mortalität	42
<b>4.7</b>	<b>Störvariablen</b>	<b>45</b>
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>47</b>
<b>5.1</b>	<b>Die statistischen Analysemethoden der Studie</b>	<b>49</b>
5.1.1	Das retrospektive Studiendesign	49
5.1.2	Über Grundmerkmale, die <i>Cochrane-Mantel-Haenszel</i> -Prozedur und den <i>matching Algorithmus</i>	51
5.1.3	Die Vor- und Nachteile der angewandten statistischen Analysemethoden	52
<b>5.2</b>	<b>Über Diabetiker als Schlaganfallkohorte</b>	<b>53</b>
<b>5.3</b>	<b>Über Sulfonylharnstoffe – induzierte Hypoglykämien, Dosierungen, Bindungsverhalten und mittlere Plasma-Halbwertszeit</b>	<b>54</b>
<b>5.4</b>	<b>Über ein mögliches Ungleichgewicht der Schwere der Erkrankung in der Behandlungs- und der Kontrollgruppe</b>	<b>58</b>
<b>5.5</b>	<b>Eine Verbesserung des <i>Outcomes</i> durch Sulfonylharnstoffe</b>	<b>59</b>
<b>5.6</b>	<b>Konkurrierende Studienergebnisse zur Therapie mit Sulfonylharnstoffen bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall</b>	<b>60</b>
<b>5.7</b>	<b>Andere Studien mit verwandtem Forschungsgebiet</b>	<b>61</b>
5.7.1	Stroke Hyperglycemia Insulin Network Effort Trial	61
5.7.2	Glyburide Advantage in Malignant Edema and Stroke Pilot	62
<b>5.8</b>	<b>Sulfonylharnstoffe – verschiedene neurologische Erkrankungen mit einer Hochregulation des durch Sulfonylurea-Rezeptor 1 regulierten Na<sub>Ca</sub>-ATP-Kanals</b>	<b>63</b>
<b>5.9</b>	<b>Der Ausblick</b>	<b>65</b>

<b>6 Zusammenfassung</b>	<b>66</b>
<b>7 Literaturverzeichnis</b>	<b>68</b>
<b>8 Eidesstattliche Versicherung</b>	<b>82</b>
<b>9 Anteilserklärung der erfolgten Publikation</b>	<b>83</b>
<b>10 Curriculum Vitae</b>	<b>84</b>
<b>11 Publikationsliste</b>	<b>85</b>
<b>12 Danksagung</b>	<b>86</b>

## Abstract

Als gefürchtete Komplikation eines ischämischen Schlaganfalls gilt eine hämorrhagische Transformation (HT). Diese kann spontan oder auch als Komplikation einer Thrombozytenfunktionshemmung, einer Antikoagulation oder zum Beispiel einer Thrombolyse auftreten. Das Auftreten einer symptomatischen hämorrhagischen Transformation (sHT) ist oftmals mit einem verschlechterten *Outcome* assoziiert, sodass die Suche nach Wegen der Protektion des ischämischen Hirns vor sHT nützlich erscheint.

Es konnte ein Kontinuum mikrovaskulärer Dysfunktionen ausgelöst durch Ischämie beziehungsweise Hypoxie ermittelt werden, auf dem die Ausbildung eines zerebralen Ödems oder einer HT zu basieren scheint. Im Rahmen dieser Pathomechanismen scheint es zu einer *de novo*-Expression von Sulfonylurea-Rezeptor 1 (SUR1) zu kommen. Es wird eine protektive Wirkung von Sulfonylharnstoffen (SU) bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall vermutet.

Grundlage meiner Dissertation ist eine retrospektive Studie von 220 Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall und begleitendem Diabetes mellitus (DM). Es wurden Diabetiker mit SU-Therapie mit Patienten verglichen, die eine andere oder keine antidiabetische Medikation während der Akutphase des ischämischen Schlaganfalls hatten.

Während einer medianen Krankenhausverweildauer von 11 Tagen erlitten 20 Patienten (11%) ohne SU-Medikation eine sHT. In der Behandlungsgruppe der Patienten mit SU traten keine sHT auf. Weiterhin verstarb kein Patient der Behandlungsgruppe. In der Kontrollgruppe ohne SU-Therapie verstarben im Gegensatz dazu 18 Patienten (10%). Weitere sekundäre Endpunkte zeigten ebenfalls ein besseres Ergebnis für die SU-behandelten Patienten. Im Rahmen der erweiterten statistischen Auswertung wurden die Daten nach dem euklidischen *matching* Algorithmus analysiert. Hier wurde ein ähnlich günstiges *Outcome* beobachtet. Die Arbeit zitiert zudem mittlerweile publizierte prospektive Studien, welche die Ergebnisse meiner Dissertationsschrift reproduzieren können.

Somit lässt sich zusammenfassen, dass wahrscheinlich ein günstiger Effekt durch eine SU-Behandlung während der Akutphase des ischämischen Schlaganfalls zu erwarten ist. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um den klinischen Nutzen sowie die Reliabilität und Validität der in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse zu überprüfen.

## Abstract

A hemorrhagic transformation (HT) is a dreaded complication of the ischemic stroke. It can occur spontaneously or as a complication of platelet function inhibition, anticoagulation or thrombolysis for example. The occurrence of symptomatic hemorrhagic transformation (sHT) is often associated with an impaired outcome, so the research for ways of protection of the ischemic brain from sHT appears useful.

A continuum of microvascular dysfunctions was detected, which could be caused by either ischemia or hypoxia, leading to the formation of cerebral edema or HT. A part of these pathological mechanisms seems to be a *de novo*-expression of sulfonylurea receptor 1 (SUR1). Therefore a protective effect of sulfonylurea (SU) drugs for patients with ischemic stroke is suggested.

We conducted a retrospective study on 220 patients with ischemic stroke and concomitant diabetes mellitus (DM). Patients being treated with the anti-diabetic medication including SU were observed in contrast to those with a SU-free treatment.

During a median hospital stay of 11 days, 20 patients (11%) without SU-medication suffered a sHT. In the observed group of patients with the SU-treatment no sHT occurred. No patient in this SU-treatment group died. In contrast in the control group without SU-treatment, 18 patients (10%) died. Other secondary endpoints also showed a better result for the SU-treated patients. The data was also analyzed according to the *Euclidean matching algorithm*. Here a similarly favorable outcome was observed. This paper also cites recently published and on-going prospective studies, which can reproduce the results of my dissertation.

Hence it can be summarized that a favorable effect is likely to be expected by a SU-treatment during the acute phase of ischemic stroke. Further studies are needed to verify the clinical benefit as well as the reliability and validity of the results presented in this work.

# 1 Einleitung

*Krankheit verstört das Gehirn und  
brütet tolle und wunderliche Träume aus.*

*(Friedrich von Schiller)*

## 1.1 Der Schlaganfall als Erkrankung

Wenige neurologische Erkrankungen sind so komplex und verheerend wie der Schlaganfall.<sup>1</sup> Er stellt die häufigste neurologische Erkrankung dar und ist mit 11,4% die dritthäufigste Todesursache nach Herzerkrankungen und Krebs.<sup>2</sup> Patienten erleiden oft eine plötzliche Halbseitenlähmung, eine Beeinträchtigung der Sprache oder eine Sehstörung. Verursacht wird der ischämische Schlaganfall durch eine Unterbrechung des Blutflusses, durch eine Thrombose oder ein embolisiertes Blutgerinnsel. Weniger häufig (circa 15%) werden Schlaganfälle durch primäre Blutungen verursacht. In diesem Fall spricht man auch von einer intrazerebralen Blutung. Im Durchschnitt erleidet alle 40 Sekunden ein US-Amerikaner einen Schlaganfall – alle 4 Minuten endet dieser tödlich. Durch die Zunahme des Anteils der älteren Bevölkerung in den Industrieländern wird die Bedeutung des Schlaganfalls in den kommenden Jahren vermutlich zunehmen. Bei den überlebenden Betroffenen ist die Arbeitskapazität in 70% der Fälle eingeschränkt, 30% benötigen Hilfe bei der Selbstversorgung. Die geschätzten Kosten für einen Schlaganfall beliefen sich im Jahr 2010 für US-Amerikaner auf 73,7 Milliarden Dollar und werden für 2050 auf 1,52 Billionen Dollar geschätzt. Keine ethnische Gruppe bleibt ausgespart – das Problem ist global. In Russland und China wird die Todesrate durch einen Schlaganfall fünf- bis zehnmal höher geschätzt als zum Beispiel in den USA.<sup>1</sup> Der Schlaganfall ist somit ein Drangsal der gesamten Menschheit.<sup>3</sup>

Gegenwärtig gibt es neben der intravenösen Thrombolyse als anerkannte medikamentöse Akuttherapie bei einem ischämischen Schlaganfall, die jedoch nur bei der Minderheit der Patienten angewandt werden kann, wenige weitere spezifische therapeutische Möglichkeiten.<sup>4</sup> Aufgrund des hohen therapeutischen Potentials in der



Akuttherapie von ischämischen Schlaganfällen bleibt die Suche nach neuen Präventions- und Therapiemaßnahmen von großer Bedeutung.

## **1.2 Komplikationen des akuten ischämischen Schlaganfalls**

Nach einem akuten ischämischen Schlaganfall können verschiedene Komplikationen auftreten. Gefürchtet sind die zerebrale Herniation durch Ausbildung eines Hirnödems<sup>5</sup> oder die hämorrhagische Transformation (HT)<sup>6</sup>. Dabei sind unter anderem eine Therapie mit Fibrinolytika<sup>7</sup>, eine orale Antikoagulation<sup>8</sup>, die Einnahme von Thrombozytenfunktionshemmern<sup>6</sup>, eine Medikation mit Heparin<sup>9</sup>, aber auch die Höhe des Blutglukosespiegels<sup>10</sup> mit der Entstehung einer HT assoziiert.

### **1.2.1 Hämorrhagische Transformation beim akuten ischämischen Schlaganfall**

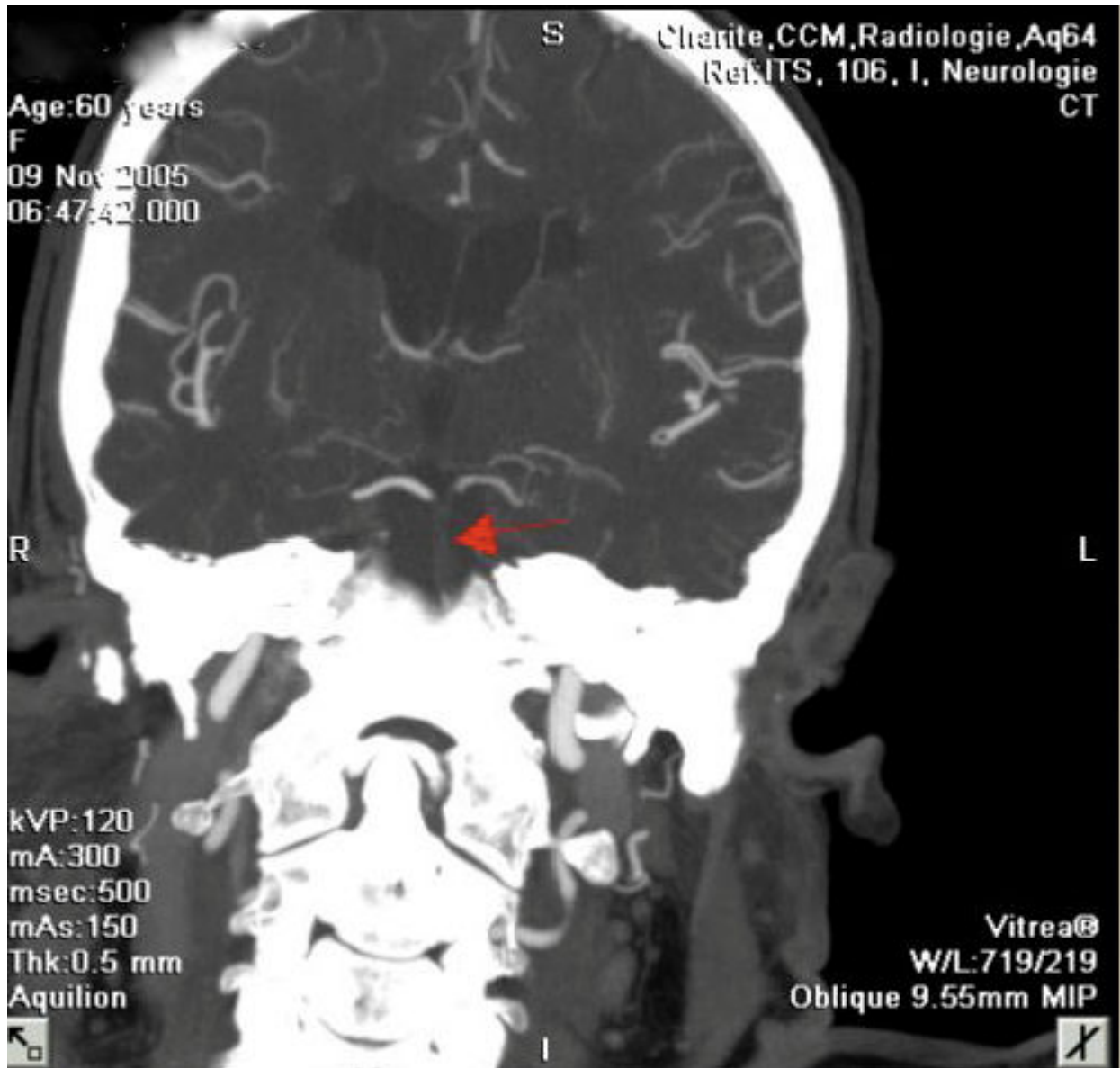
Die HT ist eine Komplikation des ischämischen Schlaganfalls.<sup>11</sup> Eine HT kann nach einem ischämischen Ereignis spontan auftreten<sup>12</sup>, präsentiert sich jedoch gehäuft als Komplikation einer der oben genannten Risikofaktoren. Unabhängig von einer Thrombolysetherapie wird die Häufigkeit der HT mit 13% bis 43% angegeben. Die Angaben beruhen auf kleineren Computertomographie(CT)-basierten Studien.<sup>13–16</sup>

Terruso et al. untersuchten das Auftreten einer postischämischen HT. Der Unterschied zu vorangegangenen Studien lag in der Betrachtung eines Patientenkollektivs ohne thrombolytische Therapie. Eine HT trat bei Terruso et al. mit einer Wahrscheinlichkeit von 12% und signifikant häufiger bei Patienten mit mittleren bzw. großen Infarkten auf.<sup>17</sup> Eine ähnliche Studie aus Italien stellte in Abweichung dazu dar, dass 8,7% aller ischämischen Ereignisse zu einer frühen HT führten.<sup>18</sup> In Magnetresonanztomographie (MRT)-Studien wurde eine höhere Inzidenz einer HT beobachtet als in Studien mit Computertomographie als Bildgebung. Die Häufigkeiten lagen hier bei 82% versus 58%.<sup>19</sup>

### 1.2.1.1 Pathomechanismus und Klinik der hämorrhagischen Transformation

Die HT unterliegt einem komplexen pathophysiologischen Mechanismus und ist noch nicht abschließend verstanden. Im Mittelpunkt stehen Störungen der Blut-Hirn-Schranke, Reperfusionseinflüsse, oxidativer Stress, Leukozyteninfiltration und Dysregulation extrazellulärer Proteolyse.<sup>20</sup> Während die Mehrheit der HT nicht mit einer signifikanten Beeinträchtigung des neurologischen Status verbunden ist, bedingt eine symptomatische hämorrhagische Transformation (sHT) eine Verstärkung oder Erweiterung des initialen neurologischen Syndroms.<sup>21,22</sup> Häufig wird eine Zunahme des Hemisyndroms oder eine Vigilanzminderung im Zusammenhang mit einer sHT beobachtet.<sup>23</sup> Das funktionelle Langzeitergebnis ist nach einer sHT reduziert.<sup>12</sup> Vorangegangene Studien lassen annehmen, dass sHT oftmals verheerend verlaufen und mit Mortalitätsraten von 45% im *National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)* und 83% in *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism II (PROACT II)* einhergehen.<sup>9,24</sup> Eine HT kann basierend auf ihrer Assoziation mit akuten klinischen Symptomen und ihrer Inzidenz in der radiologischen Bildgebung kategorisiert werden.<sup>25</sup>

**Abbildung 1** auf Seite 4 stellt exemplarisch einen Verschluss der A. basilaris dar.



**Abbildung 1:** *Abbildung 1 zeigt eine CT-Angiographie mit Kontrastmittel. Der rote Pfeil markiert einen akuten Verschluss der Arteria basilaris. Die zerebrale Bildgebung wurde bei einer Patientin durchgeführt, die in einer Rettungsstelle mit akuter Bewusstseinsminderung vorstellig wurde. Die Symptome hatten zwei Stunden vor Durchführung der Bildgebung begonnen. Es stellte sich ein akutes Basilarissyndrom dar. Mittels rekombinanten humanen Plasminogenaktivator (rtPA) wurde eine Lyse durchgeführt. Die Patientin aus der Kontrollgruppe mit bekanntem Diabetes mellitus verstarb am zweiten Tag nach akutem Hirnstamminfarkt durch eine transtentorielle Herniation.*

### 1.2.1.2 Risikofaktoren für eine hämorrhagische Transformation

Die *International Normalized Ratio* (INR) und die aktivierte Thromboplastinzeit (aPTT) sind Marker für die Gerinnung beziehungsweise das Blutungsrisiko eines Individuums. Sofern eine Erhöhung eines dieser Laborparameter vorliegt, besteht im Allgemeinen ein erhöhtes Risiko für Spontanblutungen und somit auch ein erhöhtes Risiko für eine HT. Von Bedeutung sind beide Marker bei therapeutischen Maßnahmen wie einer Thrombolyse. Eine INR von 1,5 oder größer stellt gegenwärtig eine Kontraindikation dar.<sup>26,27</sup>

Es wurden weitere verschiedene Risikofaktoren für eine HT identifiziert: der Schlaganfallschweregrad, der sowohl klinisch als auch bildmorphologisch evaluiert werden kann<sup>14</sup>, ein höheres Lebensalter<sup>16</sup> und sogenannte *early signs* in der ersten Bildgebung.<sup>13,28</sup> Unter *early signs* werden unter anderem intraarterielle Signalauffälligkeiten in der *Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery*-Wichtung (*FLAIR*) der Magnetresonanztomographie (MR)-Bildgebung bezeichnet. Diese werden als Merkmale von arteriellen Verschlüssen gewertet.<sup>29</sup> Weiterhin gelten kardioembolische Schlaganfälle<sup>14,28</sup> und Hyperglykämie oder Diabetes mellitus (DM)<sup>30</sup> als Risikofaktoren für eine HT.

Die vorliegende Arbeit untersucht mögliche Effekte oraler Antidiabetika aus der Gruppe der Sulfonylharnstoffe (SU) auf das angenommen geringere Auftreten einer HT nach ischämischem Schlaganfall. Da in dieser Arbeit Patienten mit ischämischem Schlaganfall und gleichzeitiger diabetischer Stoffwechsellage untersucht werden, soll im folgenden Abschnitt genauer auf die Bedeutung der Hyperglykämie bei einem akuten ischämischen Schlaganfall eingegangen werden.

### 1.3 Die Bedeutung der Hyperglykämie beim akuten ischämischen Schlaganfall

Wir wissen heute, dass Hyperglykämien bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall, auch ohne einen diagnostizierten DM, mit einer Prävalenz von 20% bis 50% auftreten.<sup>31</sup> Eine Reihe klinischer Studien konnte einen Zusammenhang zwischen einer akuten postischämischen Hyperglykämie und einer ansteigenden Mortalität bzw. einem schlechten funktionellen Endergebnis aufdecken.<sup>32,33</sup> Die *stress response* nach einem akuten ischämischen Ereignis könnte einen potenziellen Mechanismus für den ansteigenden Blutzucker darstellen und würde weiterhin die Korrelation der Blutglukose mit der Schwere des Schlaganfalls erklären.<sup>34</sup> Obgleich der genaue Pathomechanismus noch nicht verstanden ist, weisen verschiedene Studien darauf hin, dass bestimmte Zytokine der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse im Zusammenhang mit einem akuten Schlaganfall aktiviert werden und dass daraus ein Anstieg des Serumglukokortikoidniveaus resultiert. Es kommt zur Aktivierung des autonomen sympathischen Nervensystems, wodurch wiederum eine Freisetzung von Katecholaminen bewirkt wird. Diese verschiedenen Mechanismen resultieren in erhöhten Blutzuckerwerten sowie einer Insulinresistenz der Zielzellen.<sup>35,36</sup> Die nicht-diabetische Hyperglykämie konnte als unabhängiger negativer Einflussfaktor für das *Outcome* des Schlaganfalls identifiziert werden.<sup>37</sup>

Es ist bekannt, dass eine Hyperglykämie und ein DM über verschiedene Mechanismen zu einer Exazerbation des neuronalen Schadens bei zerebraler Ischämie führen. Hier spielen die Stimulation der vaskulären Inflammation, der Anstieg der Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke, die Beeinträchtigung des zellulären Metabolismus und die Förderung einer Gewebsazidität, ausgelöst durch den postischämischen Blutzuckeranstieg, eine vorrangige Rolle.<sup>38-40</sup> Weiterhin zeigte sich im Tiermodell, dass eine erhöhte Blutglukose den therapeutischen Effekt von rekombinanten humanen Gewebe-Plasminogen-Aktivator (rtPA) herabsetzt, sodass sich der Einsatz von rtPA bei Patienten mit Hyperglykämie nach einem ischämischen Ereignis als weniger effektiv gestalten könnte.<sup>41</sup>

## 1.4 Der Sulfonylurea-Rezeptor 1 und seine Kanäle

### 1.4.1 Sulfonylurea-Rezeptor 1

Der Sulfonylurea-Rezeptor 1 (SUR1) ist bisher eher aus der Endokrinologie im Rahmen der Behandlung des DM Typ 2 bekannt.<sup>42</sup> Sulfonylharnstoffderivate sind eine Klasse der oralen Antidiabetika. Sie binden an den SUR der insulinbildenden  $\beta$ -Zelle der Pankreasinseln und steigern so die Insulinausschüttung. Zu der Gruppe der Sulfonylharnstoffe (SU) gehören Carbutamid, Tolbutamid, Glymidin, Tolazamid, Gliclazid, Gliquidon, Glibornurid, Glipizid, Glisoxepid, Glibenclamid, Glimepirid und Repaglinide. Alle genannten SU agieren mit dem SUR1.<sup>43</sup>

Beim ischämischen Schlaganfall werden, durch die Hypoxie ausgelöst, das Ausmaß und der Verlauf eines Hirnödems und einer HT durch eine Vielzahl von pathologischen mikrovaskulären Dysfunktionen beeinflusst.<sup>44</sup> Die mikrovaskuläre Dysfunktion geht unter anderem mit einer *de novo*-Expression von SUR1 Protein und mRNA in ischämischen Neuronen, Astrozyten und Kapillaren einher. Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass Glibenclamid zu einer signifikanten Protektion vor mikrovaskulärer Dysfunktion führt.<sup>45,46</sup>

Der SUR1 ist mit verschiedenen Kationenkanälen assoziiert. Hierzu zählen der  $K_{ATP}$ -Kanal<sup>47,48</sup> und der  $Na_{Ca-ATP}$ -Kanal<sup>45,49</sup>.

### 1.4.2 Der durch Sulfonylurea-Rezeptor 1 regulierte $K_{ATP}$ -Kanal

Der  $K_{ATP}$ -Kanal spielt eine regulatorische Rolle bei der Insulinausschüttung der pankreatischen  $\beta$ -Zelle.<sup>47</sup> Eine weitere potenzielle Rolle der  $K_{ATP}$ -Kanäle betrifft direkt die Neuroprotektion.<sup>50,51</sup>

Verschiedene Mechanismen führen nach einem ischämischen Schlaganfall sekundär zu neuronalem Schaden und Infarktexpansion.<sup>52-55</sup> In diesem Zusammenhang sind heute vor allem die kortikale *spreading depression* und die Periinfarktdepolarisation bekannt.<sup>56</sup> Der Begriff der kortikalen *spreading depression* beschreibt ein progredientes

Versagen der Homöostase von Ionen im zerebralen Gewebe, wodurch vorübergehend kortikale Funktionen im intakten Gehirn unterbrochen werden.<sup>57</sup>

Die Periinfarktdepolarisation meint spontane Erregungswellen, welche die Penumbra der kortikalen Infarktregion oder des traumatisierten Kortex bis in normal perfundiertes Gewebe durchwandern, wo sie die charakteristischen Eigenschaften der *spreading depression* annehmen.<sup>58-60</sup> Die kortikale *spreading depression* führt in regelrecht perfundiertem gesunden Gehirn in der Regel nicht zum Zelltod,<sup>61</sup> während eine wiederkehrende Periinfarktdepolarisation im geschädigten Gehirngewebe mit einer Erhöhung des endgültigen Infarktvolumens assoziiert ist.<sup>52,54,55,62</sup> Jede Periinfarktdepolarisation vergrößert das Infarktareal stufenweise.<sup>55</sup>

Nach dem heutigen Wissensstand könnte eine zügige Reperfusion zu einem Erhalt dieses Gewebes führen, worauf sich der Einsatz einer Thrombolysetherapie in der Akutphase des Schlaganfalls gründet. Neben der beschriebenen Depolarisation kommt es zu metabolischen Veränderungen (Ionenverschiebungen, ATP- und pH-Abfall, Akkumulation von freien Radikalen und Laktat) des betroffenen Gewebes mit der Folge des Zellschwellens bis zum Zelltod.<sup>63,64</sup> Definitionsgemäß verfolgt die Neuroprotektion das Ziel, nachhaltig in den oben beschriebenen Prozess einzugreifen und dem Zelltod vulnerabler Nervenzellen in der ischämischen Penumbra entgegenzuwirken.<sup>65</sup>

Der Depolarisation geht in einer Vielzahl von Neuronen eine  $K_{ATP}$ -vermittelte Hyperpolarisation voraus.<sup>66-68</sup> Diese Hyperpolarisation reduziert die neuronale Aktivität und den transmembranösen Ionenfluss. Hierdurch wird die Aktivität der Ionenpumpen gedämpft, die etwa 50% der dem Gehirn zugeführten Energie konsumieren.<sup>67,69</sup> Dementsprechend könnte die Hyperpolarisation, wenn sie über einen angemessenen Zeitraum andauert, durchaus eine neuroprotektive Rolle spielen. Eine Blockade der  $K_{ATP}$ -Kanäle durch SU reduziert die beschriebene Hyperpolarisation.<sup>51</sup>

### 1.4.3 Der durch Sulfonylurea-Rezeptor 1 regulierte Na<sub>Ca</sub>-ATP-Kanal

Der SUR1-regulierte nicht-selektive Na<sub>Ca</sub>-ATP-Kanal wird bei Hypoxie oder Verletzung von Hirngewebe exprimiert. Diese vermehrte Expression wurde tierexperimentell bei zerebraler Ischämie<sup>45</sup>, penetrierendem Schädelhirntrauma<sup>49</sup> und schweren zervikalen Rückenmarkstraumen<sup>70</sup> nachgewiesen. Sie findet sich in jeglichen Bestandteilen der neurovaskulären Einheit (Neuronen, Astrozyten, kapilläre Endothelzellen). Die Ischämie wurde im Versuchsaufbau als Modell mit einem massiven Verschluss der A. Carotis media im Vergleich mit einem thrombembolischen Modell betrachtet.<sup>45</sup>

In einer kürzlich erschienenen Publikation unserer Arbeitsgruppe konnte die Hochregulation von SUR1 in kleinen Gefäßen und Neuronen mittels Immunohistochemie bei einem Patienten nachgewiesen und potentiell mit einer Neuroprotektion in Zusammenhang gebracht werden. Zu diesem Zweck wurde Gewebe aus dem ipsilateralen zerebralen Kortex entnommen, der mit einem malignen zerebralen Ödem und begleitender HT dekompressiv kraniotomiert wurde. Die Autopsie eines Patienten mit Zustand nach nicht-fatalem embolischen Schlaganfall und folgendem kardiopulmonalen Versagen ergab weitere Gewebeproben aus dem ipsilateralen und kontralateralen Kortex. Im Paraffinschnitt konnte durch *Immunlabeling* die SUR1-Hochregulation gezeigt werden.<sup>71</sup>

Das Öffnen des Na<sub>Ca</sub>-ATP-Kanals wird durch ATP-Abfall getriggert.<sup>44</sup> Zu einem ATP-Abfall kommt es wie oben erwähnt im Rahmen hypoxischer Zustände.<sup>50,51</sup> Das Öffnen der Na<sub>Ca</sub>-ATP-Kanäle ist signifikant mit der Bildung eines zytotoxischen Ödems und mit dem Auftreten von onkotischem Zelltod assoziiert.<sup>44</sup>

Wie der K<sub>ATP</sub>-Kanal wird der Na<sub>Ca</sub>-ATP-Kanal durch den SUR1 reguliert, durch SU wie zum Beispiel Glibenclamid blockiert und er scheint ebenso eine Rolle im Rahmen der Neuroprotektion zu spielen.<sup>49</sup>



### 1.4.3.1 Die Ausbildung eines zerebralen Ödems

Der  $\text{Na}_{\text{Ca-ATP}}$ -Kanal spielt eine Rolle für die Bildung eines zytotoxischen Ödems.<sup>49</sup> Das Öffnen des Kanals verursacht die für ein zytotoxisches Ödem typische komplette Depolarisation sowie *cell blebbing*<sup>49</sup>, also die Ausbildung von Bläschen auf der Plasmamembran. Diese treten bei Apoptose oder Zytokinese auf.<sup>72-76</sup>

Aus dem Öffnen des Kanals resultiert ein  $\text{Na}^+$ -Einstrom entlang des Diffusionsgradienten. Um die elektrische und osmotische Neutralität zu gewährleisten, folgen  $\text{Cl}^-$  und Wasser. Es kommt zur onkotischen Zellschwellung. Das Öffnen der Kanäle in Endothelzellen, mit Kanalexpression an der luminalen und abluminalen Seite, führt zu einem ionischen Ödem. Es kommt weiterhin zur transkapillären Passage von  $\text{Na}^+$  aus dem Blut in das Hirnparenchym – wiederum folgen  $\text{Cl}^-$  und Wasser, wodurch sich ein proteinarmes Hirnödem formiert. Der  $\text{Na}^+$ -Einstrom in die Endothelzellen und der Verbleib dort führen zu einem Anstieg der intraendothelialen  $\text{Na}^+$ -Konzentration, was in Umlagerungen des Aktin-Zytoskeletts und somit im Verlust der Integrität der *Tight junctions* und in parazellulärem Plasmafluss resultiert. Es entsteht ein proteinreiches vasogenetisches Ödem. Diese endothelialen Dysfunktionen können letztlich in petechialen Blutungen münden. Die Formation von petechialen Blutungen aus Öffnen von Endothelzellkanälen induziert den Endothelzelltod mit totalem strukturellen Versagen der Kapillaren und Blutextravasation.<sup>44,45,70,77</sup>

### 1.4.3.2 Pharmakologie des $\text{Na}_{\text{Ca-ATP}}$ -Kanals

Pharmakologisch verfügt der  $\text{Na}_{\text{Ca-ATP}}$ -Kanal über ein dem  $\text{K}_{\text{ATP}}$ -Kanal ähnliches Profil. Das Öffnungsverhalten des  $\text{Na}_{\text{Ca-ATP}}$ -Kanals wird durch SU der ersten und zweiten Generation, Tolbutamid ( $\text{EC}_{50}$ , 16.1  $\mu\text{M}$  bei pH 7,4) und Glibenclamid ( $\text{EC}_{50}$  48 nM bei pH 7,4), blockiert.<sup>77</sup>  $\text{EC}_{50}$  beschreibt die mittlere effektive Konzentration, das heißt die Dosis, die in einem Anteil von 50% einer Versuchspopulation eine definierte Wirkung auslöst. Die  $\text{EC}_{50}$  wird im Abhängigkeit vom pH-Wert definiert.<sup>43</sup>

SU entfalten ihre Wirkung, indem sie den Verschluss geschlossener Kanäle verlängern und die Verschlussbereitschaft der Kanäle erhöhen. Sie wirken weder auf offene Kanäle noch auf deren Leitfähigkeit. Depolarisation und Membranbläschen, induziert

durch abfallendes ATP, werden durch Gabe von Glibenclamid verhindert und bei stabilem ATP durch Diazoxid reproduziert.<sup>49</sup> SU können jedes Stadium von zellulärer und kapillärer endothelialer Dysfunktion durch die Blockade des SUR1 signifikant verbessern.<sup>78</sup>

#### **1.4.3.3 Sulfonylharnstoffe im Modell**

In nicht-letalen präklinischen Modellen von thrombembolischen, permanenten und temporären Gefäßverschlüssen sowie Modellen vom malignen zerebralen Ödem wird die protektive Wirkung von SU durch eine signifikante Reduktion des Ödems und der Hirnschwellung manifest.<sup>45,46,79</sup> Bei Studien, die eine Thrombolyse durch rtPA beinhalten, wird die protektive Wirkung der SU durch eine signifikante Verminderung der Schwellung und der HT deutlich.<sup>80,81</sup> Darüber hinaus ist die Reduktion des Ödems, der Zellschwellung und der Inzidenz einer HT von einer äquivalenten Verbesserung des Infarktausmaßes, der Erhaltung der weißen Substanz, des neurologischen *Outcomes* und der Mortalität begleitet.<sup>82</sup>

Eine retrospektive Studie stellte dar, dass Patienten mit einem DM, die wegen eines akuten Schlaganfalls stationär behandelt wurden und die als Teil ihrer antidiabetischen Therapie auf SU eingestellt waren, bei Entlassung ein signifikant besseres *Outcome* präsentierten als Patienten, deren DM nicht mit SU behandelt wurde.<sup>82</sup> Allerdings untersuchte diese Studie nicht die Inzidenz einer HT bzw. den Zusammenhang zwischen einer HT und einer SU-Medikation.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, herauszufinden, ob die Medikation mit SU zum Zeitpunkt des ischämischen Schlaganfalls und während der Hospitalisierung bei Patienten mit DM zu einem verminderten Risiko für eine HT führt.

Als primärer Endpunkt wurde, in Anlehnung an die Kriterien der *European cooperative Acute Stroke Study II (ECASS II)*, eine sHT vor Entlassung oder innerhalb der ersten 21 Tage nach dem ischämischen Schlaganfall definiert.<sup>23</sup>

Der sekundäre Endpunkt betrachtet alle Formen der HT (symptomatisch oder asymptomatisch), die Mortalität im Krankenhaus, die funktionelle Unabhängigkeit bei Entlassung (*modified Rankin Scale (mRS)*  $\leq 2$  Punkte) und die neurologische Verbesserung bei Entlassung (Verbesserung im *NIHSS* Wert  $\geq 4$  Punkte oder *NIHSS* Wert = 0, wie zuvor<sup>82</sup>). HT wurde in Übereinstimmung mit den *ECASS II*-Kriterien kategorisiert.<sup>6</sup> Die Größe des Schlaganfalls wurde in Anlehnung an die von Paciaroni et al. beschriebenen Kriterien definiert.<sup>18</sup>

## **2 Fragestellung der Arbeit**

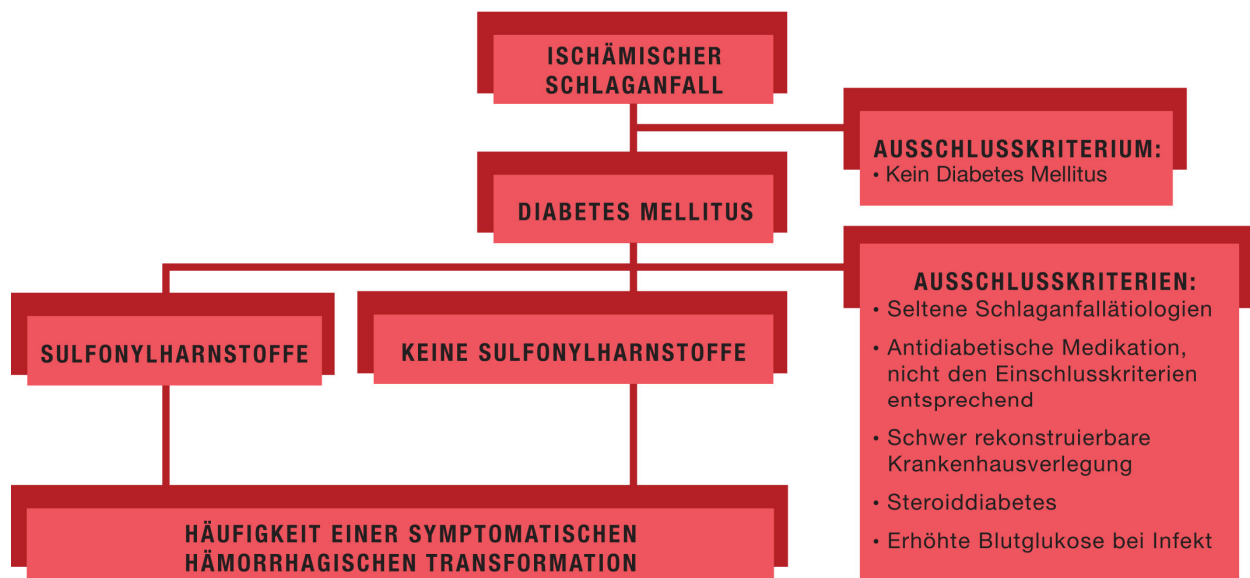
Für die vorliegende Arbeit ergibt sich aus der vorangegangenen Darstellung folgende grundlegende Frage:

- 1) Kann eine vor einem ischämischen Schlaganfall initiierte und nach Schlaganfall fortgeführte Therapie mit Sulfonylharnstoffen das Auftreten einer symptomatischen hämorrhagischen Transformation reduzieren?

### 3 Methoden

#### 3.1 Studiendesign

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Datenerhebung von Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall, die stationär in der *Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte* in den Jahren 2005 und 2006 behandelt wurden (**Abbildung 2**, Seite 14). Als Endpunktvariable wurde das Ereignis einer sHT nach ischämischem Schlaganfall bei Diabetikern unter SU-Therapie im Vergleich zu Diabetikern ohne SU-Therapie festgelegt.



**Abbildung 2:** Darstellung des Studiendesigns. Patienten mit ischämischem Schlaganfall wurden im Hinblick auf das Vorhandensein eines DM gescreent. Als primärer Endpunkt wurde die Häufigkeit des Auftretens einer sHT im Vorfeld festgelegt. Es wurden getrennt Patienten unter dem Einfluss von SU im Vergleich zu solchen ohne SU betrachtet.

## **3.2 Patientenkollektiv**

Alle stationär behandelten Patienten mit der Aufnahmediagnose eines akuten Schlaganfalls und gleichzeitiger Diagnose eines DM, die in den Jahren 2005 und 2006 in der Klinik für Neurologie der *Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte* behandelt wurden, waren zum Einschluss geeignet. Das Patientenkollektiv wurde auf den neurologischen Normalstationen sowie der neurologischen Intensivstation mit angeschlossener Schlaganfallstation (*Stroke Unit*) behandelt. Zum Zweck der Datenerfassung wurde das krankenhausinterne Softwareprogramm *MedVision II-Version 3.43.2* mit seiner ICD-10-basierten Diagnosesuchfunktion verwendet. Angefordert wurden die Krankenakten der Patienten, welche die oben genannten Kriterien erfüllten, sofern die folgenden ICD-10-Codes zutrafen. Durch zusätzliche Sichtung der Akten von Patienten mit den ICD-10-Codes I61-I64 wurde absichtlich ein eher breiter angelegtes Patientenkollektiv untersucht, um keine Patienten mit HT oder sHT zu übersehen. Unter Berücksichtigung der ICD-10-Diagnosekriterien wurden dabei zunächst die Patienten mit den folgenden Hauptdiagnosen berücksichtigt:

### **I61 Intrazerebrale Blutung**

#### **I61.0 Intrazerebrale Blutung in die Großhirnhemisphäre, subkortikal**

#### **I61.1 Intrazerebrale Blutung in die Großhirnhemisphäre, kortikal**

#### **I61.2 Intrazerebrale Blutung in die Großhirnhemisphäre, nicht näher bezeichnet**

#### **I61.3 Intrazerebrale Blutung in den Hirnstamm**

#### **I61.4 Intrazerebrale Blutung in das Kleinhirn**

#### **I61.5 Intrazerebrale intraventrikuläre Blutung**

#### **I61.6 Intrazerebrale Blutung an mehreren Lokalisationen**

#### **I61.8 Sonstige intrazerebrale Blutung**

#### **I61.9 Intrazerebrale Blutung, nicht näher bezeichnet**

### **Sonstige nichttraumatische intrakranielle Blutung**

#### **I62.0- Subdurale Blutung (nichttraumatisch)**

I62.00 Akut

I62.01 Subakut

I62.02 Chronisch

I62.09 Nicht näher bezeichnet

**I62.1 Nichttraumatische extradurale Blutung**

**I62.9 Intrakranielle Blutung (nichttraumatisch), nicht näher bezeichnet**

**I63 Hirninfarkt**

**I63.0 Hirninfarkt durch Thrombose präzerebraler Arterien**

**I63.1 Hirninfarkt durch Embolie präzerebraler Arterien**

**I63.2 Hirninfarkt durch nicht näher bezeichneten Verschluss oder Stenose präzerebraler Arterien**

**I63.3 Hirninfarkt durch Thrombose zerebraler Arterien**

**I63.4 Hirninfarkt durch Embolie zerebraler Arterien**

**I63.5 Hirninfarkt durch nicht näher bezeichneten Verschluss oder Stenose zerebraler Arterien**

**I63.6 Hirninfarkt durch Thrombose der Hirnvenen, nichteitrig**

**I63.8 Sonstiger Hirninfarkt**

**I63.9 Hirninfarkt, nicht näher bezeichnet**

**I64 Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet**

### **3.2.1 Einschlusskriterien**

Im Anschluss wurden diejenigen Patienten ermittelt, die mit einem akuten Schlaganfall bei bekanntem DM aufgenommen wurden. Hierzu wurden die folgenden vordefinierten Einschlusskriterien berücksichtigt:

1. DM in der Diagnoseliste des Entlassungsbriefes
2. Antidiabetische Therapie als Vormedikation (Insulintherapie, orale Antidiabetika)
3. Antidiabetische Therapie bei Entlassung (Insulintherapie, orale Antidiabetika)

Zudem wurden die Patienten berücksichtigt, welche die folgenden Merkmale eines DM während des stationären Aufenthalts aufwiesen:

1. HbA1c > 6,0 % und mindestens ein Glukosewert  $\geq$  150 mg/dl während des stationären Aufenthalts,
2. zwei Glukosewerte  $\geq$  150 mg/dl während des stationären Aufenthalts ohne Hinweise für eine systemische Entzündungsreaktion (CRP < 4 mg/dl).

Die Kriterien für einen DM wurden vor Beginn der Studie definiert.

Patienten wurden in die Behandlungsgruppe eingeschlossen, wenn:

1. sie vom Auftreten des ischämischen Schlaganfalls an bis zur Entlassung SU einnahmen oder
2. sie am ersten Tag nach ischämischem Schlaganfall eine Therapie mit SU begonnen hatten und diese bis zum Ende des stationären Aufenthalts fortsetzten oder
3. die Medikation mit SU nur am ersten Tag nach dem ischämischen Schlaganfall unterbrochen wurde, um dann bis zum Ende des stationären Aufenthalts fortgesetzt zu werden.

In die Kontrollgruppe eingeschlossen wurden Patienten mit einem der Merkmale:

1. Einem unbehandelten DM nach oben genannten Kriterien definiert
2. Einem bekannten und bisher medikamentös unbehandelten DM
3. Einem medikamentös behandeltem DM, sofern die Therapie nicht mit einem SU erfolgte

### **3.2.2 Ausschlusskriterien**

Aus dem für die Studie geeigneten Patientenkollektiv wurden Patienten mit akutem Schlaganfall und DM ausgeschlossen, die mindestens eins der folgenden Merkmale zeigten:



1. Seltene Schlaganfallätiologien oder verwandte Krankheitsbilder wie zum Beispiel:
  - a. Vaskulits des zentralen Nervensystems
  - b. Sinusvenenthrombose
  - c. Mitochondriale Enzephalitis
2. Unklare prästationäre diabetische Medikation
3. Beendigung der SU-Medikation bei stationärer Aufnahme
4. Unterbrechung der SU-Medikation nach ischämischem Schlaganfall für > 1 Tag
5. Primäre intrazerebrale Blutung oder intrakranielle Blutung (zum Beispiel eine primäre Subarachnoidalblutung) im Aufnahme-CT
6. Ischämischer Schlaganfall mit primärer Hospitalisierung in einer anderen Klinik bei unklarem Verlauf des vorangegangenen Krankenhausaufenthalts (zum Beispiel fehlende Daten, nicht befundbare Bildgebung)
7. Erhöhte Glukosewerte zum Beispiel aufgrund eines Steroiddiabetes (Patienten unter Therapie mit einem Kortikosteroid)
8. Erhöhte Glukosewerte in Zusammenhang mit einem gesicherten Infekt (Patienten mit einem CRP > 4 mg/dl)

### **3.3 Datenerhebung**

#### **3.3.1 Ermittlung der Risikofaktoren und klinischen Merkmale der Patienten**

Bekannte und potenzielle Risikofaktoren sowie relevante Merkmale der Patienten wurden den Patientenakten entnommen. Nach der Asservation dieser Daten wurden die Informationen über die Medikation der Patienten zur Erfassung des klinischen Schweregrads des Schlaganfalls geblindet. Dies erfolgte zur Reduktion eines möglichen *Observer-Bias*. Da es sich um medizinische Akten mit Aufbewahrungspflicht handelte, konnte das Verblinden nur durch Abdecken mit Papier geschehen. Alle Akten und medizinischen Unterlagen wurden derart behandelt, egal ob bereits eine studienunabhängige Ermittlung durchgeführt war. Die ätiologische Zuordnung der Ursache des Schlaganfalls erfolgte unter Berücksichtigung der Klassifikation der *Trial of*

*Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)*.<sup>83</sup> Zur Zuordnung in die *TOAST*-Klassifikation wurden alle verfügbaren medizinischen Informationen berücksichtigt (zum Beispiel Dopplersonographie, zerebrale Bildgebung, Elektrokardiographie und kardiales Monitoring, Echokardiographie und weitere Befunde).

Daten in Hinblick auf Tod sowie klinische Schlaganfallschwere (gemessen durch die *National Institute Health and Stroke scale (NIHSS<sup>24</sup>)*) und die *modified Rankin Scale (mRS)*) wurden der Krankenakte entnommen oder nachträglich anhand der vorliegenden Dokumentation ermittelt. Die Erhebung nicht vorhandener derartiger Daten erfolgte von einem unabhängigen Arzt, erfahren in der klinischen Schlaganfallschweregradevaluation. Dabei war er bezüglich der Gruppenzugehörigkeit der Patienten nach oben beschriebener Methode geblindet.

### **3.3.2 Ermittlung neuroradiologischer Merkmale der Patienten**

Die zerebralen CT- und MRT-Bildgebungen wurden ohne Kenntnis der genauen Krankengeschichte der Patienten mit der Fragestellung nach einer HT von einem unabhängigen Radiologen mit neuroradiologischer Erfahrung befundet. Zur genauen Lokalisation des ischämischen Schlaganfalls erhielt er Informationen über das neurologische Syndrom bei Aufnahme. Über weitere Informationen wie Medikation, Schlaganfallschwere oder klinischen Verlauf verfügte er nicht.

Im Rahmen dieser Studie wurde ein 64-Zeilen-CT-Detektor (Aquilion 64, Toshiba Medical System, Tokyo, Japan) mit mindestens = 8 mm benachbartem axialen Abschnitt für supratentorielle und mindestens = 4 mm für infratentorielle Bilder verwendet. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns stand die Anzahl der Bildgebungen bereits im Vorfeld fest. Dabei war es dem damals behandelnden Neurologen vorbehalten, welche Bildgebungen er für indiziert hielt. Er hielt sich dabei an interne Vorgaben, ohne Wissen um eine spätere Nachuntersuchung.

Die Größe des Schlaganfalls und die Kategorie der HT wurden in der ersten Bildgebung festgehalten und deren Verlauf während des Krankenhausaufenthalts dokumentiert. Bei Unklarheiten betreffs des Charakters und der Größe des Schlaganfalls oder der Kategorisierung der HT entschied der behandelnde Neurologe, unabhängig von dieser

Datenerfassung, über die Notwendigkeit einer zusätzlichen MRT (Magnetom Avanto 1.5 T, Siemens Medical Solution, Erlangen, Deutschland), einschließlich *DWI*, *FLAIR* und *T2\**-Sequenzen.

Die Schlaganfallgröße wurde anhand von Standardmatrizen nach Vorgaben von Tatu et al. kategorisiert<sup>84,85</sup>:

1. Klein:
  - a. Läsion im anterioren oder posterioren Stromgebiet < 1,5 cm
2. Mittel:
  - a. Läsion in einem kortikalen Ramus der A. cerebri media (MCA) oder einen tiefen Ramus der MCA einschließend oder
  - b. Läsion in inneren Grenzstromgebieten oder
  - c. Läsion in einem oberflächlichen kortikalen Ramus der A. cerebri posterior (PCA) oder einen tiefen Ramus der PCA einbeziehend oder
  - d. Läsion in einem oberflächlichen Ramus der A. cerebri anterior (ACA)
3. Groß, vorderes Stromgebiet:
  - a. Läsion, die das komplette Stromgebiet der MCA, PCA oder ACA einschließt oder
  - b. Läsion, die zwei oberflächliche Rami der MCA einschließt oder
  - c. Läsion, die einen oberflächlichen kortikalen Ramus der MCA betrifft, der mit einem tiefen Ramus der MCA assoziiert ist oder
  - d. Läsion, die mehr als eine Hauptarterie der anterioren Zirkulation einschließt
4. Groß, hinteres Stromgebiet:
  - a. Läsion, die den Hirnstamm oder das Zerebellum > 1,5 cm einschließt

Als eine HT wurde jeder Grad der Veränderung der Densität im Bereich des sich demarkierenden Schlaganfallareals definiert und sie wurde als hämorrhagischer Infarkt oder als parenchymatöses Hämatom kategorisiert. Diese Klassifikation wurde erstmals von Pessin et al.<sup>86</sup> beschrieben und später im Rahmen der ECASS-Studien<sup>23,87</sup> verwendet.

Definiert wurden dabei:

1. Ein hämorrhagischer Infarkt (HI):
  - a. Hämorrhagischer Infarkt – 1 (HI-1): kleine Petechien entlang der Begrenzung des Infarktareals (HI-1) oder
  - b. Hämorrhagischer Infarkt – 2 (HI-2): stärker konfluierende Petechien innerhalb des Infarktareals, jedoch ohne raumfordernden Effekt
2. Ein parenchymatöses Hämatom (PH):
  - a. Parenchymatöses Hämatom – 1 (PH-1): Hämatom <30% des Infarktareals mit leichter Raumforderung oder
  - b. Parenchymatöses Hämatom – 2 (PH-2): dichtes Hämatom >30% des Infarktgebietes mit substanzieller, raumfordernder Wirkung oder jede hämorrhagische Läsion außerhalb des Infarktareals

Im Falle von mehreren hämorrhagischen Läsionen in der CT-Beurteilung wurde die höchstmögliche HT-Kategorie gewählt.

Ein über die Gruppenzugehörigkeit der Patienten geblindeter Neurologe erhielt die Informationen über das Auftreten einer HT und musste im Nachhinein unter Berücksichtigung der Daten aus der Krankenakte entscheiden, ob es sich um eine HT oder sHT handelte.

Als primärer Endpunkt wurde eine sHT des ischämischen Schlaganfalls von Aufnahme bis Entlassung definiert. Eine sHT wurde in Übereinstimmung mit den Kriterien der *European Cooperative Acute Stroke Study II (ECASS II)* als Blut an einer beliebigen Stelle des Hirns im CT-Bild, die Dokumentation einer klinischen Verschlechterung durch den behandelnden Neurologen (zum Beispiel Benommenheit, Verstärkung der Hemiparese) oder im Sinne eines Abfalls des *NIHSS*-Werts um mindestens vier Punkte definiert.<sup>23</sup> Ausgelöst scheint diese Symptomatik durch die Blutung.

Als sekundärer Endpunkt galt jede HT (symptomatisch oder asymptomatisch) oder Tod im Krankenhaus. Entsprechend der Definitionen ist zu ermitteln, ob eine Therapie mit SU (vor dem ischämischen Schlaganfall initiiert und nach dem Ereignis fortgesetzt) das Risiko einer HT (symptomatisch oder asymptomatisch) mindert.

### **3.3.3 Imputation von fehlenden Werten**

Bei der Datensammlung anhand der Patientenakten wurde das Vorgehen bei fehlenden Werten streng definiert. So sollte eine möglichst präzise Datensammlung gewährleistet werden. Als Leitlinie hierfür wurde das Vorgehen angewandt, wie es Enders<sup>88</sup> publiziert hat. Genauere Angaben hierzu folgen im Abschnitt 4.

## **3.4 Statistische Analyse**

### **3.4.1 Anwendung der statistischen Verfahren in der vorliegenden Arbeit**

Die statistische Analyse wurde mittels STATA 11.1 (Stata corp, College Station, Texas) durchgeführt. In dieser Arbeit haben verschiedene statistische Tests Anwendung gefunden, die im Folgenden weitere Erläuterung finden.

#### **3.4.1.1 Der Zusammenhang zwischen einer Sulfonylharnstoffmedikation und dem *Outcome* bei Entlassung**

Der *Exakte Test nach Fisher* ist ein Test, um die Häufigkeit des Erfolges in zwei Behandlungsgruppen zu vergleichen. Es handelt sich um einen Kontingenztest, der auf Unabhängigkeiten untersucht, welche in einer Kreuztabelle oder auch Vierfeldertafel betrachtet werden. Der Test ist speziell zur Analyse kleiner Stichproben gedacht.<sup>89</sup>

Für den Vergleich größerer Stichproben wurde der  $\chi^2$ -*Test nach Pearson* entwickelt. Auch er stellt einen Test zum Vergleich zweier Anteile dar. Er kann als Sonderform des allgemeinen Prinzips des Testens auf Vorliegen einer Assoziation in einer Kontingenztabelle interpretiert werden.<sup>89</sup>

In der vorliegenden Arbeit wurden die oben erläuterten Tests genutzt, um den Zusammenhang zwischen einer Behandlung mit SU und dem *Outcome* bei Entlassung zu bestimmen.

### 3.4.1.2 Überlebenswahrscheinlichkeit nach dem akuten ischämischen Schlaganfall

Der *Kaplan-Meier-Schätzer* wurde entwickelt, um die Überlebenswahrscheinlichkeit, beziehungsweise die Wahrscheinlichkeit ereignisfrei zu bleiben, als Funktion der Zeit, zu schätzen.

Es wird die Wahrscheinlichkeit beschrieben, einen Zeitpunkt  $t$  zu überleben oder bis zu einem Zeitpunkt  $t$  ereignisfrei zu sein. Diese Wahrscheinlichkeit wird durch  $S(t) = P(T > t)$  definiert, wobei  $T$  die Überlebens- bzw. die Ereigniszeit beschreibt.<sup>89</sup>

Der *Logrank-Test* basiert auf  $\chi^2$ -Verteilungen und vergleicht Überlebenszeiten. Es werden dabei die Überlebenszeiten  $S_1(t)$  und  $S_2(t)$  zweier unverbundener Stichproben verglichen.<sup>89</sup>

Die Zeit vom akuten ischämischen Schlaganfall bis zum Tod im Krankenhaus wurde anhand der beschriebenen Tests, also der *Kaplan-Meier-Versagensfunktion* und anhand des *Logrank-Tests* analysiert. Patienten, die überlebten, wurden an ihrem Entlassungsdatum rechts zensiert. In diesem Fall wird nicht der Endpunkt selbst, also der Tod betrachtet, sondern der Zeitraum bis zum Eintritt des Todes. Bei entlassenen Patienten ist der Endpunkt Tod ungewiss, sodass sie als (rechts) zensiert beschrieben werden.<sup>89,90</sup>

### **3.4.1.3 Assoziation zwischen SU-Medikation und Outcome durch bekannte Vorhersagewerte**

1959 publizierten *Mantel* und *Haenszel* eine statistische Methode zur stratifizierten Analyse von möglichen Einflussfaktoren einer multizentrischen Studie. Ein ähnlicher Artikel wurde bereits 1954 von *Cochrane* veröffentlicht. Aus der Zusammenführung der Inhalte beider Publikationen entwickelte sich die *Cochrane-Mantel-Haenszel(CMH)*-Prozedur. Hierdurch wird die Berücksichtigung verschiedener Schichten bei dem Test auf Unterschiede in den Mortalitätsraten, die durch den jeweiligen Einflussfaktor definiert werden, gewährleistet. Durch die *CMH*-Prozedur ist es möglich, unter der Voraussetzung sich ungefähr entsprechender Behandlungseffekte (d. h. *Odds Ratio*) in den Schichten, die Unterschiede zwischen den Behandlungen zu testen. Es handelt sich bei der *CMH*-Prozedur um eine stratifizierte Variante des  $\chi^2$ -Tests.<sup>89</sup>

Die *CMH*-Methode wurde in dieser Arbeit genutzt, um zu ermitteln, ob die Assoziation zwischen SU-Medikation und *Outcome* durch bekannte Vorhersagewerte einer sHT (zum Beispiel männliches Geschlecht, hohes Lebensalter, Schlaganfallschwere [*NIHSS*-Wert > 9], Größe der ischämischen Läsion, Thrombozytenaggregationshemmer und thrombolytische Therapie) beeinflusst wird.

### **3.4.1.4 Zuordnung vergleichbarer Individuen aus den zwei Untersuchungsgruppen**

Der *matching Algorithmus* erlaubt es, jedem Einzelfall eine passende Kontrolle zuzuordnen, die in den relevanten Merkmalen übereinstimmt. Es können so bezüglich der angeglichenen Werte strukturgleiche Gruppen geschaffen werden.<sup>91</sup>

Um das *Outcome* der Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren für eine sHT vergleichen zu können, wurde dieser euklidische *matching Algorithmus* (pPAIRS©)<sup>89,92</sup> angewendet. Patienten der Behandlungsgruppe und der Kontrollgruppe wurden sechs dimensional (*NIHSS*-Wert, Alter, Blutzucker, Lyse mit rtPA, Thrombozytenfunktionshemmung vor dem Schlaganfall oder an Tag eins,

Schlaganfallssubtyp) einander angeglichen. So konnte eine Subpopulation der Kontrollgruppenpatienten ermittelt werden, deren Grundmerkmale denen der Patienten der Behandlungsgruppe entsprachen. Bei einem Überschuss von Kontrollgruppenpatienten 1:2 (Behandlungsgruppe: Kontrollgruppe) wurde der *matching Algorithmus* durchgeführt. Angeglichene Werte mit extremen Distanzen wurden mittels einer Schwelle (75. Perzentile + 1,5\* IQR) eliminiert.<sup>91</sup>

Es wurde in der Arbeit weiterhin die Standardabweichung, also das Maß für die Streuung aller errechneten Werte, berücksichtigt. Es handelt sich hierbei um die Verteilung der Werte einer Zufallsvariablen um den Mittelwert.<sup>89</sup>



## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 756 Patienten *gescreent*, die in den Jahren 2005 und 2006 mit einem ischämischen Schlaganfall behandelt wurden. Von diesem Patientenkollektiv konnten letztlich 220 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, da sie als Begleiterkrankung einen DM aufwiesen. Insgesamt 36 Patienten qualifizierten sich aufgrund von Ausschlusskriterien nicht.

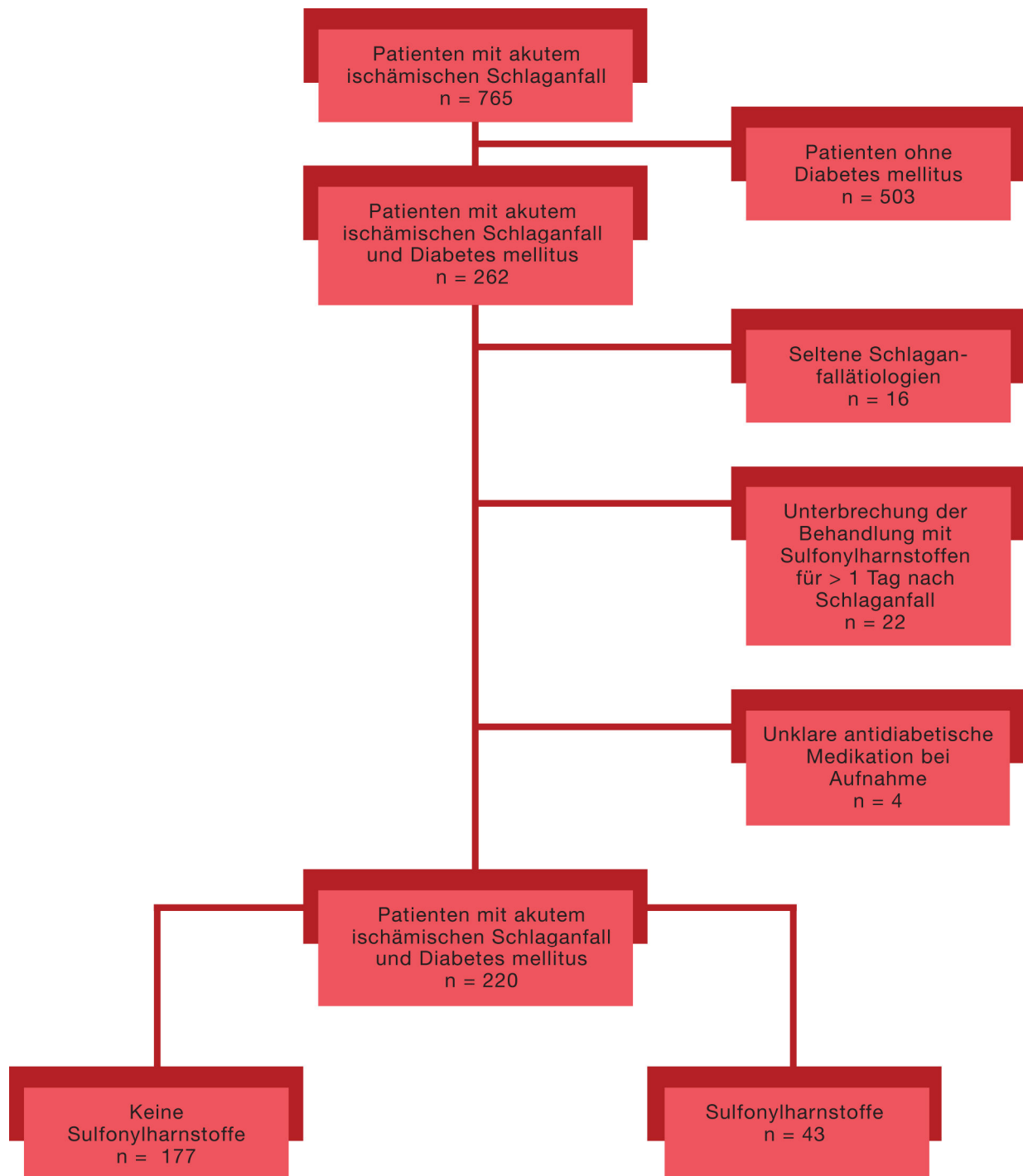
Dabei wurden 16 Patienten aufgrund seltener Schlaganfallätiologien ausgeschlossen:

1. Sinusvenenthrombose (n = 3)
2. Mitochondriale Enzephalitis (n = 2)
3. Vaskulopathie bei systemischem Lupus Erythematodes (n = 1)
4. Morbus Werlhof (n = 1)
5. Schlaganfall ausgelöst durch Vasospasmus bei  
Zustand nach Subarachnoidalblutung (n = 1)
6. Vaskulitis des zentralen Nervensystems (n = 8)

Vier Patienten wiesen Unklarheiten bezüglich ihrer prästationären antidiabetischen Medikation auf und wurden aus diesem Grund aus der Datensammlung ausgeschlossen.

Während des stationären Aufenthaltes kam es bei 22 Patienten zu einer Unterbrechung der Therapie mit SU für mehr als einen Tag.

Eine vollständige Darstellung über den Algorithmus zur Patientenauswahl ist in **Abbildung 3** auf Seite 27 dargestellt. Hier erfolgen auch Angaben zu Medikation.



**Abbildung 3: Algorithmus zur Patientenauswahl mit Angaben zur Medikation.**

*n* = Anzahl der Patienten der jeweiligen Gruppe.

Von 220 Patienten hatten 43 (20%) eine SU-Medikation vor dem qualifizierenden Schlaganfall und die Medikation wurde nicht länger als einen Tag nach Schlaganfallbeginn bis zur Entlassung unterbrochen. Gemäß der Definitionen dieser Arbeit wurden diese Patienten der Behandlungsgruppe zugeordnet.

Für die Kontrollgruppe qualifizierten sich 177 Patienten (80%). Sie hatten einen akuten ischämischen Schlaganfall, einen DM und keine SU als Medikation.

## **4.2 Datenerhebung**

Medizinische Daten können ungenau sein bzw. unterliegen Spannweiten. Ein treffendes Beispiel ist, wenn der Patient einen so genannten *wake up stroke* aufweist. In diesem Fall ist es schwer festzulegen, wann der Schlaganfall auftrat. Es muss jedoch davon ausgegangen werden, dass er während der Schlafes eintrat. Für derartige und vergleichbare Fälle wurde bereits der Mechanismus der Imputation von fehlenden Werten beschrieben. Im Rahmen dieser statistischen Methode wurden fehlende Zeiten in Minutenangaben geschätzt. Die meisten Schätzungen mussten aufgrund der Angaben des Patienten erfolgen:

1. 46 Schätzwerte: Die Zeit zwischen dem akuten ischämischen Ereignis und der stationären Aufnahme
2. 88 Schätzwerte: Die Zeit zwischen dem akuten ischämischen Ereignis und der ersten Bildgebung
3. 10 Schätzwerte: Die Zeit zwischen der ersten und der zweiten Bildgebung
4. Zwei Schätzwerte: Die Zeit zwischen der ersten und der letzten Bildgebung

### **4.2.1 Fehlende Daten**

- Bei 30 der betrachteten Patienten (14%) erfolgte keine Bestimmung des HbA1c im Routinelabor nach Aufnahme.

- Bei einem der betrachteten Patienten (0,5%) erfolgte keine Bestimmung des INR im Routinelabor nach Aufnahme.
- Bei einem der betrachteten Patienten (0,5%) erfolgte keine Bestimmung der aPTT im Routinelabor nach Aufnahme.

#### 4.2.2 Bildgebung bei dem Patientenkollektiv

154 der Patienten des Kollektivs (70%) erhielten eine cCT-Untersuchung innerhalb der ersten 30 Stunden nach dem akuten ischämischen Ereignis. 195 der 220 Patienten (89%) erhielten eine cCT-Untersuchung innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme. In der folgenden Tabelle wird die Anzahl der Bildgebungen der Patienten dargestellt. CCT-Untersuchungen und cMRT-Untersuchungen werden gemeinsam betrachtet. (**Tabelle 1**, Seite 29)

	PATIENTEN n, (%)
1 BILDGEBUNG	41 (19 %)
2 BILDGEBUNGEN	117 (53 %)
3 BILDGEBUNGEN	41 (19%)
4 BILDGEBUNGEN	10 (5%)
5 BILDGEBUNGEN	7 (3%)
6 BILDGEBUNGEN	2 (0,9%)
7 BILDGEBUNGEN	2 (0,9%)

*Tabelle 1: n = Anzahl der Bildgebungen bei Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs. Angaben in Klammern benennen den prozentualen Anteil der Variablen in der Gruppe.*

### 4.3 Verschiedene Sulfonylharnstoffe in der Behandlungsgruppe

Rund 65% der Patienten aus der Behandlungsgruppe unterlagen einer Behandlung mit Glibenclamid, 33% nahmen Glimepirid ein und nur 2% der Patienten wurden mit Gliquidon therapiert.

### 4.4 Demographische und klinische Charakteristika

#### 4.4.1 Grundmerkmale

Bei allen 220 Patienten betrug die Durchschnittszeit vom akuten ischämischen Schlaganfall bis zur Hospitalisierung 1,5 Tage (Standardabweichung [SD] 3,3). Das mittlere Lebensalter der Patienten lag bei 69,9 Jahren (SD 10,8). Es wurden in beiden Patientengruppen (Behandlungsgruppe und Kontrollgruppe) verschiedene Grundmerkmale betrachtet, die in der **Tabelle 2** auf Seite 31 und **Tabelle 3** auf Seite 33 zusammengefasst sind.

Die Patienten der beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich des Lebensalters, des Blutglukosespiegels bei Aufnahme, einer Thrombolyse oder der Behandlung mit Heparin, der Thrombozytenzahl, der INR oder der aPTT bei Aufnahme, einer Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern vom Aufnahmetag bis zum dritten Behandlungstag, der Schlaganfallätiologie oder der Schlaganfallgröße. Es bestand kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Aufnahmemöglichkeit einer oralen Medikation innerhalb des ersten Tages der Behandlung. Auch die Anzahl vorangegangener Schlaganfälle oder transitorisch ischämischer Attacken (TIA) entsprach sich in beiden Gruppen.

	KONTROLLGRUPPE n = 177	BEHANDLUNGSGRUPPE n = 43	p-WERT
Alter $\geq$ 70 Jahre, n (%)	85 (48)	19 (44)	0,73
Glukose $\geq$ 140 mg/dl, n (%)	115 (65)	24 (56)	0,29
Thrombolyse mit rtPA, n (%)	9 (5)	2 (5)	1,0
INR bei Aufnahme, Medianwert [IQR]	1,05 [1,0-1,13]	1,05 [0,98-1,12]	0,55 <sup>a</sup>
PTT, Median [IQR]	33,1 [30,6-36,2]	33,4 [30,9-35,9]	0,78 <sup>a</sup>
Heparin bei Aufnahme, n (%)	8 (5)	1 (2)	1,0
Thrombozytenfunktionshemmer (bei Aufnahme oder Tag 1-3), n (%)	153 (86)	33 (77)	0,15
Stroke-Klassifikation (TOAST): Erkrankung der großen Gefäße, n (%)	79 (45)	20 (47)	0,87
Stroke-Klassifikation (TOAST): kardioembolisch, n (%)	54 (31)	16 (37)	0,47
Stroke-Klassifikation (TOAST): lakunär, n (%)	22 (12)	7 (16)	0,46
Großer Schlaganfall, (IS score $\geq$ 3), n (%)	21 (12)	4 (9)	0,79
Großer bis mittlerer Schlaganfall, (IS score $\geq$ 2), n (%)	72 (41)	13 (30)	0,23
Zustand nach Schlaganfall, n (%)	45 (25)	14 (33)	0,45
Zustand nach TIA, n (%)	14 (8)	7 (16)	0,14
Per os Versorgbarkeit am 1. Tag, n (%) <sup>b</sup>	127 (72)	35 (81)	0,25

**Tabelle 2: Vergleich der Kontrollgruppe (ohne Sulfonylharnstoffe) und der Behandlungsgruppe (mit Sulfonylharnstoffen) hinsichtlich der Grundmerkmale ohne statistische Signifikanz.**

<sup>a</sup> Mann-Whitney U Test; andere p-Werte sind durch den Fisher' exact Test (zweiseitig) gewonnen.

<sup>b</sup> Patienten, mit der Möglichkeit einer oralen Applikation von Medikamenten z. B. über eine nasogastrale Sonde; Patienten mit Infusionstherapie und nihil per os wurden hier nicht betrachtet.

n = Patienten mit den entsprechenden Grundmerkmalen. Angaben in Klammern benennen den prozentualen Anteil der Variablen in der Gruppe beziehungsweise das IQR = oberes und unteres Quartil. rtPA = rekombinanter Gewebe-Plasminogen-Aktivator. INR = International Normalized Ratio. PTT = partielle Thromboplastinzeit. TOAST = Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (Klassifikation dient der Zuordnung der Ätiologie eines akuten Schlaganfalls. Es werden Makroangiopathie, kardiogene Schlaganfälle, Mikroangiopathie, Schlaganfälle anderer und Schlaganfälle unklarer Ätiologie unterschieden.<sup>83</sup>). IS Score = Injury Severity (anatomische Verletzungsgradtabelle zur Einordnung der Schwere einer Verletzung<sup>93</sup>). TIA = transitorische ischämische Attacke.

Signifikant unterschieden sich beide Gruppen bezüglich des Geschlechts und des *NIHSS*-Werts bei Aufnahme. Patienten der Behandlungsgruppe mit SU gehörten häufiger dem männlichen Geschlecht an und präsentierten bei Aufnahme eine geringere Schlaganfallschwere (*NIHSS*-Wert im Median 5 versus 7). Weiterhin wurden Patienten der Behandlungsgruppe mit SU prästationär beziehungsweise am ersten stationären Tag signifikant seltener mit Thrombozytenfunktionshemmern behandelt.

	KONTROLLGRUPPE n = 177	BEHANDLUNGSGRUPPE n = 43	p-WERT
Männliches Geschlecht, n (%)	92 (52)	31 (72)	0,025
Aufnahme NIHSS ≤ 9, n (%)	116 (66)	37 (86)	0,0093
Aufnahme NIHSS, Medianwert [IQR]	7 [4-14]	5 [3-8]	0,023 <sup>a</sup>
Thrombozyten/nl, Medianwert [IQR]	237 [196-287]	228 [183-252]	0,052 <sup>a</sup>
Thrombozytenfunktionshemmer (prästationär oder Tag 1), n (%)	117 (66)	20 (47)	0,022

**Tabelle 3: Vergleich der Kontrollgruppe (ohne Sulfonylharnstoffe) und der Behandlungsgruppe (mit Sulfonylharnstoffen) hinsichtlich der Grundmerkmale mit statistischer Signifikanz**

<sup>a</sup> Mann-Whitney U Test; andere p-Werte sind durch den Fisher' exact Test (zweiseitig) gewonnen.

n = Patienten mit den entsprechenden Grundmerkmalen. Angaben in Klammern benennen den prozentualen Anteil der Variablen in der Gruppe beziehungsweise das IQR = oberes und unteres Quartil.

NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale. (Der NIHSS wird bei Patienten mit akutem Schlaganfalli verwendet. Für insgesamt 11 Rubriken werden maximal 42 Punkte zu Einschätzung der Schlaganfallschwere vergeben.<sup>94</sup>)



Obwohl die Anzahl der Patienten mit einem *NIHSS*  $\leq 9$  bei Aufnahme in der Behandlungsgruppe mit SU geringer war, fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen einem „großen“ und einem „großen oder mittleren“ Schlaganfall in beiden Gruppen.

Die mediane Dauer des Krankenhausaufenthalts betrug 11 Tage für die Kontrollgruppe. Die Patienten der Behandlungsgruppe mit SU waren im Medianwert 10 Tage in stationärer Behandlung ( $p = 0,8$ ).

Es waren keine Unterschiede bezüglich der durchschnittlichen Anzahl der radiologischen Untersuchungen (2,3 versus 2,2;  $p = 0,59$ ), der durchschnittlichen Zeit zwischen Schlaganfall und der letzten Bildgebung (74,4 versus 77,3 Stunden,  $p = 0,97$ ) und der Anzahl der Bildgebungen durch MRT zur Evaluation des Schlaganfalls (48% versus 54%,  $P = 0,61$ ) in der Kontroll- und der Behandlungsgruppe festzustellen, wie in **Tabelle 4** auf Seite 34 veranschaulicht wird.

	KONTROLLGRUPPE n = 177	BEHANDLUNGSGRUPPE n = 43	p-WERT
Bildgebungen (alle), n	2,3	2,2	0,59
Bildgebung (MRT), %	48	54	0,61
Zeitintervall von Schlaganfall bis letzte Bildgebungen, h	74,4	77,3	0,97

**Tabelle 4: Vergleich der Kontrollgruppe (ohne Sulfonylharnstoffe) und der Behandlungsgruppe (mit Sulfonylharnstoffen) hinsichtlich der Bildgebungen.**

*n* = Patienten mit den entsprechenden Bildgebungen. MRT = Magnetresonanztomografie. h = Stunde.

#### **4.4.2 Grundmerkmale nach der Anwendung des euklidischen *matching* Algorithmus (pPAIRS©)**

Unter Berücksichtigung der euklidischen Methode konnten 70 der 177 Patienten der Kontrollgruppe identifiziert werden, deren Grundmerkmale denen der Behandlungsgruppe angeglichen waren. Es wurde somit eine Kontrollsubgruppe identifiziert, deren für die Fragestellung relevante Merkmale denen der Behandlungsgruppe entsprachen (**Tabelle 6**, Seite 37 folgende; **Abbildung 4**, rechts, Seite 39).

##### **4.4.2.1 Betrachtung der ausgeschlossenen Kontrollgruppenpatienten im Vergleich mit den angeglichenen Kontrollsubgruppenpatienten**

Die 107 Patienten, die durch den *matching Algorithmus* ausgeschlossen wurden, waren durch den ischämischen Schlaganfall schwerer betroffen und hatten einen *NIHSS*-Wert von 8, der damit höher lag, als der *NIHSS*-Wert der Kontrollsubgruppe. Der mediane *NIHSS*-Wert von den angeglichenen Patienten der Kontrollsubgruppe lag, ebenso wie der mediane *NIHSS*-Wert der Behandlungsgruppe, bei 5. Die ausgeschlossenen Patienten der Kontrollgruppe präsentierten eine höhere Inzidenz von präischämischen Therapien mit Thrombozytenaggregationshemmern (**Tabelle 5**, Seite 36) und eine höhere Inzidenz für eine sHT (12%) im Vergleich zu der angeglichenen Kontrollsubgruppe (10%).

##### **4.4.2.2 Weitere Ergebnisse für angegliche Grundmerkmale**

Auch nach der *CMH*-Prozedur blieben verschiedene der betrachteten Werte ohne statistische Signifikanz.

Die Betrachtung des Patientenalters, des Geschlechts oder des Blutglukosewertes ergab keine Unterschiede mit statistischer Signifikanz. Es konnte nach der Anwendung des Algorithmus also weder für ein bestimmtes Geschlecht, einen Blutzuckerspiegel

oder ein bestimmtes Patientenalter ein signifikant erhöhtes Risiko für eine HT dargestellt werden. Ebenso wenig konnte eine signifikante Differenz für den INR-Wert oder die aPTT bei Aufnahme, eine Thrombolysebehandlung, eine prästationäre Heparintherapie, eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern bei Aufnahme oder bis mindestens einschließlich Tag 3 des stationären Aufenthalts oder die Thrombozytenzahl/nl in den verschiedenen Patientengruppen in Abhängigkeit zu dem Blutungsrisiko festgestellt werden. Keine statistische Signifikanz ergab sich weiterhin bei der Betrachtung der Schlaganfallätiologien anhand der TOAST-Kriterien „Makroangiopathie“ und „kardioembolisch verursacht“, der Schlaganfallschwere gemessen am *IS score* oder eines vorangegangenen Schlaganfalls beziehungsweise einer TIA. Keine signifikanten Unterschiede stellten sich bezüglich der Möglichkeit einer oralen Medikamentenaufnahme dar.

	KONTROLLSUBGRUPPE n = 70	KONTROLLGRUPPE n = 107	p-WERT KONTROLLSUB- GRUPPE VS. KONTROLLGRUPPE
NIHSS ≤ 9 bei Aufnahme, n (%)	55 (79)	61 (57)	0,0036
NIHSS bei Aufnahme, Medianwert [IQR]	5 [3-8]	8 [4-14]	0,0008 <sup>a</sup>
Thrombozytenfunktionshemmer (prästationär od. Tag 1), n (%)	38 (54)	79 (74)	0,0093

**Tabelle 5: Vergleich der Kontrollsubgruppe (angeglichen nach der euklidischen Methode) und der Kontrollgruppe (ausgeschlossen) hinsichtlich der Grundmerkmale, in denen sich die Gruppen signifikant unterscheiden.**

<sup>a</sup> Mann-Whitney U Test; andere p-Werte sind durch den Fisher' exact Test (zweiseitig) gewonnen.

n = Patienten mit den entsprechenden Grundmerkmalen. Angaben in Klammern benennen den prozentualen Anteil der Variablen in der Gruppe beziehungsweise das IQR = oberes und unteres Quartil.

NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale.

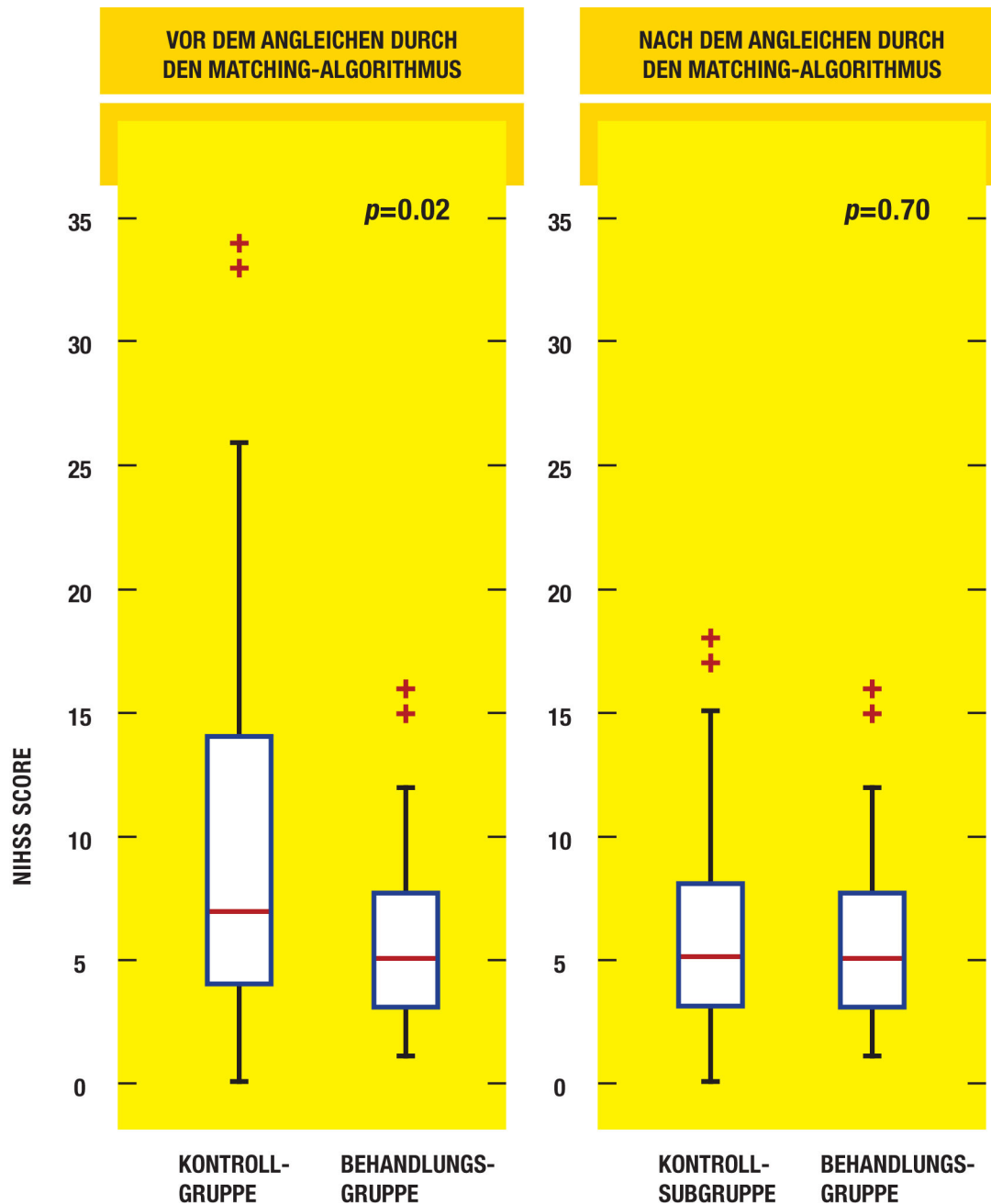
	BEHANDLUNGSGRUPPE n = 43	KONTROLLSUBGRUPPE n = 70	KONTROLLGRUPPE n = 107	p-WERT KONTROLLSUBGRUPPE VS. KONTROLLGRUPPE	p-WERT KONTROLLSUBGRUPPE VS. BEHANDLUNGSGRUPPE
Alter $\geq$ 70 Jahre, n (%)	19 (44)	29 (41)	56 (52)	0,17	0,85
Männliches Geschlecht, n (%)	31 (72)	39 (56)	53 (50)	0,45	0,11
NIHSS $\leq$ 9 bei Aufnahme, n (%)	37 (86)	55 (79)	61 (57)	<u>0,0036</u>	0,46
NIHSS bei Aufnahme, Medianwert [IQR]	5 [3-8]	5 [3-8]	8 [4-14]	<u>0,0008<sup>c</sup></u>	0,71 <sup>c</sup>
Glukose $\geq$ 140 mg/dl, n (%)	24 (56)	45 (64)	70 (65)	0,87	0,43
Thrombolyse mit rtPA, n (%)	2 (5)	2 (3)	7 (7)	0,49	0,63
INR bei Aufnahme, Medianwert [IQR]	1,05 [0,98-1,12]	1,04 [1,01-1,1]	1,07 [1,0-1,14]	0,32 <sup>c</sup>	0,91 <sup>c</sup>
PTT, Medianwert [IQR]	33,4 [30,9-35,9]	33,2 [30,1-36,8]	33,0 [30,7-36,1]	0,82 <sup>c</sup>	0,73 <sup>c</sup>
Heparintherapie, präschämisch, n (%)	1 (2)	3 (4)	5 (5)	1,0	1,0
Thrombozyten/nl, Medianwert [IQR]	228 [183-252]	234 [169-287]	242 [195-289]	0,38 <sup>c</sup>	0,22 <sup>c</sup>
Thrombozytenfunktionshemmer (prästationär oder Tag 1), n (%)	20 (47)	38 (54)	79 (74)	<u>0,0093</u>	0,42
Thrombozytenfunktionshemmer (bei Aufnahme oder Tag 1-3), n (%)	33 (77)	59 (84)	94 (88)	0,51	0,33
Stroke-Klassifikation (TOAST): Erkrankung der großen Gefäße, n (%)	20 (47)	35 (50)	44 (41)	0,28	0,85
Stroke-Klassifikation (TOAST): kardioembolisch, n (%)	16 (37)	22 (31)	32 (30)	0,87	0,55
Stroke-Klassifikation (TOAST): lakunär, n (%)	7 (16)	13 (19)	9 (8)	0,062	0,81
Großer Schlaganfall (IS score $\geq$ 3), n (%)	4 (9)	10 (14)	11 (10)	0,48	0,56
Großer bis mittlerer Schlaganfall (IS score $\geq$ 2), n (%)	13 (30)	31 (44)	41 (38)	0,44	0,17
Zustand nach Schlaganfall, n (%)	14 (33)	18 (26)	27 (25)	1,0	0,52
Zustand nach TIA, n (%)	7 (16)	5 (7)	9 (8)	1,0	0,21
Per os Versorgungbarkeit am 1. Tag, n (%) <sup>b</sup>	35 (81)	56 (80)	71 (66)	0,060	1,0

### **Tabelle 6** *geglichen* Grundmerkmale

<sup>a</sup> Mann-Whitney U Test; andere p-Werte sind durch den Fisher' exact Test (zweiseitig) gewonnen.

<sup>b</sup> Patienten, mit der Möglichkeit einer oralen Applikation von Medikamenten z. B. über eine nasogastrale Sonde; Patienten mit Infusionstherapie und nihil per os wurden hier nicht betrachtet.

*n* = Patienten mit den entsprechenden Grundmerkmalen. Angaben in Klammern benennen den prozentualen Anteil der Variablen in der Gruppe beziehungsweise das IQR = oberes und unteres Quartil. NHISS = National Institute of Health Stroke Scale. rtPA = rekombinanter Gewebe-Plasminogen-Aktivator. INR International Normalized Ratio. PTT = partielle Thromboplastinzeit. TOAST = Trial of Org 10172 in Acute Stroke. IS Score = Injury Severity. TIA = transitorische ischämische Attacke.



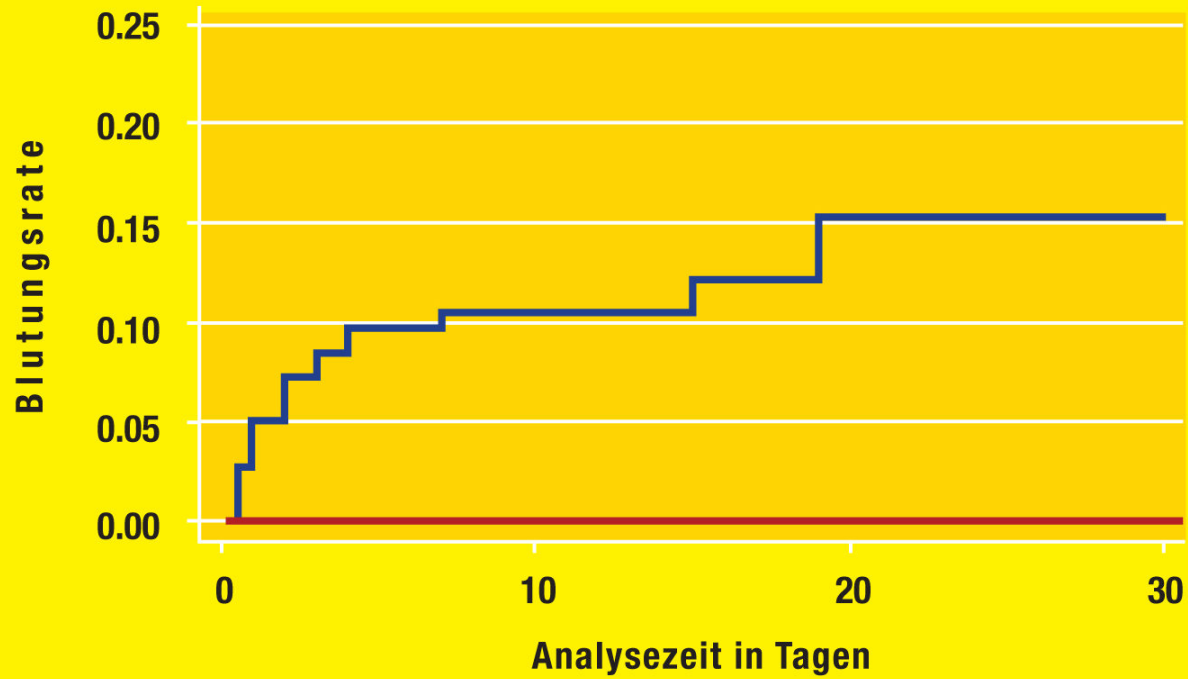
**Abbildung 4 (modifiziert nach<sup>71</sup>): National Institute of Health stroke scale (NIHSS) Wert vor und nach dem euklidischen matching Algorithmus der Patienten der Kontrollgruppe.**

Box-plots werden, aus dem NIHSS-Wert von Patienten der Kontrollgruppe/ Kontrollsubgruppe und der Behandlungsgruppe (SU) vor dem euklidischen matching (linke Seite) und nach dem euklidischen matching (rechte Seite) konstruiert.<sup>73</sup> Die blauen Boxen repräsentieren IQRs und die roten Linien stellen den Median der Streuung dar; die asymmetrische Position der Median-Linien in den IQR-Boxen spiegelt die Schiefe der Streuung wieder. Ausreißer werden durch + symbolisiert. Ausreißer liegen außerhalb der oberen beziehungsweise unteren Antenne, welche durch die Formel  $75. \text{ Perzentile} + 1,5 \cdot \text{IQR}$  berechnet wird. IQR = interquartile range.

#### 4.5 Inzidenz einer symptomatischen hämorrhagischen Transformation

20 Patienten der betrachteten Kohorte (9%) erlitten eine sHT. Alle Patienten mit sHT während des Krankenhausaufenthalts gehörten der Kontrollgruppe an. Kein Patient der Behandlungsgruppe erlitt eine sHT (**Abbildung 5**, Seite 41). Patienten, deren akuter ischämischer Schlaganfall durch eine sHT kompliziert wurde, wiesen einen höheren *NHSS score* auf und wurden häufiger mit rtPA thrombolytisch behandelt. Das mediane Zeitintervall vom akuten ischämischen Schlaganfall bis zur Diagnose der sHT betrug 2 Tage (mit einer Varianz von 0,5 bis 19 Tagen).

## KAPLAN-MEIER-SCHÄTZER



Patientenkollektiv

— Behandlungsgruppe = 177

— Kontrollgruppe = 43

Abbildung 5 (modifiziert nach<sup>71</sup>): Betrachtung des Risikos einer symptomatischen hämorrhagischen Transformation bei Patienten der Behandlungsgruppe und Patienten der Kontrollgruppe. Kaplan-Meier Versagensfunktion. Log rank test:  $X^2= 5.19$ ,  $p=0,016$



## **4.6 Inzidenz einer hämorrhagischen Transformation (symptomatisch oder asymptomatisch) und Mortalität**

### **4.6.1 Inzidenz der hämorrhagischen Transformation (gesamt)**

Wird jede Form der HT betrachtet, ungeachtet ob symptomatisch oder asymptomatisch, waren 50 Patienten der Kontrollgruppe (28%) und 4 Patienten der Behandlungsgruppe (9%) mit SU von einer Blutung nach einem akuten ischämischen Schlaganfall betroffen ( $p = 0,01$ ) (**Tabelle 7**, Seite 43). 11 von 20 (55%) sHTs und 15 von 50 HTs (30%) fielen in die Kategorie des parenchymalen Hämatoms. Patienten der Behandlungsgruppe erlitten signifikant seltener eine HT (symptomatisch oder asymptomatisch).

### **4.6.2 Mortalität**

18 der 220 betrachteten Patienten (8%) mit einem akuten ischämischen Schlaganfall verstarben während des Krankenhausaufenthalts (**Tabelle 7**, Seite 43). Kein Patient der Behandlungsgruppe verstarb.

Die Sterblichkeit während des stationären Aufenthalts war bei Patienten unter SU-Medikation signifikant geringer als bei Patienten der Kontrollgruppe. (**Abbildung 6**, Seite 44)

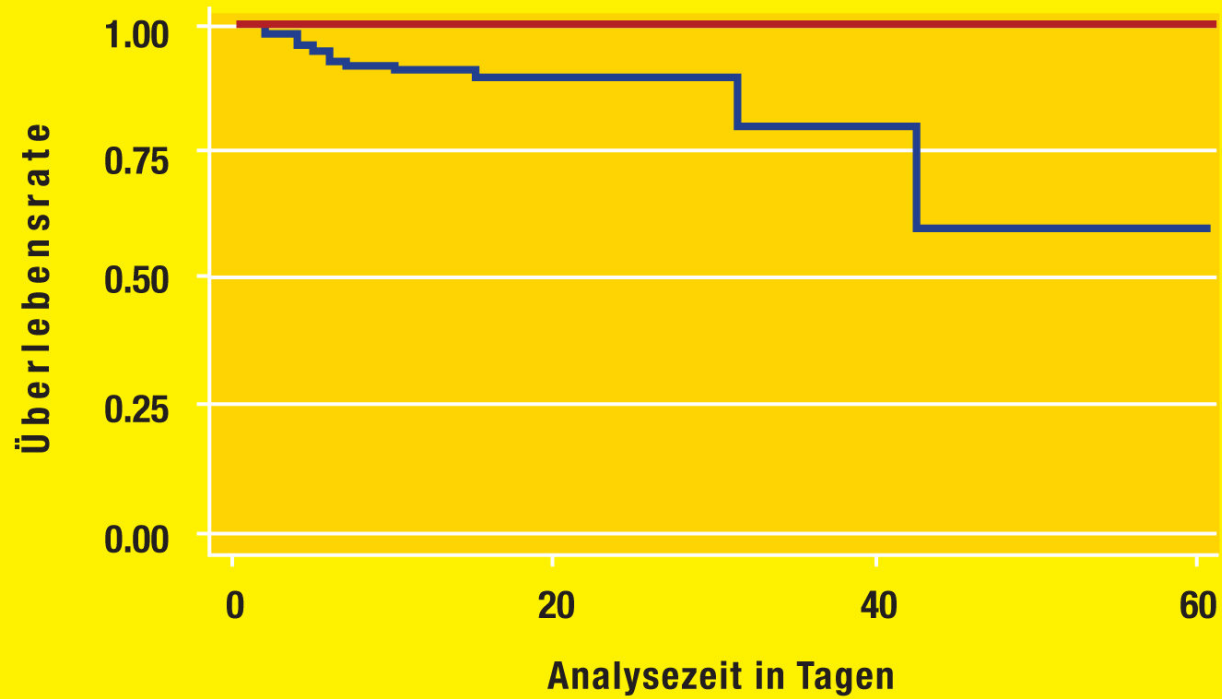
	KONTROLLGRUPPE n = 177	BEHANDLUNGSGRUPPE n = 43	p-WERT*
sHT, n (%)	20 (11)	0 (0)	<u>0,016</u>
Tod, n (%)	18 (10)	0 (0)	<u>0,027</u>
HT (symptomatisch oder asymptomatisch), n (%)	50 (28)	4 (9)	<u>0,0096</u>
Änderung des <i>NIHSS</i> $\geq 4$ oder <i>NIHSS</i> = 0, n (%)	24 (14)	12 (28)	<u>0,036</u>
<i>mRS</i> $\leq 2$ bei Entlassung, n (%)	59 (33)	25 (58)	<u>0,0047</u>

**Tabelle 7: Behandlungs-Mortalität, Inzidenz einer hämorrhagischen Transformation (HT) und Schlaganfallschwere.**

<sup>a</sup> zweiseitig

=nGrundmerkmalen Angaben in Klammern benennen den prozentualen Anteil der Variablen in der Gruppe. sHT = symptomatische hämorrhagische Transformation. HT = hämorrhagische Transformation (symptomatisch oder asymptomatisch). NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale. mRS = modified Rankin Scale.

## KAPLAN-MEIER-SCHÄTZER



### Patientenkollektiv

— Behandlungsgruppe = 177

— Kontrollgruppe = 43

Abbildung 6 (modifiziert nach<sup>71</sup>): Betrachtung der Krankenhausmortalität bei Patienten der Behandlungsgruppe und Patienten der Kontrollgruppe.

Kaplan-Meier . Log rank test:  $\chi^2 = 4.89$ ,  $p = 0.03$

## 4.7 Störvariablen

Bereits in der Einleitung wurde beschrieben, dass verschiedene Variablen das Auftreten einer HT beeinflussen. Hier sind unter anderem ein Lebensalter  $\geq 75$  Jahre oder ein großes Ausmaß des ischämischen Schlaganfalls von Bedeutung. Darüber hinaus kommt einer Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern und einer Thrombolysse eine große Bedeutung bei der Entstehung einer HT zu.

Es wurde eine separate *Cochrane-Mantel-Haenszel(CMH)*-Prozedur zur Kontrolle eines potenziellen Effekts des Geschlechts, des Lebensalters  $\geq 75$  Jahre, eines *NIHSS*-Werts  $> 9$  bei Aufnahme, der Schlaganfallgröße, einer Thrombolysetherapie beziehungsweise einer Thrombozytenfunktionshemmung vor Aufnahme oder am ersten stationären Tag, durchgeführt. Bei der Kontrolle dieser Variablen blieb der Effekt der SU auf eine statistisch signifikant geringere Rate an sHT stabil. Weiterhin ergab sich bei der separaten *CMH*-Analyse kein Anhaltspunkt dafür, dass der Zusammenhang zwischen SU-Medikation und Tod im Krankenhaus durch diese Einflussfaktoren moduliert wird.

Der Vergleich der euklidisch angeglichenen Kontrollsubgruppe mit der Behandlungsgruppe zeigte, dass eine sHT in der Behandlungsgruppe mit SU ungeachtet des Ausschlusses der am schwersten betroffenen Patienten (ausgeschlossene Kontrollgruppenpatienten) signifikant seltener auftritt. Außerdem fiel ein starker, wenn auch nicht signifikanter Trend der reduzierten Mortalität in der Behandlungsgruppe auf. Patienten der Behandlungsgruppe erfuhren signifikant seltener eine HT (**Tabelle 8**, Seite 46).

	KONTROLLSUBGRUPPE n = 70	BEHANDLUNGSGRUPPE n = 43	p-WERT <sup>a</sup>
sHT, n (%)	7 (10)	0 (0)	<u>0,043</u>
Tod, n (%)	6 (9)	0 (0)	0,081
HT (symptomatisch oder asymptomatisch), n (%)	20 (29)	4 (9)	<u>0,018</u>
Änderung des <i>NIHSS</i> $\geq$ 4 oder <i>NIHSS</i> = 0, n (%)	4 (6)	12 (28)	<u>0,0017</u>
<i>mRS</i> $\leq$ 2 bei Entlassung, n (%)	29 (41)	25 (58)	0,12

**Tabelle 8**

<sup>a</sup> zweiseitig

*n* Grundmerkmale. Angaben in Klammern benennen den prozentualen Anteil der Variablen in der Gruppe. sHT = symptomatische hämorrhagische Transformation. HT = hämorrhagische Transformation (symptomatisch oder asymptomatisch). NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale. mRS = modified Rankin Scale.

## 5 Diskussion

Nach einem ischämischen Schlaganfall kann es über verschiedene Pathomechanismen zu einer HT im Infarktareal kommen.<sup>11</sup> Der genaue Ablauf ist noch weitgehend ungeklärt, allerdings deutet der derzeitige Kenntnisstand darauf hin, dass verschiedene Risikofaktoren, wie eine Thrombolyse mit rtPA<sup>7</sup>, eine Thrombozytenfunktionshemmung<sup>6</sup> oder eine orale Antikoagulation<sup>8</sup>, die Prävalenz einer HT erhöhen. Neben den oben genannten Merkmalen wird unter anderem ein DM beziehungsweise eine postischämische Hyperglykämie bei sonst normaler Stoffwechsellage als Risikofaktor gewertet.<sup>10</sup>

Verschiedene Studien konnten weiterhin zeigen, dass eine akute zerebrale Ischämie in einer reaktiven Hochregulation von SUR1-gesteuerten Na<sub>Ca</sub>-ATP-Kanälen in den Bestandteilen der neurovaskulären Einheit resultiert.<sup>45</sup>

Morphologische Arbeiten haben dargestellt, dass diese reaktive Hochregulation und das entsprechende Öffnen der Na<sub>Ca</sub>-ATP-Kanäle zu onkotischer Zellschwellung, einem zytotoxischen Ödem und der Ausbildung von Membran-Bläschen führen.<sup>49</sup>

SU wie zum Beispiel Glibenclamid werden zur Behandlung eines DM Typ 2 als orales Antidiabetikum eingesetzt. Um ihre primäre Wirkung zu entfalten, binden SU an den SUR1-Rezeptoren der pankreatischen  $\beta$ -Zellen.<sup>43</sup> In verschiedenen Tiermodellen konnten Simard et al. einen volumenverkleinernden Effekt einer Therapie mit SU in verschiedenen nicht-letalen Schlaganfallmodellen darlegen.<sup>46</sup> Auch im direkten Vergleich der Therapie eines malignen zerebralen Ödems nach einer Ischämie mit SU im Gegensatz zu einer dekompensativen Kraniotomie fällt vor allem das verbesserte funktionelle neurologische *Outcome* nach einer Medikation mit Glibenclamid auf.<sup>79</sup>

Die beschriebene protektive Wirkung manifestiert sich als signifikante Verbesserung des Ödems, der Hirnschwellung, der Läsionsgröße, der Erhaltung der weißen Substanz, des neurologischen *Outcomes* und der Mortalität.<sup>45,46,79</sup> Es wird ein therapeutisches Fenster bis 10 Stunden nach dem akuten ischämischen Ereignis beschrieben.<sup>81</sup>

Erste Hinweise auf eine Neuroprotektion durch SU konnten in einer früheren Publikation unserer Arbeitsgruppe<sup>82</sup> bei Patienten mit akutem Schlaganfall und periischämischer Therapie mit SU festgestellt werden.

Die beiden beschriebenen Mechanismen (die Verhinderung einer Hyperglykämie und Minderung der Hochregulation der SUR1-regulierten  $\text{Na}_{\text{Ca-ATP}}$ -Kanäle) könnten also einerseits das Risiko einer HT ausgelöst durch eine postischämische Hyperglykämie, andererseits die Ausbildung eines zytotoxischen Ödems durch Hochregulation der  $\text{Na}_{\text{Ca-ATP}}$ -Kanäle schmälern.

Im Gegensatz dazu steht die Annahme von Ballanyi, dass eine Blockade der SUR1-regulierten  $\text{K}_{\text{ATP}}$ -Kanäle die hypoxie-induzierte Hyperpolarisation mindert. Dieser  $\text{K}_{\text{ATP}}$ -Kanal vermittelten Hyperpolarisation wird eine neuroprotektive Wirkung beigemessen. Weiterhin vermutet Bellanyi jedoch, dass durch diese Neuroprotektion eine große Infarktdepolarisation letztlich nur aufzuschieben und nicht zu verhindern ist.<sup>51</sup> Aufgrund dieser Vermutung und den richtungsweisenden Forschungsergebnissen von Simard et al. scheint die neuroprotektive Wirkung der SU durch die SUR1-regulierten  $\text{Na}_{\text{Ca-ATP}}$ -Kanäle über die entgegengesetzte Wirkung an den  $\text{K}_{\text{ATP}}$ -Kanälen zu überwiegen.

Die vorliegende Arbeit untersucht als primären Endpunkt das Risiko einer sHT bei Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall und begleitendem DM. Als sekundärer Endpunkt wird die Mortalität beziehungsweise das Auftreten jedweder Form einer HT (symptomatisch oder asymptomatisch) betrachtet. Die Patientengruppen unterscheiden sich bezüglich ihres antidiabetischen Therapieregimes. Die Behandlungsgruppe schließt Patienten mit einer SU-Medikation ein, in die Kontrollgruppe wurden Patienten mit anderen Formen der Diabetestherapie eingeschlossen.

Diese Arbeit untersucht die Hypothese, dass eine Behandlung mit Medikamenten der Wirkstoffklasse der SU, vor dem Schlaganfall initiiert und nach dem Schlaganfall fortgeführt, das Risiko einer sHT nach einer zerebralen Ischämie mindert. In diesem Sinne wurden retrospektiv diabetische Patienten mit einem akuten ischämischen Ereignis unter Medikation mit SU und Patienten ohne SU verglichen.

Unter Berücksichtigung verschiedener Ein- und Ausschusskriterien erlitten Patienten der Behandlungsgruppe signifikant seltener eine sHT als Patienten der Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis blieb stabil nach der *Cochrane-Mantel-Haenszel(CMH)*-Prozedur und

pPAIRS©. Diese statistischen Analysemethoden wurden zum einen genutzt, um zu ermitteln, ob verschiedene Vorhersagewerte einer sHT die Assoziation zwischen SU-Medikation und *Outcome* beeinflussen können. Weiterhin konnten durch die Analysemethoden Patienten, die sich in relevanten Merkmalen entsprachen, einander zugeordnet werden (Seite 24 folgende und Seite 32 folgende).

Bei Betrachtung jeder Form der HT (symptomatisch oder asymptomatisch) und der Mortalität fiel ebenfalls auf, dass beide in der Behandlungsgruppe mit SU signifikant seltener auftraten.

## **5.1 Die statistischen Analysemethoden der Studie**

### **5.1.1 Das retrospektive Studiendesign**

Ein retrospektives Studiendesign bietet einige Vorteile. Es muss im Rahmen einer retrospektiven Studie nicht lange auf den Eintritt des interessierenden Ereignisses gewartet werden. Dadurch ist es zeitnah möglich, ein Ergebnis zu erhalten. Weiterhin zeichnet sich das retrospektive Studiendesign regelhaft durch ein relativ niedriges Kostenniveau aus.

Den genannten Vorteilen stehen verschiedene gravierende Nachteile des retrospektiven Studiendesigns entgegen. Diese Nachteile betreffen vor allem die Datenqualität. Im Nachhinein ist es in der Regel nur erschwert oder überhaupt nicht möglich, Einfluss auf die Auswahl der Beobachtungseinheiten oder die zu erfassenden Merkmale zu nehmen. Weiterhin ist eine unvollständige oder falsche Dokumentation kritisch zu betrachten und häufig nicht zu beheben. Retrospektive Studien können daher Hinweise auf mögliche Zusammenhänge liefern, sollten idealerweise jedoch durch prospektive Studien ergänzt werden.<sup>95</sup>

Das für die Arbeit gewählte retrospektive Studiendesign hatte in diesem Fall den Vorteil, dass keiner der bei der Datenerhebung Tätigen im Vorfeld Einfluss auf das Therapieregime nehmen konnte. Die Patienten wurden von studienunabhängigen Ärzten betreut. Diese entschieden individuell über die Fortsetzung oder Unterbrechung der SU-Therapie während der Hospitalisierung. Die Behandlung mit SU wurde zu Beginn des Krankenhausaufenthalts ohne Wissen über das klinische *Outcome*



umgestellt oder beibehalten. Weiterhin wurde kein Patient entsprechend der definierten Studienkriterien bei Unterbrechung der SU-Therapie in die Kontrollgruppe aufgenommen. Die 22 Patienten, deren Fortführung der SU-Medikation nicht den Einschlusskriterien entsprach, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Es traten zwar die oben erwähnten Schwierigkeiten mit möglichen Lücken in der Datenerfassung auf, allerdings wurde keiner der Patienten mit einer Verschlechterung der neurologischen Symptomatik nachträglich von einem SU auf Insulin umgestellt. Es konnte so eine Verzerrung der Behandlungsgruppe in Richtung einer besseren Wiederherstellung vermieden werden.

Eine direkte Einschränkung durch das retrospektive Design erfährt diese Studie durch die Tatsache, dass keine einheitlichen Kriterien für die Art der Bildgebung vorlagen. Einige Patienten erhielten ausschließlich eine CT-Untersuchung, andere eine MRT-Untersuchung. Möglicherweise kam es bei einigen Patienten mit asymptomatischer HT nicht zur Darstellung in der CT-Untersuchung, wenngleich diese in einer MRT-Untersuchung gegebenenfalls hätte nachgewiesen werden können. Im Gegensatz dazu stellten sich in der Bildgebung mittels MRT möglicherweise einige asymptomatische HTs als Zufallsbefund dar, die wiederum bei ausschließlicher Bildgebung durch eine CT-Untersuchung unentdeckt geblieben wären. Dieser Sachverhalt ist jedoch vor dem Hintergrund der Bedeutung klinischer Symptome zu betrachten. Bei Patienten mit einer akuten Verschlechterung der klinischen Symptomatik wurde regelhaft eine Bildgebung (CT- oder MRT-Untersuchung) durchgeführt. Es kann somit davon ausgegangen werden, dass eine sHT mit einer sehr geringen Wahrscheinlichkeit unentdeckt blieb. Diese Arbeit beleuchtet als primären Endpunkt das Auftreten einer sHT, sodass der dargestellte Sachverhalt zwar kritisch betrachtet, jedoch auch als gegeben angenommen werden kann. Wie dargestellt kam es in der Behandlungsgruppe mit SU zu keiner sHT.

In einer prospektiven Folgestudie könnten unsere Ergebnisse mit einheitlich definierten Bildgebungen gegebenenfalls reproduziert und spezifiziert werden.

### 5.1.2 Über Grundmerkmale, die *Cochrane-Mantel-Haenszel-Prozedur* und den *matching Algorithmus*

Die vorliegende Studie ist meiner Kenntnis nach die erste, die eine Assoziation zwischen dem Auftreten einer sHT, der Hochregulierung von SUR1 in kleinen Hirngefäßen und der Behandlung mit SU bei Menschen mit ischämischen Schlaganfall zeigt.

Verschiedene Risikofaktoren können das Auftreten einer postischämischen HT begünstigen. In der Behandlungsgruppe mit SU fanden sich signifikant häufiger Patienten männlichen Geschlechts. Im Weiteren präsentierten die Patienten dieser Gruppe signifikant häufiger einen *NIHSS*-Wert von 9 bei Aufnahme. Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten prästationär oder am ersten Behandlungstag signifikant häufiger eine Medikation mit Thrombozytenfunktionshemmern.

Aufgrund der Heterogenität von zerebralen Ischämien und HT ist es im Vorfeld oft notwendig, den zu testenden Sachverhalt oder die zu testende Assoziation in Hinblick auf von außen wirksame Einflussfaktoren zu adjustieren. Eine zu diesem Zweck weit verbreitete Methode ist die *CMH*-Prozedur, welche eine Teststatistik an äußere Umstände anpasst.<sup>96</sup> In der vorliegenden Arbeit ergab sich kein Hinweis darauf, dass der Zusammenhang der SU-Medikation mit einer sHT durch die oben genannten Einflussfaktoren modifiziert wird. Dennoch ist es angesichts der Komplexität des Datensatzes, der eine große Anzahl an Variablen mit potenziell nicht-linearen Zusammenhängen und non-Normalverteilungen enthält, nicht sicher, wie valide diese Adjustierungen sind.

Eine Alternative zu der *post-hoc CMH*-Prozedur ist die Möglichkeit, Gegenstände oder Sachverhalte für einen Vergleich auszuwählen, die vor dem *computing (EDV)* der Teststatistik für wichtige von außen wirksame Einflussfaktoren angeglichen werden. Im Rahmen dieser Analyseverfahren sind keine vergleichbaren Hypothesen erforderlich. Eine Technik, die diese Maßgabe erfüllt, wurde für relativ kleine Abtastungen und zum *matching* einer großen Anzahl von Kontrollen jüngst optimiert.<sup>82,91,96,97</sup> Durch diesen *matching Algorithmus* wurden 107 der Patienten aus dem direkten Vergleich ausgeschlossen. Die Patienten der Behandlungsgruppe präsentieren auch nach Ausschluss der stärker betroffenen Kontrollgruppenpatienten ein signifikant geringeres Auftreten einer sHT. Auch die Mortalität blieb in der SU-Gruppe signifikant niedriger.

Die dargestellten Ergebnisse entsprechen der jüngsten Beobachtung, dass SU-Inhibition zu einer signifikanten Verbesserung von Hirnödem, HT und präklinischem *Outcome* im klinisch relevanten Tierversuch eines Schlaganfalls mit Thrombolyse mit rtPA führt.<sup>80,81</sup>

### 5.1.3 Die Vor- und Nachteile der angewandten statistischen Analysemethoden

Beide analytischen Ansätze haben wichtige Vor- und Nachteile. Durch die Nutzung aller Daten behält die *CMH*-Prozedur statistische *power*, basierend auf der Stichprobengröße. Der *matching Algorithmus* schafft verschiedene Gruppen für die Analyse, die durch ihr Design in Bezug auf die Grundmerkmale gut ausbalanciert sind. Die Reduktion der Stichprobengröße führt jedoch zu einer eingeschränkten statistischen *power*. Dennoch ist das Ziel des *matching Algorithmus* ein Anstieg der Wahrscheinlichkeit für eine valide Schlussfolgerung. Diesem Zweck dient die Reduktion des Ungleichgewichts der Variablen, die in einer Beziehung zu dem betrachteten Ergebnis stehen. Daher kann die *power* einen „wahren“ Unterschied zu identifizieren, während sie durch einen Abfall der Fallzahl vermindert wird, durch eine Ausbalancierung der Stichprobengröße ansteigen. Es wurde versucht, die beiden Ansätze miteinander zu verknüpfen und eine neue Hypothese zu generieren. Dieser Versuch ist vor allem für prospektive Studien mit Stichproben, die ausreichend groß sind, um die Folgen des Ungleichgewichts für Schlüsselvariablen zu minimieren, von wesentlicher Bedeutung.<sup>98</sup> Die Anwendung der *CMH*-Prozedur ermöglicht es, die gesamte Probe zu betrachten und zeigt einen signifikanten Effekt auf sHT und Mortalität im Krankenhaus im Zusammenhang mit der Anwendung von SU. Der Prozess des *matching* reduziert die Störeffekte verschiedener Variablen und erlaubt die Identifikation einer klaren Assoziation zwischen der Medikation mit SU und einem vorteilhaften *Outcome*: Bei SU-Patienten, die möglicherweise schon zu Beginn der Studie einen positiven Effekt aus ihrer Medikation ziehen konnten, war die kontinuierliche Weiterverordnung von SU nach dem ischämischen Schlaganfall mit einem zusätzlichen Benefit durch ein reduziertes Auftreten von sHT und Mortalität im Krankenhaus assoziiert.

## 5.2 Über Diabetiker als Schlaganfallkohorte

Aus der Tatsache heraus, dass eine sHT nach einem ischämischen Schlaganfall zu einem signifikanten Anstieg der Behinderung und der Mortalität führt,<sup>99</sup> ist es dringend erforderlich, weitere Therapiemöglichkeiten zum Schutz des ischämisch geschädigten Hirns vor einer sHT zu identifizieren.

Die Ergebnisse dieser Arbeit sind, entsprechend des Designs, auf Patienten mit einem DM beschränkt. Heute leiden bis zu einem Drittel aller Schlaganfallpatienten unter einem begleitenden DM und diese Patienten präsentieren das schlechteste *Outcome*.<sup>100,101</sup> Im Umkehrschluss ist das Risiko von Patienten mit DM, binnen fünf Jahren einen Schlaganfall zu erleiden, mehr als doppelt so hoch als das Risiko solcher Patienten ohne DM.<sup>102</sup> Pulsinelli et al. stellten in einer prospektiven Studie dar, dass nur 43 Prozent der Patienten mit Schlaganfall und erhöhten Blutzuckerwerten (> 120 mg/dl) im Verlauf fähig waren, ins Arbeitsleben zurückzukehren. Die neurologischen Defizite waren in diesem Kollektiv signifikant höher.<sup>103</sup> Tuomiletho et al. zeigten, dass die Mortalität durch einen Schlaganfall bei Männern mit DM bei 29,6/10 000 je Personenjahr im Vergleich zu 7,4/10 000 je Personenjahr bei Männern ohne DM lag. Die Mortalität durch einen Schlaganfall lag bei Frauen mit DM bei 30,9/10 000 je Personenjahr und ohne DM bei 3,6/10 000 je Personenjahr.<sup>104</sup>

Es wurden 765 Patienten mit einem Schlaganfall *gescreeent*, von denen 262 den Einschlusskriterien entsprachen. Das Kollektiv von 262 Patienten mit ischämischem Schlaganfall und begleitendem DM entspricht ca. einem Drittel der insgesamt betrachteten Kohorte.

Die Konvergenz der Daten gibt Grund zu der Annahme, dass ein erhöhtes Risiko der Patienten mit einem begleitenden DM für eine postischämische HT und die Entwicklung eines Ödems die Hauptfaktoren für dieses beschriebene schlechtere *Outcome* sein könnten.<sup>105,106</sup> Im Tiermodell hat sich gezeigt, dass sowohl ein erhöhtes Risiko für eine postischämische HT als auch für die Entwicklung eines Ödems durch eine Hochregulation der SUR1-regulierten Na<sub>Ca</sub>-ATP-Kanäle, ausgelöst durch eine zerebrale Hypoxie, verursacht werden. Dieser Hochregulation kann durch eine Medikation mit SU entgegengewirkt werden. Daraus ergibt sich eine nachhaltige Bedeutung des verbesserten *Outcomes* in der Subgruppe der Patienten unter Therapie mit SU.

Trotz dieser deutlichen Hinweise auf ein schlechteres *Outcome* bei Diabetikern mit einem ischämischen Schlaganfall sollten Patienten ohne diabetische

Stoffwechselerkrankung nicht außer Acht gelassen werden. Dem folgend muss die Anwendbarkeit der Ergebnisse dieser Arbeit für Patienten mit normoglykämischer Stoffwechsellage bedacht werden. Es stellt sich die Frage, ob eine Therapie mit SU auch bei einem Patientenkollektiv ohne DM zu einer Verbesserung des *Outcomes* führt und so eine tragende Rolle im Bereich der Neuroprotektion spielen könnte. Gegenüber möglichen Vorteilen einer derartigen Behandlung müssen auch unerwünschte Nebenwirkungen der SU wie Hypoglykämien<sup>43</sup> bei nicht diabetischen Patienten abgewogen werden.

Die vorliegende Arbeit könnte somit auf neue Behandlungsstrategien hinweisen, sodass weitere retro- und vor allem prospektive Studien gerechtfertigt sind.

### **5.3 Über Sulfonylharnstoffe – induzierte Hypoglykämien, Dosierungen, Bindungsverhalten und mittlere Plasma-Halbwertszeit**

Wie bereits oben angedeutet, gilt als bedeutendste unerwünschte Wirkung von SU wie Glibenclamid das Risiko einer Hypoglykämie. Das Auftreten dieser Nebenwirkung bei den hier betrachteten Patienten wird zumindest teilweise durch die Tatsache entkräftet, dass ein hoher Anteil der diabetischen, aber auch der nicht-diabetischen Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall eine hyperglykämische Stoffwechsellage aufweist. Wie bereits ausgeführt, gilt eine Hyperglykämie als Risikofaktor für eine HT.<sup>10</sup> Die Insulinliberation aus den pankreatischen  $\beta$ -Zellen scheint möglicherweise über die Senkung des Blutzuckerspiegels dem Risiko einer HT entgegenzuwirken. Auch SU wirken gegebenenfalls durch die Senkung des Blutglukosespiegels direkt protektiv. Die Möglichkeit, dass Patienten mit einem akuten Schlaganfall unter einer unerwünschten Hypoglykämie durch eine SU-Therapie leiden, erscheint deshalb gering. Neben diesem protektiven Effekt durch ihre blutzuckersenkende Wirkung hemmen SU, wie bereits beschrieben, die Hochregulation des SUR1-regulierten  $\text{Na}_{\text{Ca}}\text{-ATP}$ -Kanals. In Anbetracht der derzeitigen Forschungslage wird hier davon ausgegangen, dass diesem Aspekt des Wirkungsspektrums der SU die größere Bedeutung zukommt.

Im Weiteren hat sich im präklinischen Tiermodell eine Verbesserung des *Outcomes* unter einer Niedrigdosistherapie mit SU gezeigt.<sup>45,46</sup> Eine derartige Therapie scheint

nach Simard et al. bei verschiedenen Schlaganfallmodellen (thrombembolische MCAo, permanente beziehungsweise vorübergehende MCAo) einen stark volumenverkleinernden Effekt auf das Schlaganfallareal bei besonders günstigem therapeutischen Fenster (Behandlung 3 und 6 Stunden nach der Ischämie) aufzuweisen. Es stellte sich eine Reduktion des Läsionsvolumens um 53% bei thrombembolischer MCAo, um 51% bei permanenter MCAo und 41% bei vorübergehender MCAo<sup>46</sup> dar. In einer weiteren Studie der Arbeitsgruppe konnte angedeutet werden, dass dieser protektive Effekt der SU-Applikation auch nach 10 Stunden gegeben zu sein scheint. Ratten, die 4,5 und 10 Stunden nach einem akuten ischämischen Ereignis mit Glibenclamid behandelt wurden, präsentierten innerhalb von 24 Stunden eine signifikant reduzierte hemisphärische Zellschwellung von  $14.7 \pm 1.5\%$  zu  $8.1 \pm 1.6\%$  bzw.  $8.8 \pm 1.1\%$ .<sup>81</sup> Dieses günstige therapeutische Fenster scheint aus der Tatsache zu resultieren, dass SUR1-regulierte  $\text{Na}_{\text{Ca-ATP}}$ -Kanäle nicht konstitutiv exprimiert, sondern postischämisch über mehrere Stunden hochreguliert werden.<sup>45</sup> Diese dargestellten Aspekte (Niedrigdosistherapie und günstiges therapeutisches Fenster) geben Anlass, neue therapeutische Möglichkeiten zu evaluieren. Die Wirksamkeit einer derartigen Therapie in niedriger Dosierung, die unter der hypoglykämisch wirksamen Dosis liegt, verstärkt noch einmal die Unwahrscheinlichkeit von Hypoglykämien bei gleichzeitig potentiell großem Benefit. Somit könnten möglicherweise auch Patienten mit normoglykämischer Stoffwechsellage von einer Therapie mit SU profitieren. Weiterhin ist es durch das verlängerte therapeutische Fenster gegebenenfalls möglich, Patienten, die nicht mehr leitlinienentsprechend lysiert werden können, durch die Behandlung mit SU einer Therapiealternative zuzuführen.

Die Bindungsstellen für SU und verwandte Medikamente werden über eine Lipidschicht zugänglich. Für schwache Säuren, wie Tolbutamid, Glibenclamid und Repaglinid ist die nicht-ionisierte Form aktiv.<sup>107</sup> Daraus resultiert, dass die SU-Bindung<sup>108</sup> und die durch SU induzierte Kanalblockade bei saurem pH ansteigen. Ein Anstieg der Potenz bei niedrigem pH wird nicht nur bei  $\text{K}_{\text{ATP}}$ -Kanälen<sup>107</sup>, sondern auch bei SUR1-regulierten  $\text{Na}_{\text{Ca-ATP}}$  beobachtet. In Neuronen aus dem Kern des ischämischen Gehirns verdoppelt sich das Ausmaß von Kanalblockaden durch 50 nM Glibenclamid bei einem pH-Abfall von 7,4 auf 6,8.<sup>45</sup> In Astrozyten aus der inneren ischämischen Zone der gliotischen Kapsel führt ein Abfall des pH-Wertes von 7,4 auf 6,8 zu einem Wechsel des EC50 von 54 auf 6 nM für die Blockade des SUR1. Dieser Effekt des pH-Wertes auf die

offensichtliche Potenz des Medikaments ist ein Kennzeichen dafür, dass der Effekt der SU bei dem für Ischämie oder Verletzungen typischen sauren pH des zerebralen Gewebes verstärkt wird.<sup>109</sup>

Um die Fallzahl in der Behandlungsgruppe hochzuhalten, wurden auch Patienten mit einer eintägigen Unterbrechung der SU-Medikation in die Studie eingeschlossen. Dieses Vorgehen wird nachfolgend begründet. Moderne SU haben eine relativ lange mittlere Plasma-Halbwertszeit. **Tabelle 9** auf Seite 56 stellt die Plasma-Halbwertszeiten gängiger SU-Präparate dar. Die mittlere Plasma-Halbwertszeit der entsprechenden Medikamente verspricht einen noch ausreichenden Wirkspiegel nach 24 Stunden. Man rechnet im Schnitt 4 bis 5 Halbwertszeiten, bis die Elimination eines Medikamentes aus dem Organismus abgeschlossen ist.<sup>43</sup> Aus diesem Grund und auch in Anbetracht des Fehlens einer expliziten Berücksichtigung der Dosierung der SU wurden in dieser Studie relativ wenige Halbwertszeiten veranschlagt.

	MITTLERE PLASMA-HALBWERTSZEIT (h)	FRÜHPHASE DER PLASMA-HALBWERTSZEIT (h)	SPÄTPHASE DER PLASMA-HALBWERTSZEIT (h)	HEUTIGE BEDEUTUNG
Carbutamid	36	6	89	AUSSER HANDEL
Tobutamid	17,5	5,7 (GENETISCH VARIABEL 2,5 – 15,5)	5,7 (GENETISCH VARIABEL 2,5 – 15,5)	1. GENERATION
Gliquidon	3	1,3	24	2. GENERATION
Glipizid	7	4	-	2. GENERATION
Glibenclamid	9	2	20	2. GENERATION
Glimepirid	5 – 8	-	-	3. GENERATION

**Tabelle 9: Übersicht über die Pharmakokinetik einiger SU.**

Alle Werte sind in h = Stunden angegeben. Die Mehrzahl der Substanzen wird in den Geweben festgehalten und langsam freigegeben („tiefe Kompartimente“). Dadurch ergibt sich eine zweite wesentlich längere Halbwertszeit (Spätphase).<sup>43</sup> SU der 1. Generation haben heute eine geringe therapeutische Bedeutung. SU der 2. Generation besitzen eine höhere Wirkpotenz als SU der 1. Generation. SU der 3. Generation können einmalig/ Tag gegeben werden.<sup>109</sup>



In dieser Studie wird davon ausgegangen, dass die Patienten, welche mit SU vorbehandelt waren, unter Berücksichtigung der Pharmakokinetik und -dynamik weiterhin einen Wirkspiegel aufwiesen. Nur ein Patient wurde mit Gliquidon, mit einer mittleren Halbwertszeit von 3 Stunden, behandelt. 28 der 43 Patienten der Behandlungsgruppe nahmen Glibenclamid mit einer mittleren Halbwertszeit von 9 Stunden ein. Werden wie oben dargelegt 4 bis 5 Halbwertszeiten für die Elimination eines Medikamentes veranschlagt, dürften 36 bis 45 Stunden vergehen, bis der Wirkstoff aus dem Blut eliminiert wäre. Im Fall von Glimepirid, mit dem 14 der 43 Patienten therapiert wurden, dürften im Schnitt 24 bis 30 Stunden vergehen. Durch diesen Sachverhalt ist ein Einschluss in die Behandlungsgruppe bei einer Pause von 24 Stunden noch zu rechtfertigen. Zudem unterstand mit 65 % die Mehrzahl der Patienten einer Behandlung mit einem SU mit einer längeren Halbwertszeit unter den gängigen Präparaten.

Im Weiteren wurde oben bereits das günstige therapeutische Fenster von bis zu 10 Stunden beschrieben, das eine Therapieunterbrechung erlauben könnte.

Insgesamt sei an dieser Stelle auch erwähnt, dass die Bestätigung der Haupthypothese, im Gegensatz zu vielen bisher gescheiterten Neuroprotektivstudien, darauf beruhen könnte, dass die Patienten der Behandlungsgruppe bereits vor dem Ereignis Schlaganfall mit SU behandelt worden sind.

#### **5.4 Über ein mögliches Ungleichgewicht der Schwere der Erkrankung in der Behandlungs- und der Kontrollgruppe**

Bei der Betrachtung der Patienten der Behandlungs- und der Kontrollgruppe stellte sich die Frage nach der direkten Vergleichbarkeit. Möglicherweise handelte es sich bei Patienten der Behandlungsgruppe generell um gesündere Patienten, die häufiger in der Lage waren, ihre *per os*-Medikation beizubehalten, und Patienten der Kontrollgruppe mussten aufgrund eines schlechteren Gesundheitszustandes regelhaft von ihrer eigentlichen Medikation mit SU auf andere intravenöse Medikamente umgestellt werden. Als *per os* behandelbar galten neben Patienten ohne Beeinträchtigung des Schluckaktes auch solche, die zum Beispiel bei Dysphagie mit einer Magensonde versorgt und deren Medikamente daher weiterhin oral appliziert wurden.

Bei der Betrachtung der Patienten mit oral applizierbarer Medikation bei erhaltenem Schluckakt und Patienten mit einer nasogastralen Sonde in der Behandlungs- und der Kontrollgruppe wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Bei 72% der Patienten der Kontrollgruppe war eine per os-Aufnahme möglich. Im Vergleich dazu konnten 81% der Patienten der Behandlungsgruppe ihre Medikamente oral zu sich nehmen (**Tabelle 2**, Seite 31). Der Selektionseinfluss, der dadurch bedingt sein könnte, dass nur Patienten mit oral applizierbarer Medikation in der Behandlungsgruppe waren, wird also geschmälert.

Dem Einwand einer beeinträchtigten Vergleichbarkeit der Gruppen steht weiterhin die Tatsache entgegen, dass Patienten mit bekannter SU-Vormedikation und Umstellung auf eine andere Therapie aus der Studie ausgeschlossen und nicht in die Kontrollgruppe eingeschlossen wurden.

Auch bezüglich der Blutzuckerwerte bei Aufnahme unterschieden sich die beiden Studiengruppen nicht signifikant.

## **5.5 Eine Verbesserung des *Outcomes* durch Sulfonylharnstoffe**

Das günstige *Outcome* in der SU-Gruppe könnte durch verschiedene Gründe bedingt sein. Zum einen, dass die initiale Schlaganfallschwere bereits durch die potentiell neuroprotektive Wirkung der SU reduziert wurde, da die Patienten mit SU vorbehandelt waren. Ein Indiz hierfür könnte sein, dass es bei vergleichbarem Risikoprofil aller Patienten zu einem Trend von mehr lakunären Schlaganfällen in der SU-Gruppe kam. Zum Anderen zeigten einige Patienten unter SU-Therapie bei der ersten *NIHSS* Einschätzung bereits niedrigere *NIHSS*-Werte, obwohl in beiden Untersuchungsgruppen vergleichbare Verhältnisse von großen und großen oder mittleren Schlaganfällen nach den Kriterien von Paciaroni et al<sup>99</sup> vorlagen. Diese Protektion könnte der Hemmung der Ischämie-induzierten Hochregulation von SUR1 zuzuschreiben sein. Der protektive Effekt der SU findet sich auch nach Durchführung des *matching* Algorithmus, was nicht nur unsere Ergebnisse bestätigen, sondern auch einen potenziell prologierten SU-Effekt darstellen könnte.

Diese Interpretation steht mit präklinischen Daten aus Mausmodellen vom ischämischen Schlaganfall ohne<sup>45,46,79</sup> und mit<sup>80,81</sup> Thrombolyse mit rtPA im Einklang. In

den entsprechenden Studien konnte gezeigt werden, dass Glibenclamid einen signifikanten Schutz bietet, indem es modellierend auf die Ödembildung, die Hirnschwellung und die Infarktgröße einwirkt. Weiterhin wird die Erhaltung der weißen Substanz verbessert und die neurologischen Funktionen sowie die Mortalität günstig beeinflusst. Diese Interpretation ist mit den Ergebnissen aus weiteren klinischen Studien beziehungsweise Mausmodellen kohärent. Es konnte eine deutlich erhöhte Expression von SUR1 in kleinen Gefäßen (*microvessels*) und Neuronen von Patienten mit Zustand nach einer sHT mit anschließender dekompensativer Kraniotomie beobachtet werden. Dementsprechend konnte tierexperimentell im Rahmen eines Versuchsaufbaus mit malignem zerebralen Ödem eine Hochregulation von SUR1 nachgewiesen werden.<sup>45,79,81</sup>

## **5.6 Konkurrierende Studienergebnisse zur Therapie mit Sulfonylharnstoffen bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall**

Die Analyse einer prospektiven Kohorte von Diabetikern mit akutem ischämischen Schlaganfall ergab keinen signifikanten Effekt der SU bezüglich der Schlaganfallschwere oder des funktionellen *Langzeitoutcomes* im Vergleich mit anderen Antidiabetika. Gleichzeitig erhebt die beschriebene Studie die These, dass Patienten ohne antidiabetische Medikation schwerere Schlaganfälle mit einem schlechteren *Outcome* hätten.<sup>110</sup>

Simard et al. antworteten auf diese Studie von Favilla et al. mit einem Brief, in dem sie auf Mängel der Methodik und am Datensatz, der für diese Arbeit genutzt wurde, hinwiesen. Aus dieser Tatsache heraus mutmaßten sie eine Limitation der Validität der Schlussfolgerungen. So werden in der Studie zwei miteinander in Relation stehende Sachverhalte behandelt: Die „Sicherheitsfrage“ (Verschlechtert eine vorangegangene SU-Therapie die Ausprägung des Schlaganfalls oder das *Outcome*?) und die „Frage nach der Effizienz“ (Hat eine vorangegangene SU-Therapie in Kombination mit einer SU-Therapie während des stationären Aufenthalts einen positiven Einfluss auf das *Outcome*?). Der bedeutende Unterschied im Vergleich der Arbeit von Favilla et al. und anderen Studien zu diesem Sachverhalt besteht darin, dass Favilla et al. Patienten mit prästationärer SU-Therapie und stationärer Fortsetzung mit solchen Patienten mit

prästationärer SU-Therapie ohne Fortsetzung vergleichen.<sup>111</sup> Es wird in der Arbeit nicht klar zwischen diabetischen Schlaganfallpatienten mit und ohne Therapie mit SU wie Glibenclamid getrennt. Die Studie verfügt damit nur über eine eingeschränkte Aussagekraft.

Insgesamt unterstützen die präklinischen und retrospektiven klinischen Studien nachdrücklich den Einsatz von SU im Zusammenhang mit akuten ischämischen Schlaganfällen.<sup>82</sup>

Die Daten geben Grund zu der Annahme, dass Patienten mit einem DM unter einer SU-Therapie, die mit einem akuten ischämischen Schlaganfall vorstellig werden, ihre Medikation nicht unterbrechen sollten, solange keine Kontraindikation vorliegt. Die hier vorgelegte Arbeit führt diese Überlegung fort und regt an, die Medikation nicht nur beizubehalten, sondern bei allen Patienten mit ischämischem Schlaganfall gezielt einzusetzen.

## **5.7 Andere Studien mit verwandtem Forschungsgebiet**

### **5.7.1 *Stroke Hyperglycemia Insulin Network Effort Trial***

Verschiedene Arbeitsgruppen haben bereits eine verwandte Fragestellung beforscht. Bei der *Stroke Hyperglycemia Insulin Network Effort Trial (SHINE-Trial*, Studiennummer: NCT01369069) handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte klinische Studie. Es soll ein möglicher Zusammenhang zwischen einer euglykämischen Stoffwechsellage und einer Thrombolysetherapie beziehungsweise einem verbesserten *Outcome* bei Schlaganfall untersucht werden. Es wird angenommen, dass normoglykämische Blutzuckerwerte möglicherweise das Ansprechen auf rtPA erhöhen könnten. Geeignete Probanden mussten sich innerhalb eines Zeitfensters von 12 Stunden nach Symptombeginn des akuten ischämischen Schlaganfalls befinden, unter einem DM leiden und Blutglukosewerte von mindestens 110 mg/dl bei Erstsichtung präsentieren. Die Studie evaluierte die Sicherheit und Effizienz von gezielter Blutzuckerkontrolle mittels Insulininfusionen mit Zielwerten von 80 bis 130 mg/dl im Gegensatz zu einer Therapie mit subkutanen Insulininjektionen mit

einem Zielwert von kleiner 180 mg/ dl. Die *SHINE*-Studie bietet die Möglichkeit, eine Assoziation zwischen euglykämischer Stoffwechsellage und dem *Outcome* nach thrombolytischer Therapie in einer prospektiven, vergleichenden Studie zu ermitteln.<sup>112</sup>

Die Studie ist bisher noch nicht abgeschlossen, sodass die Veröffentlichung der Ergebnisse noch aussteht.

Der Vorteil im Gegensatz zu der hier vorliegenden Arbeit gründet sich vor allem auf die Tatsache, dass es sich bei der *SHINE*-Studie um ein prospektives Design handelt. Weiterhin wird eine weitaus größere Fallzahl betrachtet. Durch diesen Sachverhalt wird möglicherweise eine größere Reproduzierbarkeit für den Krankenhausalltag gewährleistet. Es deutet sich die Notwendigkeit einer optimalen postischämischen Blutzuckereinstellung an. Wie oben bereits diskutiert wurde wirken SU über zwei verschiedenen Mechanismen protektiv. Der hier im Vordergrund stehende Effekt gründet sich auf eine Hochregulation der SUR1-regulierten  $\text{Na}_{\text{Ca-ATP}}$ -Kanäle. Darüber hinaus wirken SU blutzuckersenkend. Dieser Effekt entspricht dem Ansatz einer optimalen Stoffwechseleinstellung bei postischämischen Patienten.

### **5.7.2 Glyburide Advantage in Malignant Edema and Stroke Pilot**

Im Rahmen der *Glyburide Advantage in Malignant Edema and Stroke Pilot Study (GAMES-Pilot, Studiennummer: NCT01268683)*, wurde eine prospektive, randomisierte, multizentrische, offene Phase IIa-Studie durchgeführt. Sie wurde jüngst auf der *International Stroke Conference* vorgestellt. Es sollte die Wirksamkeit von intravenös injizierbarem Glyburid (Äquivalent zu Glibenclamid in den Vereinigten Staaten von Amerika) im Gegensatz zu einem Placebo bei Patienten mit einem schweren ischämischen Schlaganfall im anterioren Strömungsgebiet mit dem nachhaltigen Risiko der Ausbildung eines malignen Ödems betrachtet werden.

Die Studienpopulation umfasste 10 Patienten mit der klinischen Diagnose einer akuten schweren Durchblutungsstörung im anterioren Stromgebiet. Der mittlere *NIHSS*-Wert lag bei  $19 \pm 8$ . Die Läsionsgröße lag bei allen Patienten zwischen 82 und  $210 \text{ cm}^3$ . Im Gegensatz zur vorliegenden Dissertationsschrift war das Vorhandensein eines DM nicht erforderlich.

Im Rahmen der Ergebnisse der Pilotstudie ergab sich eine Mortalität von 10%: Einer von 10 Patienten verstarb. Die Inzidenz eines malignen Hirnödems belief sich auf 20%. In einem vergleichbaren Kollektiv war es im Gegensatz dazu mit einer Wahrscheinlichkeit von 88% zur Inzidenz eines malignen Hirnödems gekommen. Nur 20% der Patienten unter intravenöser Therapie mit einem SU benötigten eine Osmotherapie, eine Intubation oder dekompressive Kraniotomie. Bei 90% der Patienten lag ein *mRS score* von  $\leq 4$  vor. Nach 12 Monaten beziehungsweise 90 Tagen präsentierten Patienten vergleichbarer Kollektive *mRS scores* von 24% beziehungsweise 29%. In anderen Studien lag die Rate für parenchymale Hämatome weiterhin bei 30%, in dem *GAMES Pilot* traten hingegen keine derartigen HTs auf.<sup>113</sup>

Im April 2013 begann im Anschluss an die Pilot-Studie die prospektive multizentrische *GAMES Trial*, welche die Sicherheit und Effektivität von intravenösen SU im Rahmen der akuten Schlaganfalltherapie prüfen wird (Clinical Trial Number: NCT01794182). Der Zeitraum vom Auftreten der Symptome und dem Beginn der medikamentösen Therapie muss hier weniger als 10 Stunden betragen. In die Studie werden Patienten mit und ohne Behandlung in Form einer intravenösen Thrombolyse eingeschlossen.

Im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit handelt es sich bei der *GAMES Trial* um eine prospektive Studie, die ein umfassendes Patientenkollektiv mit und ohne DM betrachtet. Die aktuelle Studienlage erhärtet die Hypothese, dass man eine SU-Therapie bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall somit wie oben bereits erwähnt fortführen sollte, sofern keine Kontraindikationen vorliegen. Mit der *GAMES Trial* wurde also die erste randomisierte prospektive Studie begonnen, die auf das hier noch retrospektiv beforschte Themengebiet aufbaut.

## **5.8 Sulfonylharnstoffe – verschiedene neurologische Erkrankungen mit einer Hochregulation des durch Sulfonylurea-Rezeptor 1 regulierten $\text{Na}_{\text{Ca}}\text{-ATP}$ -Kanals**

Verschiedene Studien haben menschliches Gewebe bezüglich der Expression von SUR1 im Kontext mit Verletzung untersucht. Prämatüre Kinder, die postpartal verstarben, präsentierten regelhaft eine Blutung der germinalen Matrix. In der germinalen Matrix dieser Kinder wurde eine regional spezifische Hochregulation von

SUR1-Protein, mRNA und den entsprechenden SUR1-regulierten  $\text{Na}_{\text{Ca-ATP}}$ -Kanälen nachgewiesen. Die Hochregulation war vor allem in Progenitorzellen prominent, trat jedoch auch im venösen Blutgefäßsystem von Kindern mit Blutung der germinalen Matrix auf.<sup>114</sup>

Tosun et al. veröffentlichten jüngst einen Artikel über ein Modell der hämorrhagischen Enzephalopathie bei Frühgeborenen in einem Tiermodell mit Welpen. Es stellte sich dar, dass Welpen nach einer intrauterinen Ischämie signifikant seltener und weniger schwere Hämorrhagien erlitten, wenn sie mit SU behandelt wurden.<sup>115</sup>

Weiterhin scheint der SUR1 auch bei der Pathogenese inflammatorischer Prozesse von funktioneller Bedeutung zu sein. Vorangegangene Studien konnten seine Rolle nach Subarachnoidalblutungen oder im Rahmen eines milden Schädelhirntraumas identifizieren. Bei der Analyse der Promotorregion des *ATP-binding cassette transporter sub-family C member 8* (*Abcc8*)-Gens, welches für SUR1 kodiert, zeigte sich, dass das 5'-Ende mindestens zwei Bindungsstellen für den Nuklearfaktor  $\kappa\text{B}$  (NF $\kappa\text{B}$ ) enthält. Diese Entdeckung deutet darauf hin, dass SUR1 im Zusammenhang mit inflammatorischen Prozessen vermehrt exprimiert wird. Obwohl in der beschriebenen Arbeit nicht direkt nachgewiesen, wird von der Arbeitsgruppe vermutet, dass es auch im Rahmen der Subarachnoidalblutung oder des milden Schädelhirntraumas zu einer Hochregulation der SUR1-regulierten  $\text{Na}_{\text{Ca-ATP}}$ -Kanäle und darüber hinaus zu den entzündlichen Prozessen kommen könnte. Ein Kennzeichen für eine inflammatorische Antwort des Kortex sind ein vasogenetisches Ödem durch alterierende Schrankenpermeabilität sowie Zellverlust durch Apoptose.<sup>78</sup>

Weitere Studien könnten einen möglichen Benefit einer SU-Therapie bei prämaternen Kindern oder Patienten mit inflammatorischen Prozessen ermitteln. Möglicherweise könnte der Einsatz von SU neben der Behandlung akuter ischämischer Schlaganfälle auch auf weitere zerebrale Geschehen mit der Hochregulation von SUR1-Protein und mRNA und möglicherweise auch einer Hochregulation der SUR1-regulierten  $\text{Na}_{\text{Ca-ATP}}$ -Kanäle ausgeweitet werden. Weitere Arbeiten zu diesem Themenkomplex sind dringend notwendig.

## 5.9 Der Ausblick

Die vorliegende Studie hat mehrere Limitationen. Vorrangig ist das retrospektive Design zu nennen, welches die Datensammlung im Detail eingeschränkt hat. Vor allem die Identifikation der sHT wurde retrospektiv ermittelt, wobei der zuständige Neurologe bezüglich des Behandlungsstatus und der Gruppenzugehörigkeit geblindet war.

Darüber hinaus wäre es wegen der kleinen Fallzahl sinnvoll, die Studie in einer größeren Kohorte zu wiederholen und auch andere Zentren mit einzuschließen. Hier würden ein prospektives Studiendesign mit fixen Zeitpunkten für Bildgebungen und die klinische Einschätzung der Schlaganfallschwere von Vorteil sein. Zudem könnten die Grundmerkmale besser balanciert sein. Weiterhin würde eine größere Kohorte die Möglichkeit bieten, die *Odds Ratio* für sHT zu berechnen. Es war uns in der vorliegenden Arbeit nicht möglich, diese adäquat zu berechnen, da kein Patient mit einer sHT in der Behandlungsgruppe mit SU identifiziert werden konnte.

Letztendlich betreffen die Ergebnisse nicht alle Patienten mit akutem Schlaganfall, da alle Patienten dieser Studie zusätzlich unter einem DM litten. Diese Tatsache wird dadurch etwas gemildert, dass wir zeigen konnten, dass der Effekt der SU unabhängig vom Blutglukosespiegel ist.

Es sollte das Ziel künftiger Studien sein, zu prüfen, ob eine Therapie mit SU nach ischämischem Schlaganfall den in dieser Arbeit dargestellten positiven Effekt bestätigen kann. Es bleibt weiterhin zu prüfen, ob eine Behandlung mit SU nach einem ischämischen Schlaganfall bei Nicht-Diabetikern eine *Outcomeverbesserung* bewirkt und ob die hier beobachteten kurzfristigen positiven Effekte auch bei einer längerfristigen Verlaufsbeobachtung reproduzierbar sind.



## 6 Zusammenfassung

Eine HT, insbesondere eine sHT, ist eine gefürchtete Komplikation des ischämischen Schlaganfalls. Behinderung und Tod ereignen sich häufiger bei Patienten mit einer HT. Die Suche nach Wegen der Protektion des ischämischen Hirns vor allem vor einer sHT scheint nützlich, um das *Outcome* bei Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall zu verbessern.

SU scheinen über ihre Wirkung am SUR1 signifikant die Inzidenz eines postischämischen Ödems oder einer HT zu reduzieren. Bei Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall und begleitendem DM ist die SU-Therapie aus der DM-Medikation mit einem besseren *Outcome* assoziiert.

Es wurde eine geblindete retrospektive Studie von Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall und begleitendem DM durchgeführt. Patienten wurden in die Behandlungsgruppe eingeschlossen, wenn sie unter einer antidiabetischen SU-Medikation vor dem Schlaganfall standen, die während des stationären Aufenthaltes fortgesetzt wurde. In die Kontrollgruppe wurden Patienten mit DM eingeschlossen, die nicht unter einer SU-Medikation standen und bei denen auch während des stationären Aufenthaltes keine solche begonnen wurde.

Es wurden 220 Patienten eingeschlossen. Patienten, die mit SU behandelt wurden, gehörten signifikant häufiger dem männlichen Geschlecht an, die Schlaganfallsschwere bei Aufnahme war signifikant geringer und sie wurden vor Aufnahme bzw. am ersten stationären Tag signifikant seltener mit Thrombozytenfunktionshemmern behandelt. Eine sHT ereignete sich bei 20 Patienten. 18 Patienten verstarben. Alle Patienten mit einer sHT beziehungsweise Patienten, die im Krankenhaus verstarben, gehörten der Kontrollgruppe an. Patienten der Behandlungsgruppe, die unter einer SU-Medikation standen, überlebten signifikant häufiger den Krankenhausaufenthalt und erlitten signifikant seltener eine HT (symptomatisch oder asymptomatisch). Sie präsentierten ein signifikant besseres funktionelles *Outcome* bei Entlassung.

Es wurde eine separate *CMH*-Analyse durchgeführt, um einen potenziellen Effekt durch verschiedene Risikofaktoren zu identifizieren. Es ergab sich kein Hinweis darauf, dass die Assoziation einer SU-Therapie mit dem Auftreten einer sHT oder der Sterblichkeit durch die erwähnten Risikofaktoren beeinflusst wurde.

Zudem erfolgte eine Reevaluation der Ergebnisse nach dem *euklidischen matching Algorithmus*. Hierdurch konnten Ungleichgewichte der Patientenmerkmale

berücksichtigt und ausgeglichen werden. Es wurden dabei 70 der 177 Kontrollgruppenpatienten identifiziert, deren Grundvariablen zu denen der Behandlungsgruppenpatienten passten. Der Vergleich der angeglichenen Kontrollsubgruppe mit der Behandlungsgruppe ergab, dass das Auftreten einer sHT in der Behandlungsgruppe weiterhin signifikant niedriger blieb und dass es eine deutliche, wenn auch nicht-signifikante, Tendenz in der Reduktion der Mortalität gab.

Es wurde eine Assoziation zwischen dem Auftreten einer sHT, der Hochregulation von SUR1 in kleinen Gefäßen und einer Behandlung mit SU bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall betrachtet. Unsere Ergebnisse beschränken sich auf Patienten mit DM. Das Zusammenspiel der Daten lässt annehmen, dass eine sHT einen Hauptfaktor für das schlechtere Langzeitergebnis der diabetischen Patienten darstellt. Zu den unerwünschten Wirkungen von SU wird eine Hypoglykämie gezählt. Die Mehrzahl der Schlaganfallpatienten präsentiert jedoch eine Hyperglykämie, sodass die Wahrscheinlichkeit, dass Schlaganfallpatienten diese Nebenwirkung erleiden, nicht im Vordergrund steht. Weiterhin stellten präklinische Modelle einen hohen Benefit bei Niedrigdosistherapien dar. Präklinische Daten weisen außerdem darauf hin, dass SU möglicherweise allgemein und auch nach einer Behandlung mit rtPA das Risiko einer sHT vermindern.

In der Behandlungsgruppe mit SU wurde ein Trend zu lakunären Schlaganfällen im Gegensatz zu anderen Ätiologien beobachtet. Obwohl es möglich erscheint, dass die Protektion durch SU die Ätiologie des Schlaganfalls in diese Richtung verschiebt, ist es ebenso möglich, dass ein vorangehender Gebrauch von SU die initiale Schlaganfallschwere bei gegebener Ätiologie vermindert. Weiterhin scheint möglich, dass eine kontinuierliche Medikation mit SU nach einem Schlaganfall einen direkt protektiven Effekt über die Inhibition einer Ischämie-induzierten Hochregulation von SUR1 hat. Die Interpretation bestätigt die Daten aus präklinischen Modellen mit und ohne rtPA, in denen Glibenclamid mit einem signifikanten Schutz vor Ödembildung, Hirnschwellung, HT, Läsionsgröße, Erhaltung der weißen Substanz, neurologischem Funktionserhalt und Mortalität assoziiert wurde. Eine Therapie mit SU sollte somit bei diabetischen Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall, bei Abwesenheit von Kontraindikationen, dringend fortgesetzt und nicht gestoppt werden.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics—2009 update. *Circulation*. 2009;119(3):480–486.
2. Kolominsky-Rabas P, Heuschmann P. Inzidenz, Ätiologie und Langzeitprognose des Schlaganfalls Incidence, Etiology and Long-Term Prognosis of Stroke. *Fortschritte der Neurologie - Psychiatrie*. 2002;70(12):657–662.
3. Moskowitz MA, Lo EH, Iadecola C. The Science of Stroke: Mechanisms in Search of Treatments. *Neuron*. 2010;67(2):181–198.
4. California Acute Stroke Pilot Registry (CASPR) Investigators. Prioritizing interventions to improve rates of thrombolysis for ischemic stroke. *Neurology*. 2005;64(4):654–659.
5. Hacke W, Schwab S, Horn M, et al. “Malignant” middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Archives of Neurology*. 1996;53(4):309.
6. Larrue V, von Kummer R, Müller A, et al. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke*. 2001;32(2):438–441.
7. Larrue V, von Kummer R, del Zoppo G, et al. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke: potential contributing factors in the European Cooperative Acute Stroke Study. *Stroke*. 1997;28(5):957–960.
8. Pfeilschifter W, Spitzer D, Czech-Zechmeister B, et al. Increased Risk of Hemorrhagic Transformation in Ischemic Stroke Occurring During Warfarin Anticoagulation: An Experimental Study in Mice. *Stroke*. 2011;42(4):1116–1121.

9. Kase CS, Furlan AJ, Wechsler LR, et al. Cerebral Hemorrhage After Intra-Arterial Thrombolysis for Ischemic Stroke The PROACT II Trial. *Neurology*. 2001;57(9):1603–1610.
10. Bruno A, Levine SR, Frankel MR, et al. Admission Glucose Level and Clinical Outcomes in the NINDS Rt-PA Stroke Trial. *Neurology*. 2002;59(5):669–674.
11. Lindley R, Wardlaw J, Sandercock P, et al. Frequency and risk factors for spontaneous hemorrhagic transformation of cerebral infarction. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2004;13(6):235–246.
12. Kerényi L, Kardos L, Szasz J, et al. Factors influencing hemorrhagic transformation in ischemic stroke: a clinicopathological comparison. *European journal of neurology*. 2006;13(11):1251–1255.
13. Toni D, Fiorelli M, Bastianello S, et al. Hemorrhagic transformation of brain infarct. *Neurology*. 1996;46(2):341–345.
14. Hornig CR, Dorndorf W, Agnoli AL. Hemorrhagic cerebral infarction--a prospective study. *Stroke*. 1986;17(2):179–185.
15. Alexandrov AV, Black SE, Ehrlich LE, et al. Predictors of Hemorrhagic Transformation Occurring Spontaneously and on Anticoagulants in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 1997;28(6):1198–1202.
16. Okada Y, Yamaguchi T, Minematsu K, et al. Hemorrhagic transformation in cerebral embolism. *Stroke*. 1989;20(5):598–603.
17. Terruso V, D'Amelio M, Di Benedetto N, et al. Frequency and Determinants for Hemorrhagic Transformation of Cerebral Infarction. *Neuroepidemiology*. 2009;33(3):261–265.

18. Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, et al. Early Hemorrhagic Transformation of Brain Infarction: Rate, Predictive Factors, and Influence on Clinical Outcome: Results of a Prospective Multicenter Study. *Stroke*. 2008;39(8):2249–2256.
19. Bryan RN, Levy LM, Whitlow WD, et al. Diagnosis of acute cerebral infarction: comparison of CT and MR imaging. *AJNR American Journal of Neuroradiology*. 1991;12(4):611–620.
20. Wang X, Lo EH. Triggers and Mediators of Hemorrhagic Transformation in Cerebral Ischemia. *Molecular Neurobiology*. 2003;28(3):229–244.
21. Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R, et al. Hemorrhagic Transformation Within 36 Hours of a Cerebral Infarct : Relationships With Early Clinical Deterioration and 3-Month Outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) Cohort. *Stroke*. 1999;30(11):2280–2284.
22. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *The Lancet*. 2004;363(9411):768–774.
23. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *The Lancet*. 1998;352(9136):1245–1251.
24. Marler J for the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(24):1581–1587.
25. Khatri P, Wechsler LR, Broderick JP. Intracranial hemorrhage associated with revascularization therapies. *Stroke*. 2007;38(2):431–440.
26. Lee VH, Connors JJ, Prabhakaran S. Intravenous Thrombolysis in a Stroke Patient Taking Dabigatran. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2012;21(8):916.e11–916.e12.

27. Dharmasaroja PA, Muengtaweepongsa S, Pattaraarchachai J, et al. Intracerebral hemorrhage following intravenous thrombolysis in Thai patients with acute ischemic stroke. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2012;19(6):799–803.
28. Rodríguez-Yáñez M, Castellanos M, Blanco M, et al. Micro- and macroalbuminuria predict hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Neurology*. 2006;67(7):1172–1177.
29. Toyoda K, Ida M, Fukuda K. Fluid-attenuated inversion recovery intraarterial signal: an early sign of hyperacute cerebral ischemia. *American journal of neuroradiology*. 2001;22(6):1021–1029.
30. Horowitz SH, Zito JL, Donnarumma R, et al. Clinical-radiographic correlations within the first five hours of cerebral infarction. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1992;86(2):207–214.
31. Kiers L, Davis SM, Larkins R, et al. Stroke topography and outcome in relation to hyperglycaemia and diabetes. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1992;55(4):263–270.
32. Woo J, Lam CWK, Kay R, et al. The Influence of Hyperglycemia and Diabetes Mellitus on Immediate and 3-Month Morbidity and Mortality After Acute Stroke. *Archives of Neurology*. 1990;47(11):1174–1177.
33. Gray CS, French JM, Bates D, et al. Increasing age, diabetes mellitus and recovery from stroke. *Postgraduate medical journal*. 1989;65(768):720–724.
34. Tracey F, Stout R. Hyperglycemia in the acute phase of stroke and stress response. *Stroke*. 1994;25(2):524–525.
35. Chan O. Insulin Alone Increases Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Activity, and Diabetes Lowers Peak Stress Responses. *Endocrinology*. 2004;146(3):1382–1390.

36. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *New England Journal of Medicine*. 1995;332(20):1351–1362.
37. Weir CJ, Murray GD, Dyker AG, et al. Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long term follow up study. *British medical Journal*. 1997;314(7090):1303.
38. Dietrich W, Alonso O, Busto R. Moderate hyperglycemia worsens acute blood-brain barrier injury after forebrain ischemia in rats. *Stroke*. 1993;24(1):111 –116.
39. Folbergrová J, Memezawa H, Smith ML, et al. Focal and perifocal changes in tissue energy state during middle cerebral artery occlusion in normo- and hyperglycemic rats. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 1992;12(1):25–33.
40. Widmer H, Abiko H, Faden AI, et al. Effects of hyperglycemia on the time course of changes in energy metabolism and pH during global cerebral ischemia and reperfusion in rats: correlation of <sup>1</sup>H and <sup>31</sup>P NMR spectroscopy with fatty acid and excitatory amino acid levels. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 1992;12(3):456–468.
41. Pandolfi A, Giaccari A, Cilli C, et al. Acute hyperglycemia and acute hyperinsulinemia decrease plasma fibrinolytic activity and increase plasminogen activator inhibitor type 1 in the rat. *Acta Diabetologica*. 2001;38(2):71–76.
42. Seino S, Takahashi H, Takahashi T, et al. Treating diabetes today: a matter of selectivity of sulphonylureas. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2012;14(s1):9–13.
43. Aktories K, Förstermann U, Hofmann FB, et al. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: Begründet von W. Forth, D. Henschler, W. Rummel*. 10th ed. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2009.

44. Simard JM, Kent TA, Chen M, et al. Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications. *Lancet Neurology*. 2007;6(3):258–268.
45. Simard JM, Chen M, Tarasov KV, et al. Newly expressed SUR1-regulated NCCa-ATP channel mediates cerebral edema after ischemic stroke. *Nature Medicine*. 2006;12(4):433–440.
46. Simard JM, Yurovsky V, Tsybalyuk N, et al. Protective Effect of Delayed Treatment With Low-Dose Glibenclamide in Three Models of Ischemic Stroke \* Supplemental Methods. *Stroke*. 2008;40(2):604–609.
47. Aguilar-Bryan L, Bryan J. Molecular biology of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *Endocrine Reviews*. 1999;20(2):101–135.
48. Bryan J, Muñoz A, Zhang X, et al. ABCC8 and ABCC9: ABC transporters that regulate K<sup>+</sup> channels. *Pflügers Archiv*. 2007;453(5):703–718.
49. Chen M, Dong Y, Simard JM. Functional coupling between sulfonylurea receptor type 1 and a nonselective cation channel in reactive astrocytes from adult rat brain. *The Journal of neuroscience*. 2003;23(24):8568.
50. Yamada K, Inagaki N. Neuroprotection by KATP channels. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2005;38(6):945–949.
51. Ballanyi K. Protective role of neuronal KATP channels in brain hypoxia. *Journal of Experimental Biology*. 2004;207(18):3201–3212.
52. Takano K, Latour LL, Formato JE, et al. The role of spreading depression in focal ischemia evaluated by diffusion mapping. *Annals of Neurology*. 1996;39(3):308–318.



53. Shin HK, Dunn AK, Jones PB, et al. Vasoconstrictive neurovascular coupling during focal ischemic depolarizations. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2005;26(8):1018–1030.
54. Back T, Ginsberg MD, Dietrich WD, et al. Induction of spreading depression in the ischemic hemisphere following experimental middle cerebral artery occlusion: effect on infarct morphology. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 1996;16(2):202–213.
55. Busch E, Gyngell ML, Eis M, et al. Potassium-induced cortical spreading depressions during focal cerebral ischemia in rats: contribution to lesion growth assessed by diffusion-weighted NMR and biochemical imaging. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 1996;16(6):1090–1099.
56. Hossmann KA. Perinfarct depolarizations. *Cerebrovascular and Brain Metabolism Reviews*. 1996;8(3):195–208.
57. Leao AAP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *Journal of Neurophysiology*. 1944;7:359–390.
58. Nedergaard M, Hansen AJ. Characterization of Cortical Depolarizations Evoked in Focal Cerebral Ischemia. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 1993;13(4):568–574.
59. Nilsson P, Hillered L, Olsson Y, et al. Regional Changes in Interstitial K<sup>+</sup> and Ca<sup>2+</sup> Levels Following Cortical Compression Contusion Trauma in Rats. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 1993;13(2):183–192.
60. Strong AJ, Harland SP, Meldrum BS, et al. The use of in vivo fluorescence image sequences to indicate the occurrence and propagation of transient focal depolarizations in cerebral ischemia. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 1996;16(3):367–377.

61. Nedergaard M, Hansen AJ. Spreading depression is not associated with neuronal injury in the normal brain. *Brain Research*. 1988;449(1–2):395–398.
62. Gill R, Andiné P, Hillered L, et al. The effect of MK-801 on cortical spreading depression in the penumbral zone following focal ischaemia in the rat. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 1992;12(3):371–379.
63. Maiese K. The dynamics of cellular injury: transformation into neuronal and vascular protection. *Histology and Histopathology*. 2001;16(2):633–644.
64. Ropper AH, Brown RH. *Adams and Victor's Principles of Neurology*. 8th ed. McGraw-Hill Professional; 2005.
65. O'Collins VE, Macleod MR, Donnan GA, et al. 1,026 experimental treatments in acute stroke. *Annals of Neurology*. 2006;59(3):467–477.
66. Misgeld U, Frotscher M. Dependence of the viability of neurons in hippocampal slices on oxygen supply. *Brain Research Bulletin*. 1982;8(1):95–100.
67. Hansen AJ. Effect of anoxia on ion distribution in the brain. *Physiological Reviews*. 1985;65(1):101–148.
68. Haddad GG, Jiang C. O<sub>2</sub> deprivation in the central nervous system: on mechanisms of neuronal response, differential sensitivity and injury. *Progress in Neurobiology*. 1993;40(3):277–318.
69. Hochachka P. Defense strategies against hypoxia and hypothermia. *Science*. 1986;231(4735):234–241.
70. Simard JM, Tsybalyuk O, Ivanov A, et al. Endothelial sulfonylurea receptor 1–regulated NCCa-ATP channels mediate progressive hemorrhagic necrosis following spinal cord injury. *Journal of Clinical Investigation*. 2007;117(8):2105–2113.

71. Kunte H, Busch MA, Trostorf K, et al. Hemorrhagic transformation of ischemic stroke in diabetics on sulfonylureas. *Annals of Neurology*. 2012;72(5):799–806.
72. Mills JC, Stone NL, Erhardt J, et al. Apoptotic membrane blebbing is regulated by myosin light chain phosphorylation. *The Journal of Cell Biology*. 1998;140(3):627–636.
73. Fishkind DJ, Cao L, Wang YL. Microinjection of the catalytic fragment of myosin light chain kinase into dividing cells: effects on mitosis and cytokinesis. *The Journal of Cell Biology*. 1991;114(5):967–975.
74. Burton K, Taylor DL. Traction forces of cytokinesis measured with optically modified elastic substrata. *Nature*. 1997;385(6615):450–454.
75. Trinkaus JP. Surface activity and locomotion of *Fundulus* deep cells during blastula and gastrula stages. *Developmental Biology*. 1973;30(1):68–103.
76. Friedl P, Wolf K. Tumour-cell invasion and migration: diversity and escape mechanisms. *Nature Reviews Cancer*. 2003;3(5):362–374.
77. Simard J, Woo S, Bhatta S, et al. Drugs acting on SUR1 to treat CNS ischemia and trauma. *Current Opinion in Pharmacology*. 2008;8(1):42–49.
78. Simard JM, Geng Z, Woo SK, et al. Glibenclamide reduces inflammation, vasogenic edema, and caspase-3 activation after subarachnoid hemorrhage. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2008;29(2):317–330.
79. Simard JM, Tsybalyuk N, Tsybalyuk O, et al. Glibenclamide Is Superior to Decompressive Craniectomy in a Rat Model of Malignant Stroke \* Online-Only Data Supplement (Methods). *Stroke*. 2010;41(3):531–537.
80. Simard JM, Geng Z, Silver FL, et al. Does inhibiting Sur1 complement rt-PA in cerebral ischemia? *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2012;1268(1):95–107.

81. Simard JM, Woo SK, Tsybalyuk N, et al. Glibenclamide—10-h Treatment Window in a Clinically Relevant Model of Stroke. *Translational Stroke Research*. 2012;3(2):286–295.
82. Kunte H, Schmidt S, Eliasziw M, et al. Sulfonylureas Improve Outcome in Patients With Type 2 Diabetes and Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2007;38(9):2526–2530.
83. Adams Jr HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35–41.
84. Tatu L, Moulin T, Bogousslavsky J, et al. Arterial territories of human brain: brainstem and cerebellum. *Neurology*. 1996;47(5):1125–1135.
85. Tatu L, Moulin T, Bogousslavsky J, et al. Arterial territories of the human brain. *Neurology*. 1998;50(6):1699–1708.
86. Pessin MS, Teal PA, Caplan LR. Hemorrhagic infarction: guilt by association? *AJNR American Journal of Neuroradiology*. 1991;12(6):1123–1126.
87. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 1995;274(13):1017–1025.
88. Enders CK. Analyzing longitudinal data with missing values. *Rehabilitation Psychology*. 2011;56(4):267–288.
89. Schumacher M, Schulgen-Kristiansen G. *Methodik klinischer Studien: Methodische Grundlagen der Planung, Durchführung und Auswertung*. 3., überarbeitete Auflage, Springer Berlin Heidelberg; 2008.

90. Harms V. *Biomathematik, Statistik und Dokumentation: Eine leichtverständliche Einführung. Nach den Gegenstandskatalogen für den 1. und 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung. 7., überarb. A. Harms Volker; 1998.*
91. Mandava P, Kalkonde YV, Rochat RH, et al. 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*. 2010;41(4):765–770.
92. Hill T, Lewicki P. *Statistics: Methods and Applications : a Comprehensive Reference for Science, Industry, and Data Mining*. StatSoft, Inc.; 2006.
93. Baker SP, O'Neill B, Haddon W Jr, et al. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *Journal of Trauma*. 1974;14(3):187–196.
94. Cheung CM, Tsoi TH, Hon SF, et al. Using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) to predict the mortality and outcome of patients with intracerebral haemorrhage. *Hong Kong Medicine Journal*. 2008;14(5):367–370.
95. Weiß C. *Basiswissen Medizinische Statistik. 5., überarbeitete Auflage* Springer Berlin Heidelberg; 2010.
96. Rimm AA, Hartz AJ, Kalbfleisch JH , et al. Basic Biostatistics in Medicine and Epidemiology. *Annals of Internal Medicine*. 1981;94(2):284–284.
97. Mandava P, Dalmeida W, Anderson J, et al. A Pilot Trial of Low-Dose Intravenous Abciximab and Unfractionated Heparin for Acute Ischemic Stroke: Translating GP IIb/IIIa Receptor Inhibition to Clinical Practice. *Translational Stroke Research*. 2010;1(3):170–177.
98. Mandava P, Krumpelman CS, Murthy SB, Kent TA. Translational Stroke Research. In: Springer Series in Translational Stroke Research. Springer US; 2012:833–861.

99. Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, et al. Early Hemorrhagic Transformation of Brain Infarction: Rate, Predictive Factors, and Influence on Clinical Outcome: Results of a Prospective Multicenter Study. *Stroke*. 2008;39(8):2249–2256.
100. Callahan A, Amarenco P, Goldstein LB, et al. Risk of stroke and cardiovascular events after ischemic stroke or transient ischemic attack in patients with type 2 diabetes or metabolic syndrome: secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Archives of Neurology*. 2011;68(10):1245–1251.
101. Ergul A, Kelly-Cobbs A, Abdalla M, et al. Cerebrovascular complications of diabetes: focus on stroke. *Endocrine, Metabolic and Immune Disorders - Drug Targets*. 2012;12(2):148–158.
102. Jeerakathil T, Johnson JA, Simpson SH, et al. Short-term risk for stroke is doubled in persons with newly treated type 2 diabetes compared with persons without diabetes: a population-based cohort study. *Stroke*. 2007;38(6):1739–1743.
103. Pulsinelli WA, Levy DE, Sigsbee B, et al. Increased damage after ischemic stroke in patients with hyperglycemia with or without established diabetes mellitus. *The American Journal of Medicine*. 1983;74(4):540–544.
104. Tuomilehto J, Rastenyte D, Jousilahti P, et al. Diabetes Mellitus as a Risk Factor for Death From Stroke Prospective Study of the Middle-aged Finnish Population. *Stroke*. 1996;27(2):210–215.
105. Martini SR, Kent TA. Hyperglycemia in acute ischemic stroke: a vascular perspective. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2006;27(3):435–451.
106. Elgebaly MM, Ogbi S, Li W, et al. Neurovascular Injury in Acute Hyperglycemia and Diabetes: a Comparative Analysis in Experimental Stroke. *Translational Stroke Research*. 2011;2(3):391–398.

107. Findlay I. Effects of pH upon the inhibition by sulphonylurea drugs of ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels in cardiac muscle. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1992;262(1):71 –79.
108. Nelson DA, Bryan J, Wechsler S, et al. The High-Affinity Sulfonylurea Receptor:□ Distribution, Glycosylation, Purification, and Immunoprecipitation of Two Forms from Endocrine and Neuroendocrine Cell Lines†. *Biochemistry*. 1996;35(47):14793–14799.
109. Nedergaard M, Kraig RP, Tanabe J, et al. Dynamics of interstitial and intracellular pH in evolving brain infarct. *American Journal of Physiology*. 1991;260(3 Pt 2):R581–R588.
110. Favilla CG, Mullen MT, Ali M, et al. On behalf of the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA) Collaboration. Sulfonylurea Use Before Stroke Does Not Influence Outcome. *Stroke*. 2011;42(3):710–715.
111. Simard JM, Kent TA, Kunte H. Letter by Simard et al. Regarding Article, “Sulfonylurea Use Before Stroke Does Not Influence Outcome.” *Stroke*. 2011;42(7):e409–e409.
112. Southerland AM, Johnston KC. Considering hyperglycemia and thrombolysis in the Stroke Hyperglycemia Insulin Network Effort (SHINE) trial. *Annals of New York Academy of Science*. 2012;1268:72–78.
113. Sheth K, Elm J, Stern B, et al. Glyburide Advantage in Malignant Edema and Stroke Pilot Clinical Study - MPR. *www.empr.com*. Available at: <http://clinical-trials.empr.com/l/95872/Glyburide-Advantage-in-Malignant-Edema-and-Stroke-Pilot>. Accessed June 7, 2013.
114. Simard JM, Castellani RJ, Ivanova S, et al. Sulfonylurea receptor 1 in the germinal matrix of premature infants. *Pediatric research*. 2008;64(6):648.

115. Tosun C, Koltz M, Kurland D, et al. The Protective Effect of Glibenclamide in a Model of Hemorrhagic Encephalopathy of Prematurity. *Brain Sciences*. 2013;3(1):215–238.



## 8 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Katrin Trostdorf, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Sulfonylharnstoffe und ihr Einfluss auf eine hämorrhagische Transformation bei Patienten nach akutem Schlaganfall“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, den 13.02.2014

## 9 Anteilserklärung der erfolgten Publikation

Katrin Trostdorf hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Kunte H, Busch MA, **Trostdorf K**, Vollnberg B, Harms L, Mehta R, Castellani RJ, Mandava P, Kent TA, Simard M. Hemorrhagic transformation of ischemic stroke in diabetics on sulfonylureas. *Annals of Neurology*. 2012;72(5):799–806.

Beitrag im Einzelnen: Katrin Trostdorf hat die Daten erhoben und der Verfassung des Artikels zu ca. 10-15% beigetragen.

Berlin, den 13.02.2014 (PD Dr. med. Hagen Kunte)

Berlin, den 13.02.2014 (Katrin Trostdorf)

## **10 Curriculum Vitae**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## 11 Publikationsliste

Kunte H, Busch MA, **Trostdorf K**, Vollnberg B, Harms L, Mehta R, Castellani RJ, Mandava P, Kent TA, Simard M. Hemorrhagic transformation of ischemic stroke in diabetics on sulfonylureas. *Annals of Neurology*. 2012;72(5):799–806.  
doi:10.1002/ana.23680. (Impact factor 11,2; Eigenfaktor 0,067)

## 12 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich die Gelegenheit nutzen, meinen Dank an diejenigen zu richten, die mich während meiner Promotion motiviert, unterstützt und inspiriert haben.

Allen voran gilt mein besonderer Dank Herrn PD Dr. med. Hagen Kunte, Klinik und Poliklinik für Neurologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, für seine nachhaltige Förderung meiner Dissertation. Seine wissenschaftliche Begeisterung war Anreiz und seine Ideen und Ansätze waren Leitlinien für mich, die mir für die Durchführung der Arbeit Antrieb und Freude gaben.

Mein herzlicher Dank gebührt Herrn Prof. Dr. med. Harms für die Ermöglichung eines Themas in der Schlaganfallforschung, einem Gebiet dem langandauernd mein besonderes Interesse gilt. Er hat meine Arbeit durchweg freundlich und konstruktiv unterstützt. Beiden verdanke ich bei meiner Dissertation viel.

Danken möchte ich Dr. med. Bernd Vollnberg, Institut für Radiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, der sich der Klassifikation zerebraler Blutungen in unserer Bildgebung gewidmet hat und der Arbeit so den nötigen interdisziplinären Charakter verleihen konnte.

Ich danke herzlich Dr. med. Markus Busch vom Robert-Koch-Institut und Thomas Kent (M. D.) vom Department of Neurology des Baylor College of Medicine, Texas für die statistische Auswertung der Daten und die Beratung während der Erstellung der Arbeit.

Als wichtiger Ideengeber und exzellenter Forscher mit Schwerpunkt unter anderem auf dem Gebiet der Sulfonylharnstoffe gilt mein Dank im Weiteren Marc Simard (M. D., Ph. D.), Professor für Neurochirurgie, Pathologie und Physiologie der University of Maryland School of Medicine, Baltimore.

Großer Dank gebührt meiner Familie und meinen Freunden für ihre Geduld, Liebe und Unterstützung. Dafür danke ich von ganzem Herzen.