

Aus der Klinik für Neurochirurgie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**„Untersuchung der Anwendung von Statinen bei primär spontanen
intracerebralen Blutungen“**

D i s s e r t a t i o n

Zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.
(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von: Robert Zilke

aus Pömmelte, Salzlandkreis, Sachsen-Anhalt, Deutschland

Magdeburg (2016)

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung

Zilke, R: Untersuchung der Anwendung von Statinen bei primär spontanen intracerebralen Blutungen – 2016.- 67 Bl.: 5 Abb., 23 Tab., 3 Anl.

Kurzreferat

Die spontane intracerebrale Blutung (ICB) ist ein schweres Krankheitsbild mit einer Mortalität von ca. 25-35% nach 30 Tagen. Es bestehen Hinweise darauf, dass Statine als Cholesterolsyntheseinhibitoren mit pleiotropen Effekten Auswirkungen auf Mortalität und funktionelles Ergebnis bei ICB Patienten haben. Die vorliegende retrospektive Match-Studie vergleicht die Wirkung der Statinexposition vor Eintritt der ICB, der fortgeführten und abgebrochenen Statinexposition nach der ICB und der Nichtexposition der Statine auf die Mortalität und das funktionelle Ergebnis bis zu einem Jahr nach ICB. Unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien Alter ≥ 18 Jahre, craniale Computertomographie (CCT) mit Hinweis auf eine ICB sowie Hypertonie und Antikoagulantien als Ursache wurden die Daten von 323 Patienten einbezogen. Der Vergleich aller vor ICB Statinexponierter mit Nichtexponierten erbrachte keine signifikanten Unterschiede in Mortalität oder funktionellem Ergebnis. In keiner Betrachtung ergaben sich Hinweise darauf, dass Statine ein größeres initiales Hämatomvolumen oder eine höhere Nachblutungsrate während des Krankenhausaufenthaltes nach sich ziehen. Die abgebrochene Statintherapie nach ICB führte im Vergleich zur fortgeführten Statintherapie zu einem ungünstigen funktionellen Ergebnis bei Krankenhausentlassung sowie zu einer signifikant erhöhten Mortalität nach 30 Tagen, 3 Monaten und 1 Jahr. In der Cox-Regressionsanalyse steigerte der Abbruch der Statintherapie gegenüber Fortführung der Statintherapie nach ICB die Sterblichkeit um den Faktor 6,9 nach 30 Tagen, 6,1 nach 3 Monaten und 5,5 nach 1 Jahr. Eine abgebrochene Statintherapie nach ICB zeigte im Vergleich zu Nichtstatinexposition im Matching-Verfahren in der univariaten Analyse eine signifikant erhöhte Mortalität nach 30 Tagen, 3 Monaten und 1 Jahr, bei signifikant ungünstigerem funktionellem Ergebnis bei Krankenhausentlassung. In der Cox-Regressionsanalyse führte der Abbruch der Statintherapie nach ICB gegenüber Nichtstatinexposition zu einer Steigerung der Mortalität um den Faktor 3,9 nach 30 Tagen, 4,7 nach 3 Monaten und 4,1 nach 1 Jahr. Der Vergleich von fortgeführter Statintherapie nach ICB mit Nichtstatinexposition im Matching-Verfahren zeigte in der univariaten Analyse Vorteile der fortgeführten Statintherapie im funktionellen Ergebnis bei Krankenhausentlassung. In der Cox-Regressionsanalyse zeigte sich eine nicht signifikante Mortalitätsreduktion unter fortgeführter Statintherapie gegenüber Nichtstatinexposition um 32,2% nach 3 Monaten sowie um 27,6% nach 1 Jahr. Unter fortgeführter Statinexposition wurde jedoch ein gehäuftes Auftreten an kardiovaskulären Komplikationen und ZNS-Infektionen während des Krankenhausaufenthaltes beobachtet. Randomisierte klinische Langzeitstudien sind notwendig, um die Rolle der Statintherapie im Management bei ICB Patienten endgültig zu klären.

Schlüsselwörter: Statin, intracerebrale Blutung, Mortalität, funktionelles Ergebnis

Für meine Eltern und meine Schwester,

Für Josefine,

Für meine Großeltern, Tanten und Onkel,

Für Dr. med. Jorge Humberto Tapia-Pérez

Inhaltsverzeichnis

Alphabetisches Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einführung.....	6
1.1 Intracerebrale Blutungen	6
1.2 Pathophysiologie	6
1.2.1 Mechanische Schäden	6
1.2.2 Entstehung der sekundären Schäden	7
1.3 Prädiktoren des funktionellen Ergebnisses und Mortalität.....	7
1.4 Behandlung einer ICB	7
1.5 Wirkung der Statine auf intracerebrale Blutungen	11
1.5.1 Pleiotropismus der Statine.....	11
1.5.2 Epidemiologische Aspekte: Statine und ICB Risiko.....	11
1.5.3 Statine bei Akuter ICB	12
1.6 Klinische Sicherheit der Statine.....	13
1.7 Fragestellung	15
1.7.1 Studienziel.....	15
1.7.2 Hauptzielkriterien.....	15
1.7.3 Nebenzielkriterien	15
2. Material und Methoden	16
2.1 Vorstellung.....	16
2.1.1 Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien.....	16
2.2 Beschreibung der Stichprobe	16
2.2.1 Rekrutierung und Datenerfassung.....	16
2.2.2 Verlaufsuntersuchung	18
2.3 Präsentation der Stichprobe	18
2.4 Statistik.....	19

3. Ergebnisse	21
3.1 Statinexponierte vs. Nichtstatinexponierte	21
3.2 Statinexponierte mit fortgeführter Therapie im Vergleich mit Statinexponierten mit abgebrochener Therapie	27
3.3 Match-Analyse: Statinexponierte mit abgebrochener Statintherapie gegen Nichtexponierte	33
3.4 Match-Analyse: Statinexponierte mit fortgeführter Statintherapie gegen Nichtstatinexponierte	39
4. Diskussion	45
5. Zusammenfassung	55
6. Literaturverzeichnis.....	56
7. Danksagung	61
8. Ehrenerklärung	62
9. Darstellung des Bildungsweges	63
Anlagen	65

Alphabetisches Abkürzungsverzeichnis

Ausschließlich in Abbildungen oder Tabellen verwendete Abkürzungen sind in der jeweiligen Legende erläutert.

ALAT: Alanin-Aminotransferase	LVS: Lovastatin
ASAT: Aspartat-Aminotransferase	MAP: mittlere arterielle Blutdruck
ATACH: „Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage“-Studie	MISTIE: „Preliminary findings of the minimally-invasive surgery plus rtPA for intracerebral hemorrhage evacuation“ -Studie
ATVS: Atorvastatin	MRT: Magnet Resonanz Tomographie
BD: Blutdruck	NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale
CK: Creatin-Kinase	PCC: Prothrombin Complex Concentrates
CRP: C-reaktives Protein	PVS: Pravastatin
CCT: cranielle Computertomographie	rFVIIa: rkombinierter Faktor VIIa
CT: Computertomographie	rtPA: recombinant tissue-type plasminogen activator
EVD: externe Ventrikeldrainage	SMV: Simvastatin
FFP: Fresh Frozen Plasma	SPARCL: „Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels“ -Studie
FVS: Fluvastatin	STICH II: „Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas II“ - Studie
GCS: Glasgow Coma Score	STICH: „Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage“ -Studie
GOS: Glasgow Outcome Score	VPA: ventrikuloperitonealen Ableitung
HDL: high density Lipoprotein	
HR: Hazard Ratio	
ICB: intracerebrale Blutung	
ICP: intracranieller Druck	
INR: International Normalized Ratio	
INTERACT: „Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial“ - Studie	
IVB: intraventrikuläre Blutung	
KI: Konfidenzintervall	
LDL: low density lipoprotein	

1. Einführung

1.1 Intracerebrale Blutungen

Der spontane nicht traumatische Austritt von Blut aus einem Gefäß in das Hirnparenchym unter Bildung eines Hämatoms wird als intracerebrale Blutung (ICB) definiert. Das klinische Erscheinungsbild ist abhängig von der Lokalisation und der Größe der Blutung. Häufig stehen bei einer spontanen Hirnblutung akute Kopfschmerzen und rasch progrediente fokale neurologische Ausfälle im Vordergrund. Abhängig vom Hämatomvolumen und Lokalisation kommt es zu einer Bewusstseinstörung bis hin zur Bewusstlosigkeit (Magistris et. al 2013).

Zu den Hauptursachen einer ICB zählen arterieller Hypertonus, der Gebrauch von gerinnungshemmenden Substanzen sowie die cerebrale Amyloidangiopathie. Weitere Ursachen sind unter anderen begründet in vaskulären Anomalien, Drogen- und Alkoholabusus oder Koagulopathien (Magistris et. al 2013).

Die ICB macht etwa 10-20% aller Schlaganfälle aus. Die Inzidenz ist variabel je nach Region und Alter. Ein Drittel der Patienten sterben innerhalb von einem Monat und viele der Überlebenden leiden an schweren Behinderungen. So ist das schwere Krankheitsbild mit einer Mortalität von annähernd 25-35% nach 30 Tagen behaftet (Feigin et al. 2009).

1.2 Pathophysiologie

1.2.1 Mechanische Schäden

Bei einer akuten spontanen ICB entsteht der initiale mechanische Schaden durch direkte Zerstörung und Verdrängung des umliegenden Hirnparenchyms. In den meisten Fällen tritt eine ICB durch die spontane Ruptur arterieller Gefäße auf, es folgt eine arterielle Einblutung insbesondere zwischen den Nervenfasernsträngen der weißen Hirnsubstanz im Marklager. Der lokal mechanische Schaden von Neuronen und Gliazellen resultiert aus der mechanischen Kompression des Parenchyms durch das Hämatom, da die feste Schädelstruktur der steigenden Raumforderung nicht nachgibt. Je nach Lokalisation und Größe des Hämatoms kommt es zur intracraniellen Drucksteigerung. Das lokal betroffene Parenchym wird zusätzlich durch Minderperfusion und verschiedene biochemische Vorgänge geschädigt. Umliegendes Gewebe um das Hämatom ist durch ein perifokales Ödem gekennzeichnet (Magistris et. al 2013).

Frühe Komplikationen stellen Mittellinienverlagerung und Herniation von Gehirnteilen, durch die Raumforderung und die Ausbildung eines Hydrozephalus durch Liquorzirkulationsstörung, dar.

1.2.2 Entstehung der sekundären Schäden

Nach initialer Blutung führen verschiedene pathologische Vorgänge zu sekundären Hirnschäden. So führen toxische Abbauprodukte der Koagulation und verschiedene biochemische Vorgänge einen Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke, zur Apoptose von Neuronen und Gliazellen sowie zur Entwicklung eines vasogenen Ödems. Zunächst wird die Blutung lokal durch Aktivierung des hämostatischen Systems und mechanischer Tamponade gestoppt. Ein Hämatomwachstum sowie ein Wachstum des perifokalen Ödems können noch mehrere Stunden bis Tage nach Symptombeginn eintreten (Magistris et. al 2013). Steigender intracranieller Druck (ICP) durch Hämatomexpansion sowie wachsendem Ödem und damit einhergehender behinderter Perfusion des Gehirns bedingen die Gefahr einer globalen Ischämie.

1.3 Prädiktoren des funktionellen Ergebnisses und Mortalität

Es wurden in der Vergangenheit eine Vielzahl Prädiktoren des funktionellen Ergebnisses und der Mortalität identifiziert. Zu den wichtigsten negativen Prädiktoren zählen das Vorliegen bestimmter Vorerkrankungen wie zum Beispiel Vorhofflimmern (Arboix et al. 2012), Diabetes Mellitus (Tetri et al. 2009) und Hypertonie (Tetri et al. 2009). Weiterhin beeinflussen gewisse Blutungseigenschaften bzw. Blutungsfolgen das funktionelle Ergebnis und die Mortalität. Zu nennen sind unter anderen das absolute Hämatomvolumen (Li et al. 2013), eine intraventrikuläre Blutung (IVB) (Fan et al. 2012) sowie die Ausprägung der Mittellinienverlagerung (Fan et al. 2012). Bei Krankenhausaufnahme sagen ein erniedrigter Glasgow Coma Score (GCS) (Li et al. 2013) und ein erhöhter National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) (Cheung und Zou 2003) ein ungünstiges Ergebnis voraus.

1.4 Behandlung einer ICB

Alle Ausführungen zur Behandlung einer ICB beziehen sich auf die Leitlinie der American Heart Association: „Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage“ von 2015 (Hemphill et al. 2015).

Die Erstversorgung beinhaltet primär die pulmonale und kardiale Stabilisierung sowie nach Möglichkeit den Transport in die nächste neurologische oder neurochirurgische Einrichtung. ICB-Patienten sollten durch neurologisch geschultes medizinisches Personal auf einer Intensivstation betreut werden. Es sollte eine allgemeine Überwachung der Vitalparameter und des neurologischen Status erfolgen. Die Diagnose ist durch eine Computertomographie (CT)- oder Magnetresonanztomographie (MRT)-Bildgebung zu stellen. Zur Ursachenabklärung sowie zur Detektion der Blutungsquelle im neurovaskulären System sind CT-Angiographie, kontrastmittelgestützte CT-Aufnahme, CT-Venogramm, MRT, MR-Angiogramm, MR-Venogramm und die digitale Subtraktionsangiographie angemessen.

Patienten mit einem Mangel an Gerinnungsfaktoren oder Thrombozyten sollten notfallmäßig eine angemessene Ersatztherapie bekommen, um eine weitere Expansion der Blutung zu vermeiden.

Bei erhöhter International Normalized Ratio (INR) bzw. niedrigem Quickwert infolge von Vitamin-K-Antagonisten sollten diese ausgesetzt und der INR/Quickwert so schnell wie möglich angepasst werden. Dies erfolgt mittels Substitution von Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren und Vitamin K intravenös. Eine zeitaufwendige Alternative stellt Fresh Frozen Plasma (FFP) dar. Um eine durch Antikoagulation hervorgerufene lebensgefährliche ICB innerhalb von Minuten zu behandeln kann Prothrombin Complex Concentrates (PCC) verabreicht werden, welches die Vitamin K abhängigen Faktoren II, VII, IX, X enthält. Nicht routinemäßig empfohlen ist die Therapie mit rekombiniertem Faktor VIIa (rFVIIa).

Modernere Antikoagulantien wie der Thrombinhemmer Dabigatran oder der Faktor-X-Hemmer Rivaroxaban weisen ebenfalls ICBs als Nebenwirkung auf, die verminderte Gerinnungsaktivität lässt sich mittels PCC, FFP und Faktor VIIa ausgleichen. Allerdings gibt es nicht für alle modernen Antikoagulantien ein spezifisches Antidot.

Blutdruckmanagement stellt bei der ICB Behandlung einen wichtigen Bestandteil dar. Theoretisch kann ein anhaltender Hypertonus zur Expansion des Hämatoms, des perifokalen Ödems sowie zur Nachblutung und damit zu einer möglichen Verschlechterung des klinischen Ergebnisses (Qureshi 2007; Anderson et al. 2008) führen. „Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial“ (INTERACT), eine randomisiert kontrollierte Studie, untersucht den Effekt einer BD senkenden Behandlung (Anderson et al. 2008). Eine Gruppe wurde mit einer BD senkenden intravenösen Infusion behandelt mit einem Ziel-BD von 140mmHg, welcher innerhalb 1h erreicht und für die nächsten 24h gehalten werden musste. Die zweite Gruppe hatte einen Ziel-BD von 180mmHg. Es zeigte sich, dass ein niedriger BD mit einem reduzierten relativen und absoluten Wachstum des Hämatoms bis 24h nach Blutungsbeginn einherging. Allerdings zeigte sich keine Auswirkung auf den neurologischen Status, das Aufkommen von unerwünschten Ereignissen, das klinische Ergebnis, Invalidität oder Lebensqualität infolge von aggressiver BD-Senkung (Anderson et al. 2008). „Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial II“ (INTERACT II) ist eine prospektiv randomisierte Studie, welche zu dem Schluss kommt, dass intensive antihypertensive Behandlung keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität, aber einen positiven Effekt auf das funktionelle Ergebnis hat (Anderson et al. 2013). Eine post-hoc Analyse von INTERACT II kommt zu dem Schluss, dass die systolische BD-Variabilität eine schlechte Prognose für ICB Patienten voraussagt (Manning et al. 2014). Die „Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage“ Studie (ATACH) bestätigt die Durchführbarkeit und Sicherheit einer frühen BD-Senkung (Qureshi 2007). In einer Post hoc Analyse zeigte sich, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen systolischer BD-Senkung und klinischem Ergebnis besteht (Qureshi et al. 2010). Die „Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage II“ Studie (ATACH II) untersucht den mortalitätssenkenden Effekt nach 24h und 3 Monaten durch intravenöse Gabe von Nocardipin bei ICB

Patienten innerhalb von 3h nach ICB. Hier konnte kein Vorteil von stärkerer systolischen BD-Senkung auf 110 bis 139 mmHg gegenüber einem Ziel-BD von 140 bis 179 mmHg gezeigt werden (Qureshi et al. 2016).

Zusammenfassend kann bei einem systolischen Ausgangswert zwischen 150 und 220 mmHg und in Abwesenheit von Kontraindikationen eine akute BD-Senkung auf 140 mmHg durchgeführt werden. Bei einem systolischen Ausgangswert von >220 mmHg kann es sinnvoll sein, den BD durch eine kontinuierliche Zufuhr an antihypertensiven Medikamenten unter engmaschigen BD-Monitoring zu senken.

Es bestehen Hinweise darauf, dass eine Hypoglykämie als auch eine Hyperglykämie die Mortalität unter ICB Patienten erhöhen können. Aus diesem Grund wird empfohlen eine Hypoglykämie zu vermeiden und eine Normoglykämie anzustreben.

Infolge einer ICB kann es zu epileptischen Anfällen kommen. Um einer potentiell erhöhten Sterblichkeit bei klinisch manifesten Anfällen vorzubeugen, sollten akute Anfälle antikonvulsiv behandelt werden. Die prophylaktische Gabe von Antikonvulsiva wird hingegen nicht angeraten, da ist die Bedeutung von subklinisch epileptischen Anfällen unklar ist. Kontinuierliches EEG-Monitoring ist angezeigt bei Patienten mit reduziertem mentalem Status, unabhängig von der Schwere der ICB. Bei Änderung der Bewusstseinslage mit im EEG nachgewiesenem epileptischem Anfall sollten Antikonvulsiva verabreicht werden.

Zur Behandlung der ICB steht die Frage der chirurgischen Intervention versus konservativen Vorgehen im Mittelpunkt. Der wachsende mechanische Masseneffekt des Hämatoms als auch die toxischen Effekte des Blutes bestimmen den pathologischen Verlauf einer ICB. Eine frühe Operation könnte diese Effekte limitieren. Dies birgt allerdings Risiken für den Patienten durch das chirurgische Trauma und die eventuelle Verletzung intakten Gewebes. In Abhängigkeit von Lokalisation und Größe der Blutung gibt es unterschiedliche Ansätze. So wird empfohlen, cerebelläre Hämatome mit neurologischen Einschränkungen oder Hirnstammkompression mit oder ohne Hydrozephalus operativ zu behandeln. Bei einem Durchmesser < 3 cm könnten die Patienten ohne Hydrozephalus oder Hirnstammkompression von konservativer Behandlung profitieren.

Die randomisierte „Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage“ Studie (STICH) verglich das funktionelle Ergebnis von Patienten, die sich einer frühen Operation unterzogen haben, mit Patienten, die initial konservativ behandelt wurden. 1033 Patienten wurden randomisiert und nach 6 Monaten das Ergebnis untersucht. Es zeigte sich, dass Patienten mit spontaner supratentorieller ICB keinen Gesamtnutzen aus frühzeitiger Operation hatten, verglichen mit initial konservativ Behandelten. Lediglich bei Hämatomentfernung ≤ 1 cm von der Gehirnoberfläche

zeigte sich ein statistisch nicht signifikanter Vorteil für eine chirurgische Evakuierung innerhalb von 96h. Probanden mit einer Hämatomentfernung $> 1\text{cm}$ von der Hirnoberfläche oder einem $\text{GCS} \leq 8$ neigten dazu nach chirurgischer Behandlung sich klinisch zu verschlechtern (Mendelow et al. 2005). In der randomisierten „Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas“ Studie (STICH II) wurde bestätigt, dass eine frühe chirurgische Intervention nicht die Mortalitätsrate oder die Rate an funktionell unvorteilhaften Ergebnissen nach 6 Monaten erhöht. Weiterhin scheinen Patienten mit oberflächlicher ICB ohne IVB von einer frühzeitigen Operation zu profitieren (Mendelow et al. 2013). Retrospektive Analysen haben ergeben, dass eine dekompressive Kraniektomie bei Patienten mit spontaner supratentorieller Blutung und niedrigem präoperativem GCS zu einer effektiven Reduzierung des ICP und der Mortalität nach 30 Tagen führt (Li et al. 2013). Es kann keine klare Empfehlung ausgesprochen werden, ob eine invasive Hämatomevakuierung oder eine konservative Behandlung angestrebt werden soll.

Weiterhin bestehen minimal invasive Ansätze zur Hämatomevakuierung. So beschäftigt sich die „Preliminary findings of the minimally-invasive surgery plus rtPA for intracerebral hemorrhage evacuation“ (MISTIE) Studie mit der Behandlung einer ICB mit minimal invasiver chirurgischer Therapie durch thrombolytisch verbesserte Aspiration in Verbindung mit der Applikation von rekombiniertem Gewebe Plasminogen Aktivator (rtPA) über einen Katheter in das Koagel. Die Ergebnisse zeigen die Tendenz auf, dass minimal invasives chirurgisches Eingreifen und die Applikation von rtPA eine größere Gerinnselreduktion nach sich ziehen als die herkömmliche Behandlungsmethode (Morgan et al. 2008). Die Phase II dieser Studie bestätigt die sichere Entfernung des Hämatoms mit dieser Technik. Darüber hinaus wurde eine Reduzierung des perifokalen Ödems festgestellt (Mould et al. 2013). Die Phase III von MISTIE ist gegenwärtig noch nicht abgeschlossen. Bezüglich der minimal invasiven Techniken bestehen ebenfalls keine eindeutigen Empfehlungen.

1.5 Wirkung der Statine auf intracerebrale Blutungen

1.5.1 Pleiotropismus der Statine

Der Pleiotropismus der Statine beschreibt deren Wirkung auf verschiedene Zielstrukturen und Zellen im menschlichen Körper. Der Hauptwirkungsmechanismus der Statine beruht auf der Hemmung der HMG-CoA Reduktase. Dabei greifen sie in den Cholesterinstoffwechsel ein und reduzieren die Synthese des Cholesterins. Über kolaterale biochemische Mechanismen, welche die Proteinprenylation, die Regulierung verschiedener G-Proteine und GTPasen betreffen, werden diese pleiotropen Effekte hervorgerufen (McFarland et al. 2014). So kommt es unter anderen zur positiven Beeinflussung der Atherosklerose, zu antithrombotischen Effekten, zur Immunmodulation durch Antiinflammation oder zur Reduktion des oxidativen Stresses (Willey et al. 2010; Mihos et al. 2014). Eine Meta-Analyse konnte einen statistisch signifikant blutdrucksenkenden Effekt der Statintherapie nachweisen (Briasoulis et al. 2013). In diesem Zusammenhang wurde unter Statintherapie eine reduzierte Zirkulation aktiver Renin-Angiotensin Metabolite nachgewiesen (Long et al. 2013).

Eine Vielzahl tierexperimenteller Studien zeigte mögliche Auswirkungen der Statine auf das Zentralnervensystem. Tierexperimente an Ratten konnten mittels Histologie nachweisen, dass nach ICB die Angiogenese und Neuroplastizität bei Intervention mit Simvastatin (SMV) oder ATVS im Vergleich zur Kontrollgruppe gesteigert wurde (Yang et al. 2011). Dieser Effekt bestätigte sich für die akute Behandlung nach ICB, wobei die Integrität der Bluthirnschranke geschützt wurde, ein gesteigerter cerebraler Blutfluss und ein reduziertes Ödem nach ICB zu verzeichnen war (Yang et al. 2013a; Yang et al. 2013b). Des Weiteren konnten Cui et al. einen signifikanten Zusammenhang zwischen Abnahme des Gehirnödems, reduzierter Gehirnschädigung sowie verminderter Apoptose der Neurone nach ICB unter der Anwendung von ATVS darstellen (Cui et al. 2012).

1.5.2 Epidemiologische Aspekte: Statine und ICB Risiko

Die Rolle der Hypercholesterinämie oder Hypocholesterinämie auf das ICB Risiko und der daraus resultierenden Rolle der Statine zur Regulierung des Fettstoffwechsels wurden in der Vergangenheit kontrovers diskutiert. Es bestehen gegensätzliche Hinweise darauf, ob eine Hypocholesterinämie unter Statineinnahme einen Risikofaktor zur Entwicklung einer ICB darstellt (Arboix et al. 2010) oder nicht (Waters 2005; Lee et al. 2012).

Die Ergebnisse der „Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels“ Studie (SPARCL) zeigen, dass die aggressive Reduzierung des Cholesterinspiegels mittels der Einnahme von 80 mg ATVS täglich die Schlaganfallinzidenz signifikant um 16% nach 5 Jahren reduziert (Amarenco P 2006). Ein zweiter SPARCL-Report berichtet über ein erhöhtes Risiko für eine ICB bei alten

männlichen Patienten und solchen, die früher bereits eine ICB erlitten haben. Des Weiteren bestand kein Zusammenhang zwischen Ausgangs low-density-lipoprotein-Spiegel (LDL) oder neuem LDL-Spiegel nach Behandlung und Blutungsrisiko (Goldstein et al. 2008). Eine post-hoc Analyse hingegen zeigte eine kleine Erhöhung der Häufigkeit von ICB, wobei das Risiko niedriger als der Nutzen zu sein schien (Sanossian und Ovbiagele 2008). Eine andere Studie berichtet über eine Zunahme des Risikos eine ICB zu erleiden unter Statintherapie (Arboix et al. 2010). Diese Kontroverse wurde durch eine Meta-Analyse ausgeräumt, welche insgesamt 248.391 Schlaganfallpatienten, davon 14.784 mit ICB, einschließt. Der Statingebrauch konnte dabei nicht als Prädiktor für eine ICB identifiziert werden (Hackam et al. 2011). Diese Ergebnisse konnten durch eine weitere Meta-Analyse mit 91.588 Patienten in der Untersuchungsgruppe und 91.215 in der Kontrollgruppe verifiziert werden. Außerdem wird berichtet, dass Statintherapie zu einem verminderten Aufkommen aller Schlaganfalltypen (3,13% in der aktiven Gruppe gegen 3,72% in der Kontrollgruppe) sowie verminderter Gesamtmortalität (10,67% in der aktiven Gruppe gegen 11,43% in der Kontrollgruppe) führt (McKinney und Kostis 2012). Eine große Fall-Kontrollstudie zeigte keine Beziehung zwischen chronischen Statingebrauch und der Entwicklung einer ICB. Nach Anpassung der Studienpopulation nach dem Vorliegen von antithrombotischer Therapie, Hypertension und Diabetes konnte sogar ein geringeres Aufkommen an ICBs unter Statinanwendung festgestellt werden (Asberg und Eriksson 2015). Eine Untersuchung des Zusammenhanges zwischen einem niedrigen LDL-Spiegel unter Statineinnahme und der Inzidenz an ICBs unter diesen Patienten erbrachte keine Assoziation zwischen Hypcholesterinämie und dem Auftreten von ICBs (Lee et al. 2012).

1.5.3 Statine bei Akuter ICB

Eine spontan entstandene ICB geht mit einem perifokalen Ödem einher. Naval et al. berichten über einen signifikanten Zusammenhang zwischen regelmäßiger Statineinnahme vor spontaner ICB und einem reduziertem frühen und späteren Ödemvolumen (Naval et al. 2008a). Außerdem wird eine signifikant gesenkte Mortalität nach ICB durch Statineinnahme vor der Blutung beschrieben (Naval et al. 2008b). In einer nicht randomisierten klinischen Pilotstudie wurde eine prospektive Serie von ICB Patienten unter Rosuvastatintherapie (RSV) einer retrospektiven Serie von ICB Patienten als Kontrollgruppe gegenübergestellt. Dabei wies die Statingruppe in der akuten Phase der ICB eine signifikant niedrigere Mortalität und ein signifikant besseres funktionelles Ergebnis auf (Tapia-Pérez et al. 2009). Über eine neuroprotektive Wirkung durch Einnahme von Statinen vor Eintreten einer ICB mit günstigerem funktionellem Ergebnis und reduzierter Mortalität berichten noch einige andere Autoren (Leker et al. 2009; Gomis et al. 2010; Biffi et al. 2011; Flint et al. 2014).

Ein systematisches Review gibt Hinweise darauf, dass eine Therapie in der akuten Phase der ICB mit einer geringen Statindosis bereits einen neuroprotektiven Effekt nach sich zieht (Tapia-Pérez et al. 2010).

Des Weiteren berichten Tapia-Pérez et al., dass eine weitere Einnahme von Statinen nach ICB mit einer niedrigeren Sterblichkeit nach 10 Tagen, 1 Monat und 3 Monaten sowie einem niedrigem NIHSS assoziiert ist (Tapia-Pérez et al. 2013). Zusätzlich zum kurzfristigen mortalitätssenkenden Effekt wurde eine verminderte Mortalität sowie ein funktionell ansprechendes Ergebnis nach 3 Monaten und 12 Monaten unter Statintherapie festgestellt (Winkler et al. 2013; Pan et al. 2014).

Dichotom zu diesen Ergebnissen berichten einige Untersuchungen über keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Statineinnahme vor ICB und funktionellem Ergebnis oder Mortalität (FitzMaurice et al. 2008; Eichel et al. 2010; Romero et al. 2011; King et al. 2012).

Es bestehen Hinweise darauf, dass Statintherapie unabhängig assoziiert ist mit dem Auftreten von Mikroblutungen insbesondere im kortikalen und subkortikalem Bereich (Haussen et al. 2012). Es wird ebenfalls berichtet, dass Statintherapie das Hämatomvolumen bei ICB erhöht (Ricard et al. 2010). Gegenläufig dazu berichtet eine Studie, die vor allem infratentorielle ICBs untersuchte, dass die Statintherapie das Hämatomvolumen um 69% erniedrigt (Falcone et al. 2013).

Uneinigkeit besteht in der Frage nach dem Abbruch bzw. der Fortführung der Statinanwendung bei Eintreten der ICB (Bustamante und Montaner 2013; Scheitz et al. 2013; Goldstein 2013).

Die Ergebnisse von Dowlatshahi et al. und Flint et al. beschäftigen sich mit dem Effekt des Abbruchs einer Statintherapie bei Eintreten der ICB und besagen, dass er zu einer erhöhten Mortalität und einem schlechten funktionellen Ergebnis führt (Dowlatshahi et al. 2012; Flint et al. 2014).

1.6 Klinische Sicherheit der Statine

Beschriebene Nebenwirkungen der Statine sind Schlafstörungen, Depressionen, ICB, Hepatopathie und Myopathie. Relevant sind heute nur noch die Erhöhung der hepatischen Enzyme und die Myopathie (Waters 2005).

Eine Meta-Analyse, welche 72 randomisierte Studien über ATVS, Fluvastatin (FVS), Lovastatin (LVS), Pitavastatin, Pravastatin (PVS), RSV und SMV mit insgesamt 159.458 Probanden einbezieht, kommt zu dem Schluss, dass Statine zur Erhöhung der Leberenzyme führen. Außerdem erhöht ATVS signifikant die Aspartat-Aminotransferase (ASAT) gegenüber PVS (Alberton et al. 2012).

Des Weiteren wird berichtet, dass eine Transaminaseerhöhung, die mit einer Inzidenz von 1% bei Statinnehmern auftritt, in der Regel spontan zurückgeht (Gillett, JR und Norrell 2011). Aus diesem Grund ist von keinem ernstzunehmenden Risiko einer statininduzierten Leberinsuffizienz auszugehen.

Die Myotoxizität stellt eine weitere Nebenwirkung der Statine dar. Diese kann sich in Myalgien, Myositis, Myopathien, einer asymptomatischen Erhöhung der Creatinkinase (CK) oder einer Rhabdomyolyse äußern. Die Rhabdomyolyse stellt die wohl schwerwiegendste Nebenwirkung dar,

welche ein akutes Nierenversagen, disseminierte intravasale Gerinnung und Tod nach sich ziehen kann (Tomaszewski et al. 2011). Eine Studie mit 1.116.805 einbezogenen Patienten, welche Statine und/oder Fibrate einnahmen, berichtet über ein nichtsignifikant gehäuftes Vorkommen von Rhabdomyolyse unter alleiniger Statintherapie (Amend et al. 2011). Die Inzidenz der tödlich verlaufenden Rhabdomyolyse unter den Statinnehmern liegt bei 0,15/1.000.000 (Kashani et al. 2006). Dabei bleibt zu erwähnen, dass Cerivastatin, welches ein Risiko von 3,26/1.000.000 aufweist, im Jahre 2001 vom Markt genommen wurde. Bei den anderen Statinformen liegt dieses Risiko wesentlich niedriger: SMV 0,12, PVS und ATVS 0,04, LVS 0,19, FVS 0 (Staffa et al. 2002). Abhängig vom Statintyp zeigen sich verschieden starke Effekte, so erhöht SMV signifikant den CK-Spiegel gegenüber RVS (Alberton et al. 2012). Des Weiteren wird berichtet, dass insbesondere allgemein ältere Patienten und hier besonders ältere weibliche Patienten davon betroffen sind (Bhardwaj et al. 2013).

Es besteht die theoretische Gefahr einer Niereninsuffizienz, welche in der Vergangenheit nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte. So berichtet eine Multicenter-Studie mit 2.067.639 einbezogenen Patienten über ein gehäuftes Aufkommen akuter Nierenschäden in den ersten 120 Tagen nach Therapiebeginn mit hochpotenten Statinen (Dormuth et al. 2013). Eine retrospektive Analyse von 40.600 Patienten berichtet, dass die Behandlung mit RVS kein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer Niereninsuffizienz oder Nierenschaden aufweist unter Patienten die auch vor Behandlungsbeginn keine Nierenerkrankung aufwiesen (Stein et al. 2012).

Das Toxizitätsrisiko kann durch eine Kombination der Statine mit anderen Präparaten erhöht werden. So wird über ein signifikant erhöhtes Aufkommen an Rhabdomyolysefällen bei einer Kombinationstherapie von Statinen mit Fibraten berichtet (Amend et al. 2011).

1.7 Fragestellung

1.7.1 Studienziel

Ziel dieser Studie ist die Feststellung der Sterblichkeit von ICB Patienten mit und ohne Statineinnahme nach 30 Tagen, 3 Monaten und 12 Monaten nach Eintritt der Blutung.

1.7.2 Hauptzielkriterien

Weisen Statinehmer eine geringere Sterblichkeit nach ICB auf?

Ist der Statinegebrauch mit einem günstigen funktionellen Ergebnis assoziiert?

1.7.3 Nebenzielkriterien

Erhöht die Statineinnahme vor stattgehabter ICB das Risiko von Komplikationen während des Klinikaufenthaltes?

Bestehen Unterschiede zwischen fortgeführter Statineinnahme und abgebrochener Statineinnahme nach ICB bezüglich des Auftretens von Komplikationen während des Klinikaufenthaltes?

Bestehen Unterschiede zwischen fortgeführter Statineinnahme und abgebrochener Statintherapie nach ICB hinsichtlich von Sterblichkeit und funktionellem Ergebnis?

2. Material und Methoden

2.1 Vorstellung

Es handelt sich bei der vorgelegten Arbeit um eine Fall-Kontroll-Studie, welche an der Klinik für Neurochirurgie der medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg durchgeführt wurde. Insgesamt wurden retrospektiv die Daten von 447 ICB Patienten von Juni 2006 bis Dezember 2011 erfasst. Nach Definition der Einschlusskriterien für die Ursachen und das Volumen der Blutung konnten die Daten von 323 Probanden bei der Untersuchung ausgewertet werden (Abbildung 1).

2.1.1 Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Alter \geq 18 Jahre	Blutungsvolumen <10ml, >250ml
CCT mit Nachweis einer ICB	Andere Ursachen einer ICB z.B. Gefäßfehlbildungen (arteriovenöse Malformation, venöse Malformation, Aneurysma), Gerinnungsstörungen außer durch Antikoagulantien induziert (sekundäre Koagulopathie bei Leberinsuffizienz, Prothrombinmutation, sekundäre Thrombozytopenie, Hämophilie A, iatrogen nach Fibrinolyse), tumorassoziierte Blutung, Autoimmune Erkrankungen/Vaskulitiden, nicht identifizierte Ursache, Trauma, eingebluteter Hirninfarkt
Hinweis auf Hypertonie und Antikoagulantien als Ursache	

2.2 Beschreibung der Stichprobe

2.2.1 Rekrutierung und Datenerfassung

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte über das Patientenarchiv der neurochirurgischen Klinik. Die Erfassung der Daten erfolgte retrospektiv mit einem standardisierten Auswertungsformular. Die Anonymisierung der Daten erfolgte mit dem jeweils ersten Buchstaben von Nach- und Vornamen sowie Zuweisung einer fortlaufenden Nummerierung. Erfasst wurden die persönlichen Daten der Patienten (Alter, Geschlecht), Liegedauer im Krankenhaus sowie die Zeit die benötigt wurde bis zur Einweisung in ein Krankenhaus. Es folgte die Erfassung von Vorerkrankungen (Hypertonus, Diabetes

Mellitus, Myokardinfarkt, Hirninfarkt, ICB, cardiale Arrhythmie/Vorhofflimmern), Hausmedikation und der Gebrauch von Antikoagulantien oder Aggregationshemmern sowie insbesondere von Statinen vor Eintritt der Blutung. Die Symptomatik bei Aufnahme in das jeweilige Krankenhaus, GCS (Anlage 1) kodiert als ≥ 13 oder < 13 , Bewusstseinslage (bewusstlos, getrübt, wach), systolischer BD, mittlerer arterieller BD (MAP) und Intubation vor- oder bei Aufnahme wurden erhoben. Zur Krankenhausaufnahme wurde der NIHSS (spätestens 24 Stunden nach Absetzen einer vorbestehenden Sedierung, sofern nicht vor Sedierung erhoben) (Anlage 3) gemäß den zwei Gruppen 0-15 oder 16-42 (Kasner et al. 1999; Bushnell et al. 2001; Cheung und Zou 2003; Kasner 2006) registriert. Die verabreichten antihypertensiven Medikamente der ersten 24 nach Aufnahme sowie die Anwendung von Statinen über den gesamten Krankenhausaufenthalt wurden erfasst. Über CT-Bildgebung wurde das maximale Blutungsvolumen berechnet, welches anhand der Aufnahmen der ersten 24h nach ICB ermittelt wurde. Bei operierten Patienten wurde das präoperative Volumen betrachtet. Lagen mehrere CT-Aufnahmen vor wurde die Aufnahme mit dem größten Blutungsvolumen berücksichtigt. Die Volumenmessung in Milliliter (ml) wurde nach der ABC/2 Methode durchgeführt. Wobei A der größte Durchmesser auf der Schicht mit der größten Blutung, B der Durchmesser senkrecht zu A und C die ungefähre Anzahl der Axialschichten darstellt, mit der Schichtdicke multipliziert (Kothari et al. 1996). Außerdem erfolgte die Feststellung des Vorhandenseins eines Ventrikeleinbruchs oder eines Hydrozephalus, der Lokalisation des Hämatoms und der vermeintlichen Ätiologie der Blutung. Weiterhin erfolgte die Erfassung der Serumlaborparameter C-reaktives Protein (CRP) in Milligramm je Deziliter (mg/dl), Leukozytenzahl in Gigapartikel je Liter (Gpt/l), Thrombozytenzahl in Gpt/l, Glukosekonzentration in Millimol je Liter (mmol/l), Leberenzyme Alanin-Aminotransferase (ALAT) in Mikromol je Sekunde und Liter ($\mu\text{mol/sl}$) und Aspartat-Aminotransferase (ASAT) in $\mu\text{mol/sl}$ und des Hämatokrits in Prozent (%) für den Aufnahmetag. Dokumentiert wurden ebenfalls Angaben zum Tag der ersten Intubation und Gesamtdauer der Intubation. Angaben zur chirurgischen Behandlung in Form einer Dekompressionskraniektomie mit oder ohne Hämatomentlastung, Bohrlochtrepanation zur Einbringung einer externen Ventrikeldrainage (EVD) oder Anlage einer ventrikuloperitonealen Ableitung (VPA) wurden erhoben. Bei erfolgter chirurgischer Intervention wurden Zeitangaben betrachtet wie die Dauer bis zur erfolgten Intervention oder Liegedauer einer EVD. Daten zur medikamentösen Therapie mit Antikonvulsiva, Statinen, Kalziumantagonisten, Diuretika, Manitol, Glycerol, Steroiden oder Katecholaminen nach Aufnahme wurden ebenfalls einbezogen. Ebenfalls dokumentiert wurde das Auftreten von Komplikationen während des Klinikaufenthaltes (neue Blutung, Hydrozephalus, Hirninfarkt, Pneumonie, Herzinfarkt, Urogenitalinfektion, Sepsis, Meningitis und Andere). Unter den Komplikationsträgern wurde gesondert das Aufkommen von neurologischen Komplikationen registriert. Der NIHSS und der Glasgow Outcome Score (GOS) (Anlage 2), 1-3 für ein schlechtes funktionelles Ergebnis und von 4-5 für ein gutes funktionelles Ergebnis (Kasner 2006) bei Krankenhausentlassung wurden dokumentiert.

2.2.2 Verlaufsuntersuchung

Die Verlaufsuntersuchung der Mortalität wurde telefonisch durchgeführt. Sie erfolgte frühestens 12 Monate nach ICB. Befragt wurden die Patienten persönlich, Angehörige ersten Grades oder der behandelnde Arzt der etwaigen Pflegeeinrichtung. Die verstrichene Zeit zwischen Entlassung aus dem Krankenhaus und Nachuntersuchung oder Tod des Patienten wurde erhoben.

2.3 Präsentation der Stichprobe

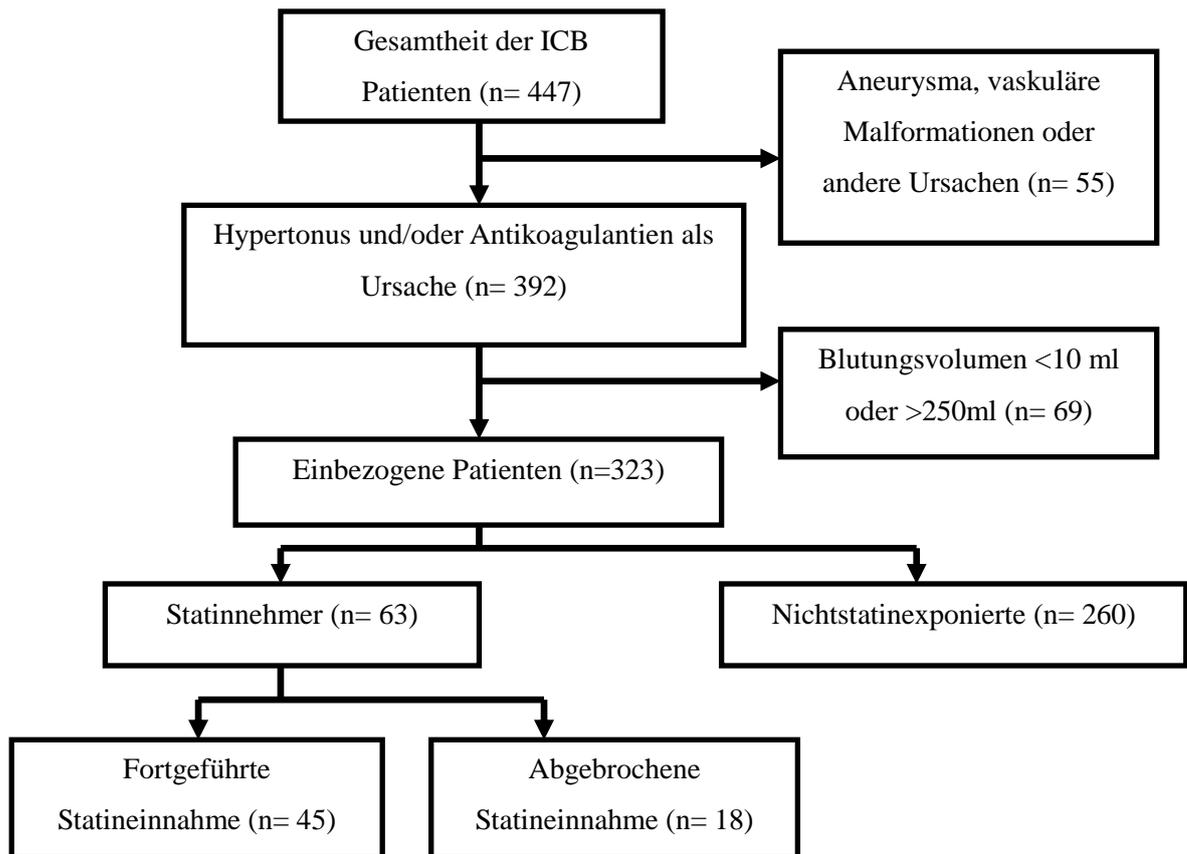


Abbildung 1: Darstellung des Patientenzufluss und Aufteilung der zu untersuchenden Gruppen.

Insgesamt wurden 323 ICB Patienten in die Untersuchung einbezogen im Alter zwischen 18 und 92 Jahren. Davon wurden 170 Männer und 153 Frauen untersucht.

Bezüglich der Anwendung von Statinen wurden die Patienten im ersten Untersuchungsteil der statistischen Analyse in Statinexponierte (n=63) und Nichtstatinexponierte (n=260) eingeteilt. Statinexponierte wurden definiert als Patienten, welche zum Zeitpunkt des Eintretens der ICB Statine einnahmen.

Im zweiten Teil der statistischen Analyse wurden die Statinexponierten in zwei Gruppen eingeteilt, fortgeführte Statintherapie nach ICB (n=45) und abgebrochene Statintherapie nach ICB (n=18). Als fortgeführte Statintherapie wurde die kontinuierliche Anwendung (binnen 24h nach Eintritt der

Blutung) der Statine über den gesamten Krankenhausaufenthalt bis zur Entlassung oder Tod des Patienten definiert.

Im dritten Teil der Untersuchung wurden Patienten mit abgebrochener Statintherapie mit den Nichtexponierten im „Matching-Verfahren“ verglichen. Als abgebrochene Statintherapie wurde das Nichteinnehmen der Statine ab dem Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme definiert.

Im vierten Untersuchungsteil wurden die Patienten mit fortgeführter Statintherapie mit den Nichtexponierten im „Matching-Verfahren“ verglichen.

2.4 Statistik

Die statistische Auswertung der Daten wurde mit dem Programm SPSS 22.0 für Windows durchgeführt. Die statistische Untersuchung erfolgte in mehreren Teilschritten. Bei jedem Schritt erfolgte zunächst eine deskriptive statistische Beschreibung der Daten und dann die statistische Untersuchung der Parameter auf Signifikanz.

Mittels χ^2 -Test erfolgte im jeweiligen Untersuchungsteil die Prüfung auf die stochastische Unabhängigkeit der Verteilung der Stichproben auf die zu untersuchenden Gruppen. Die stochastische Unabhängigkeit ist gegeben bei einer erwarteten Mindesthäufigkeit von 5. Die Prüfung der Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro-Wilk-Test. Bei < 5 Fällen und Nichtnormalverteilung wurde ein Exact-Fisher Test zur Signifikanzprüfung verwendet. Lagen ≥ 5 Fälle sowie eine Normalverteilung der Variable vor, erfolgte die Signifikanzprüfung anhand eines zweiseitig unabhängigen T-Tests. Bei Nichtnormalverteilung und ≥ 5 Fälle erfolgte die Signifikanzprüfung mit dem U-Mann-Whitney Test. Eine Signifikanz wurde bei $p \leq 0,05$ (5%) angenommen.

Die Überschreitungswahrscheinlichkeit (p-Wert) bei nominal skalierten Untersuchungsgrößen wurde mittels zweiseitig unabhängigen T-Test berechnet (Geschlecht, Hypertonie, Diabetes Mellitus, Herzinfarkt, Hirninfarkt, ICB, Arrhythmie/Vorhofflimmern, Antikoagulantien, Aggregationshemmer, initialer GCS ≥ 13 , basaler NIHSS 0-15 bzw. > 15 , Blutungslokalisierung, IVB, Hydrozephalus, Ätiologie, Komplikationen, Antihypertensiver Therapie in den ersten 24h nach ICB), um einen signifikanten Zusammenhang nachzuweisen. Eine Signifikanz wurde bei $p \leq 0,05$ angenommen.

Bei Untersuchung der zentralen Tendenz kategorialer/kontinuierlicher skaliertes, nichtmetrischer Größen (Alter, systolischer Blutdruck, MAP, Hämatomvolumen, Laborparameter) wurde über Bestimmung des Medians der U-Mann-Whitney Test verwendet. Eine Signifikanz wurde bei $p \leq 5\%$ (0,05) definiert.

Die Untersuchung der Signifikanz der Mortalität (im Krankenhaus, nach 30 Tagen, 3 Monaten, 1 Jahr); NIHSS ≥ 15 bei Entlassung und GOS 4-5 bei Entlassung wurden mit einem zweiseitig unabhängigen T-Test ermittelt. Dabei wurden nur Daten einbezogen, welche erhoben werden konnten um einen sog. „Lose of follow - up“ auszugleichen. Demzufolge ändert sich die Grundgesamtheit (n)

für einzelne Berechnungen. Die genauen Details sind in den jeweiligen Tabellen im Ergebnisteil aufgeführt.

Mittels des Cox-Modells zur Regressionsanalyse der Überlebenszeit wurden die jeweiligen Prüfungsgruppen auf die statistische Assoziation zu mehreren untersuchten Parametern geprüft nach 30 Tagen, 3 Monaten und 1 Jahr (Cox 1972). In den Regressionsmodellen wurden andere relevante Variable eingeführt, z.B. Alter, Volumen der Blutung, usw. Die Hazard Ratios (HR) mit 95% Konfidenzintervallen (KI) wurden berechnet. Als signifikant werden in diesem Regressionsmodell p-Werte $\leq 0,2$ angesehen (Bursac et al. 2008). Es wurden folgende Parameter einbezogen: allgemeine Statinexposition vor ICB, Statintherapie nach ICB fortgeführt und Statintherapie nach ICB abgebrochen.

Die graphische Darstellung der Ergebniszeitanalyse erfolgte mit Hilfe von Kaplan-Meier-Diagrammen. Die statistische Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen zwei Kaplan-Meier-Kurven erfolgte mittels Log-Rank-Test. Eine Signifikanz wurde bei $p \leq 5\%$ (0,05) definiert.

In den letzten beiden Untersuchungsteilen wurde das sog. „Matching“-Verfahren nach Alter (± 1 Jahr), Geschlecht und NIHSS (± 2 Punkte) angewendet. Dadurch wurde die „Counfounding Bias“ minimiert und damit Störfaktoren auf Grund der Inhomogenität der Gruppen herausgefiltert. Dabei wurden Fallgruppe und Kontrollgruppe in einem bestimmten Verhältnis/Verteilung miteinander verglichen und aneinander angepasst, sodass sie in den oben genannten Faktoren ähnlich und somit vergleichbar sind (Bland und Altman 1994). Wir nutzten stets ein Verhältnis von 1:4. Die Signifikanzprüfung der Variablen erfolgte nach dem gleichen Muster wie bereits oben beschrieben.

Anhand dieses Vorgehens erfolgten vier Untersuchungsgänge, miteinander verglichen wurden dabei:

1. Statinexponierte gegen Nichtstatinexponierte
2. Statinexponierte mit fortgeführter Einnahme gegen Statinexponierte mit abgebrochener Einnahme nach ICB Auftritt
3. Match-Analyse: Statinexponierte mit abgebrochener Einnahme nach ICB gegen Nichtstatinexponierte
4. Match-Analyse: Statinexponierte mit fortgeführter Einnahme nach ICB gegen Nichtstatinexponierte.

3. Ergebnisse

3.1 Statinexponierte vs. Nichtstatinexponierte

Der Vergleich zwischen allen 63 Statinexponierten und 260 Nichtstatinexponierten zeigte, dass der systolische BD bei Krankenhausaufnahme bei den Statinexponierten mit 160 mmHg um 10 mmHg signifikant niedriger ($p=0,035$) war. Unter den Statinexponierten kamen Hypertonie ($p=0,04$), Diabetes Mellitus ($p=0,002$) Arrhythmie oder Vorhofflimmern ($p=0,001$) sowie ein Myokardinfarkt ($p<0,001$) signifikant häufiger in der Krankengeschichte vor. Die Einnahme von Antikoagulantien war unter den Statinexponierten signifikant höher ($p=0,007$), das Gleiche galt für zwei ($p=0,05$) oder mehr als zwei ($p=0,004$) Antikoagulantien. Weitere signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen wurden nicht festgestellt (Tabelle 1). Das am häufigsten verwendete Statin war SMV (48 Fälle). Die durchschnittliche Statindosis unter den Statinexponierten lag bei 20 mg am Tag.

Bezüglich der Blutungseigenschaften trat die isolierte Ventrikuläre Blutung signifikant häufiger unter den Statinexponierten auf ($p=0,007$). Das initiale Hämatomvolumen zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Kennzeichnende Unterschiede in Bezug auf die restlichen Blutungseigenschaften zwischen den Gruppen wurden nicht festgestellt (Tabelle 2).

Betreffend der Laborparameter hatten Statinexponierte zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme (Tag 0) einen signifikant höheren ALAT-Wert mit $0,45 \mu\text{mol/sl}$ im Vergleich mit $0,29 \mu\text{mol/sl}$ unter den Nichtstatinexponierten ($p=0,04$). Keine Unterschiede ergaben sich in den übrigen Parametern (Tabelle 3).

50 der Statinexponierten wurden mit Antihypertensiva in den ersten 24h nach Aufnahme therapiert (79%), bei den Nichtexponierten waren es 209 (80%). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ($p=0,86$).

	Statinexponiert (n= 63)		Nichtexponiert (n= 260)		P-Wert
Alter ¹	74	14 IQA	71	20 IQA	0,14
Geschlecht: männlich	37	59%	133	51%	0,28
Hypertonie	52	83%	181	70%	0,04
Diabetes mellitus	25	40%	55	21%	0,002
Myokardinfarkt	10	16%	9	3%	<0,001
Hirninfarkt	11	17%	28	10%	0,14
ICB ²	3	5%	10	4%	0,74
Arrhythmie/	26	41%	56	22%	0,001

Vorhofflimmern					
Aggregationshemmer	17	27%	44	17%	0,06
Antikoagulation	23	37%	53	20%	0,007
2 Antikoagulantien²	4	6%	4	2%	0,05
> 2 Antikoagulantien²	2	3%	0	0%	0,004
Initialer Glasgow Score					
≥13	17	27%	64	25%	0,69
NIHSS basal					
0-15	24	38%	103	40%	0,83
>15	39	62%	157	60%	0,83
Blutdruck					
Systolisch¹	160	30 IQA	170	46 IQA	0,035
MAP¹	110	17,5 IQA	116,6	33,3 IQA	0,10

Tabelle 1: Deskriptive Darstellung von Statinexponierten und Nichtstatinexponierten - Vgl. mit T-Test, ¹)U-Mann-Whitney-Test, ²)Exact-Fisher-Test, Interquartilsabstand (IQA), ICB=intracerebrale Blutung.

	Statinexponiert (n= 63)		Nichtexponiert (n= 260)		P-Wert
Läsionsseite					
links	31	49%	123	47%	0,79
rechts	26	41%	116	45%	
beide	6	10%	21	8%	
Lokalisation					
Basal Ganglien	19	30%	94	36%	0,37
Lobar	28	44%	94	36%	
Thalamus³	4	6%	13	5%	
Hirnstamm³	0	0%	11	4%	
Cerebellum³	3	5%	32	12%	
Ventrikulär^{2,3}	6	10%	6	2%	
Supra/infratentorial³	3	5%	10	4%	
Volumen (ml)¹	65,8	78,96 IQA	59,8	81,7 IQA	0,51
Ventrikulärer Einbruch	41	65%	158	61%	0,52
Hydrozephalus	15	24%	66	25%	0,79

Tabelle 2: Deskriptive Darstellung der Blutungseigenschaften von Statinexponierten und Nichtstatinexponierten - Vgl. mit T-Test, ¹)U-Mann-Whitney-Test, ²) isolierte intraventrikuläre Blutung, ³) Exact-Fisher-Test, Interquartilsabstand (IQA).

	Statinexponiert (n= 63)		Nichtexponiert (n= 260)		P-Wert
	Median	IQA	Median	IQA	
Leukozytenzahl (Gpt/L)	10,9	5,7	11,7	5,9	0,45
CRP (mg/dL)	5	5,0	5,0	6,0	0,46
Glukose (mmol/L)	9,6	4	8,66	3	0,12
Thrombozytenzahl (Gpt/L)	227	94	238	92	0,65
Hämatokrit (%)	39	0	40	0	0,70
ASAT (µmol/sl)	049	0,27	0,47	0,24	0,35
ALAT (µmol/sl)	0,45	0,34	0,44	0,29	0,04

Tabelle 3: Median mit Interquartilsabstand der Laborparameter am Tag der Krankenhausaufnahme (Tag 0) für Statinexponierte und Nichtstatinexponierte - Vgl. mit U-Mann- Whitney Test.

Glycerol wurde bei 3 Statinexponierten (5%) und 16 Nichtstatinexponierten (6%, $p=0,99$), Mannitol bei 4 Statinexponierten (6%) und 30 Patienten der Kontrollgruppe eingesetzt (12%, $p=0,36$). Eine chirurgische Therapie außer dem Anlegen einer EVD, namentlich Hämatomevakuierung mit oder ohne dekompresiver Kraniektomie, wurde bei 15 Statinnehmern (24%) und 59 Nichtstatinnehmern (23%, $p=0,85$) durchgeführt. Eine EVD erhielten 19 Patienten der Statingruppe (30%) und 76 Patienten der Kontrollgruppe (29%, $p=0,88$). Eine Intubation vor oder bei Krankenhausaufnahme erfolgte bei 29 der Statinexponierten (46%) und 123 der Nichtexponierten (47%), damit ist die Intubationsrate bei Statinnehmern nicht signifikant erhöht ($p=0,85$). Der Median der Zeit assistierter Beatmung war 4 Tage (Spannweite 1-43 Tage) in der Statingruppe und 5 Tage (Spannweite 1-34 Tage) in der Kontrollgruppe ($p=0,47$). Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes in der Statingruppe war im Median 7 Tage (Spannweite 1-43 Tage) und in der Kontrollgruppe 8 Tage (Spannweite 1-54 Tage) ohne signifikanten Unterschied ($p=0,51$).

Komplikationen traten bei 34 Statinexponierten (46%) auf, während in der Kontrollgruppe bei 133 Patienten Unregelmäßigkeiten vorkamen (51%, $p=0,69$). Unter den Komplikationsträgern zeigte sich ein signifikant häufigeres Aufkommen von 4 ZNS-Infektionen ($p=0,015$) und 4 kardiovaskulären Komplikationen ($p=0,015$) unter den Statinexponierten im Vergleich zu jeweils 2 unter den Nichtstatinexponierten. Ein gehäuftes Aufkommen an Blutungskomplikationen im Sinne einer erneuten ICB im klinischen Verlauf bis zur Krankenhauserlassung ließ sich hingegen nicht in der Statingruppe feststellen. Weitere statistisch relevante Unterschiede offenbarten sich nicht (Tabelle 4).

Komplikationen	Statinexponierte (n= 63)		Nichtstatinexponierte (n= 260)		P-Wert
Keine	29	46%	133	51%	0,69
Neurologisch					
erneute ICB ¹	0	0%	6	2%	0,6
Hirnschwellung ¹	0	0%	3	1%	0,99
Epileptischer Anfall ¹	2	3%	15	6%	0,54
Extracerebrale Blutung ¹	2	3%	1	0%	0,1
Hydrocephalus	5	8%	11	4%	0,22
Hirnfarkt ¹	1	2%	2	1%	0,48
Total	10	16%	37	14%	0,74
Infektiös					
Pneumonie	21	33%	75	29%	0,48
ZNS-Infektion ¹	4	6%	2	1%	0,015
urologische Infektion ¹	1	2%	18	7%	0,14
andere Infektionen ¹	3	5%	16	6%	0,99
Total	29	46%	111	43%	0,63
Kardiovaskulär ¹	4 ^a	6%	2	1%	0,015
Andere	8	13%	16	6%	0,08

Tabelle 4: Häufigkeit der Unterschiedlichen Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes bei Statinexponierten und Nichtstatinexponierten Vgl. mit T-Test, ¹) Exact-Fisher-Test, ^a) drei Myokardinfarkte.

Bei der Mortalität und dem funktionellem Ergebnis zeigten sich in der univariaten Analyse keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 5). Bei der Signifikanzprüfung der Mortalität wurden Patienten, von denen Verlaufsdaten nicht erhoben werden konnten, nicht berücksichtigt. Die genauen Details sind in Tabelle 5 dargestellt.

	Statin (n= 63)			Nichtexponierte (n= 260)			P-Wert
30-tages Mortalität	19	58 ^a	33%	72	248 ^b	29%	0,58
3-monats Mortalität	28	57 ^a	49%	102	241 ^b	42%	0,35
1-jahres Mortalität	37	56 ^a	59%	125	237 ^b	53%	0,07
NIHSS Entlassung >15	37		66%	146		56%	0,71
GOS 4-5 Entlassung	22		35%	88		34%	0,87

Tabelle 5: Mortalität und funktionelles Ergebnis von Statinexponierten und Nichtstatinexponierten - Vgl. mit T-Test, ^a) Anzahl der von 63 Statinexponierten verfügbaren Überlebenszeitdaten, ^b) Anzahl der von 260 Nichtstatinexponierten verfügbaren Überlebenszeitdaten.

Die grafische Darstellung der Überlebenszeit lässt einen geringfügigen Trend mit Vorteilen im langfristigen Überleben zugunsten der Nichtstatinexponierten erahnen (Abbildung 2). Dieser Trend konnte statistisch nicht nachgewiesen werden (Log-Rank-Test $p=0,17$).

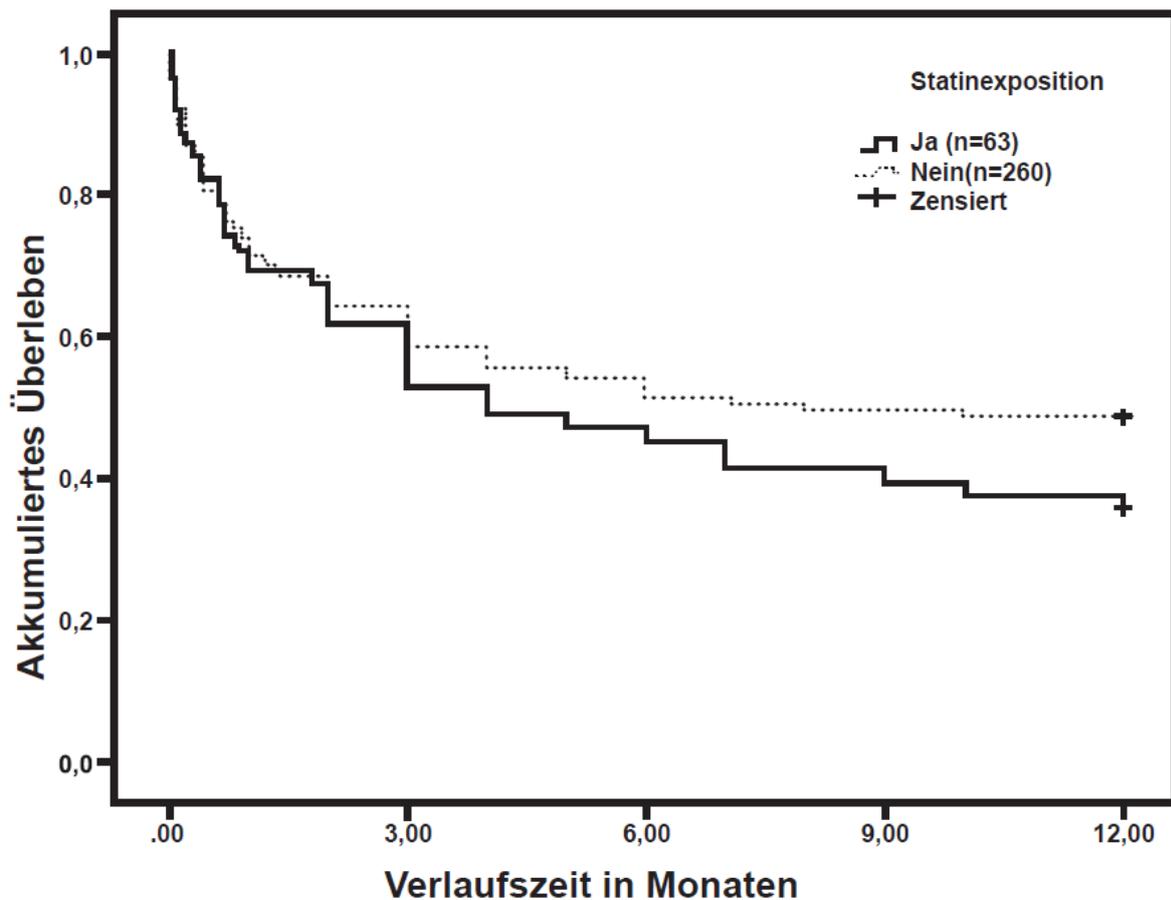


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve der Überlebenszeit von Statinexponierten und Nichtstatinexponierten nach 1 Jahr.

Die multivariable Cox-Regressionsanalyse nach 30 Tagen, 3 Monaten und 1 Jahr zeigte keine Beeinflussung der Mortalität durch die Variablen allgemeine Statinexposition vor ICB oder Nichtstatinexposition.

3.2 Statinexponierte mit fortgeführter Therapie im Vergleich mit Statinexponierten mit abgebrochener Therapie

Die Statintherapie wurde bei 18 von 63 Patienten abgesetzt und bei 45 fortgeführt. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ergaben sich weder bei Alter, Geschlecht, dem Aufkommen an Vorerkrankungen, noch der Einnahme von Antikoagulantien, dem BD bei Krankenhausaufnahme als auch dem basalen NIHSS oder dem initialen GCS (Tabelle 6). Die durchschnittliche Statindosis unter den nach ICB fortgeführt Statinexponierten als auch unter den abgebrochen Statinexponierten nach ICB lag bei 20 mg am Tag.

Das initiale Hämatomvolumen zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Bezüglich der weiteren Blutungseigenschaften ergaben sich ebenfalls keine signifikant unterschiedlichen Mittelwerte zwischen den Gruppen (Tabelle 7).

Die Analyse der Laborparameter zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme zeigte keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 8).

	Statintherapie abgebrochen (n= 18)		Statintherapie fortgeführt (n= 45)		P-Wert
Alter ¹	67	13 IQA	75	14 IQA	0,18
Geschlecht: männlich	14	78%	23	51%	0,08
Hypertonie	13	72%	39	87%	0,17
Diabetes mellitus	6	33%	19	42%	0,51
Myokardinfarkt ²	3	17%	7	16%	0,99
Hirninfarkt	5	28%	6	13%	0,26
ICB ²	0	0%	3	7%	0,55
Arrhythmie/ Vorhofflimmern	7	39%	19	42%	0,99
Aggregationshemmer ²	4	22%	13	29%	0,75
Antikoagulation	7	39%	16	36%	0,30
2 Antikoagulantien ²	3	17%	1	2%	0,06
> 2 Antikoagulantien ²	1	6%	1	2%	0,44
Initialer Glasgow Score					
≥13 ²	4	22%	13	29%	0,75
NIHSS basal					
0-15	6	33%	18	40%	0,62

>15	12	67%	27	60%	0,62
Blutdruck					
Systolisch ¹	160	53 IQA	160	25 IQA	0,77
MAP ¹	113,3	35 IQA	110	15 IQA	0,52

Tabelle 6: Deskriptive Darstellung von Statinexponierten mit fortgeführter Statintherapie im Vergleich Statinexponierte mit abgebrochener Statintherapie - Vgl. mit T-Test, ¹)U-Mann-Whitney-Test, ²)Exact-Fisher-Test, Interquartilsabstand (IQA), ICB=intracerebrale Blutung.

	Statintherapie abgebrochen (n= 18)		Statintherapie fortgeführt (n= 45)		P-Wert
Läsionsseite					
links	8	44%	23	51%	0,47
rechts	7	39%	19	42%	
Beide ³	3	17%	3	7%	
Lokalisation					
Basal Ganglien	5	28%	14	31%	0,37
Lobar	7	39%	21	47%	
Thalamus ³	0	0%	4	9%	
Hirnstamm ³	2	11%	1	2%	
Cerebellum ³	3	17%	3	7%	
Ventrikulär ^{2,3}	1	6%	2	4%	
Supra/infratentorial ³	3	17%	10	22%	
Volumen (ml) ¹	88,1	73,6 IQA	64,8	68,3 IQA	0,27
Ventrikulärer Einbruch	15	83%	26	58%	0,08
Hydrozephalus ³	4	22%	11	24%	0,99

Tabelle 7: Deskriptive Darstellung der Blutungseigenschaften von Statinexponierten mit fortgeführter Statintherapie im Vergleich Statinexponierte mit abgebrochener Statintherapie - Vgl. mit T-Test, ¹)U-Mann-Whitney-Test, ²) isolierte intraventrikuläre Blutung, ³) Exact-Fisher-Test, Interquartilsabstand (IQA).

	Statintherapie abgebrochen (n= 18)		Statintherapie fortgeführt (n= 45)		P-Wert
	Median	IQA	Median	IQA	
Leukozytenzahl (Gpt/L)	12,8	6,1	10,6	5,3	0,15
CRP (mg/dL)	5	6,0	5,0	4	0,70
Glukose (mmol/L)	9,82	4	9,45	4	0,67
Thrombozytenzahl (Gptl/L)	222	64	235	110	0,77
Hämatokrit (%)	40	0	38	0	0,13
ASAT (µmol/sl)	0,45	0,16	0,5	0,33	0,34
ALAT (µmol/sl)	0,36	0,43	0,41	0,24	0,40

Tabelle 8: Median mit Interquartilsabstand der Laborparameter am Tag der Krankenhausaufnahme (Tag 0) von Statinexponierten mit abgebrochener Statintherapie und Statinexponierte mit fortgeführter Statintherapie - Vgl. mit T-Test U-Mann-Whitney-Test.

14 (78%) der Patienten mit abgebrochener Statintherapie wurden mit Antihypertensiva in den ersten 24h nach Aufnahme therapiert, bei den Patienten mit fortgeführter Statintherapie waren es 36 (80%, $p=0,84$). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Glycerol wurde bei 1 Patienten mit abgebrochener Statintherapie (6%) und 2 Patienten mit fortgeführter Statintherapie (4%, $p=0,99$) angewendet. Mannitol bei 2 Patienten in beiden Gruppen ($p=0,57$). Eine chirurgische Therapie außer dem Anlegen einer EVD, namentlich Hämatomevakuierung mit oder ohne dekompressiver Kraniektomie, wurde bei 7 Patienten mit abgebrochener (39%) und bei 8 Patienten mit fortgeführter Statintherapie (18%, $p=0,76$) durchgeführt. Eine EVD erhielten 5 Patienten der Gruppe mit abgebrochener Statintherapie (28%) und 14 Patienten der Gruppe mit fortgeführter Statintherapie (31%, $p=0,79$). Eine Intubation vor oder bei Krankenhausaufnahme erfolgte bei 13 mit abgebrochener Statintherapie (72%) und 16 mit fortgeführter Statintherapie (36%), damit ist die Intubationsrate bei fortgeführter Statintherapie signifikant niedriger ($p=0,008$). Der Median der Zeit assistierter Beatmung war 3 Tage (Spannweite 1-43 Tage) in der Gruppe mit abgebrochener Statintherapie und 6 Tage (Spannweite 1-20 Tage) in der Gruppe mit fortgeführter Statintherapie ($p=0,56$). Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes unter den Patienten mit abgebrochener Statintherapie war im Median 4,5 Tage (Spannweite 1-43 Tage) und unter den Patienten mit fortgeführter Statintherapie 8 Tage (Spannweite 2-36 Tage) ohne signifikanten Unterschied ($p=0,079$).

Komplikationen insgesamt traten bei 9 Statinexponierten mit abgebrochener Statintherapie (50%) auf, während unter den Statinexponierten mit fortgeführter Therapie es bei 25 Patienten zu Unregelmäßigkeiten kam (56%, $p=0,69$). Ein gehäuftes Aufkommen an Blutungskomplikationen im Sinne einer erneuten ICB im klinischen Verlauf bis zur Krankenhausentlassung ließ sich in keiner der Gruppen feststellen. Die genauen Details sind in Tabelle 12 dargestellt. Es offenbarten sich keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 9).

Komplikationen	Statintherapie fortgeführt (n= 45)		Statintherapie abgebrochen (n= 18)		P-Wert
Keine	20	44%	9	50%	0,69
Neurologisch					
erneute ICB ¹	0	0%	0	0%	0,99
Hirnschwellung ¹	0	0%	0	0%	0,99
Epileptischer Anfall ¹	2	4%	0	0%	0,99
Extracerebrale Blutung ¹	1	2%	1	6%	0,49
Hydrocephalus ¹	4	9%	1	6%	0,99
Hirnfarkt ¹	1	2%	0	0%	0,99
Total ¹	8	18%	2	11%	0,71
Infektiös					
Pneumonie	15	33%	6	33%	0,99
ZNS-Infektion ¹	4	9%	0	0%	0,32
urologische Infektion ¹	1	2%	0	0%	0,99
andere Infektionen ¹	2	4%	1	6%	0,99
Total	22	49%	7	39%	0,47
Kardiovaskulär ¹	1 ^b	2%	3 ^a	17%	0,07
Andere ¹	7	16%	1	6%	0,42

Tabelle 9: Häufigkeit der unterschiedlichen Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes bei fortgeführter Statintherapie und abgebrochener Statintherapie - Vgl. mit T-Test, ¹) Exact-Fisher-Test, ^a) zwei Myokardinfarkte, ^b) ein Myokardinfarkt.

Bei der Signifikanzprüfung der Mortalität sind wiederum Daten von Patienten, von denen keine Follow-up-Fakten erhoben werden konnten, nicht berücksichtigt. Die genauen Details sind in Tabelle

10 aufgeführt. Von den Patienten mit abgebrochener Statintherapie verstarben 11 (69%) und von den Patienten mit fortgeführter Statintherapie 8 (19%) in den ersten 30 Tagen nach ICB. Damit ist die Mortalität unter den Patienten mit abgebrochener Statintherapie 30 Tage nach ICB signifikant erhöht ($p=0,001$). 13 (87%) mit abgebrochener Statintherapie waren 3 Monate nach ICB verstorben, im Vergleich zu 15 (37%) Patienten mit fortgeführter Statintherapie, somit war die Mortalität signifikant höher bei abgebrochener Statintherapie ($p=0,001$). 14 (93%) Patienten mit abgebrochener Statintherapie waren 1 Jahr nach ICB verstorben, im Vergleich zu 23 (56%) Patienten mit fortgeführter Statintherapie, somit war die Mortalität signifikant höher bei abgebrochener Statintherapie ($p=0,015$). Einen funktionell schlechten NIHSS > 15 bei Krankenhausentlassung zeigte sich mit 15 Patienten (83%) unter abgebrochener Statintherapie signifikant häufiger ($p=0,012$), als bei 22 Patienten (49%) unter fortgeführter Statintherapie. Einen günstigen GOS 4-5 bei Entlassung zeigten 3 (17%) Patienten mit abgebrochener Statintherapie im Vergleich zu 19 (42%) Patienten mit fortgeführter Statintherapie ($p=0,05$). Es zeigten sich keine weiteren signifikanten Unterschiede (Tabelle 10).

	Statintherapie abgebrochen (n= 18)			Statintherapie fortgeführt (n= 45)			P-Wert
30-tages Mortalität	11	16 ^a	69%	8	42 ^b	19%	0,001
3-monats Mortalität	13	15 ^a	87%	15	41 ^b	37%	0,001
1-jahres Mortalität	14	15 ^a	93%	23	41 ^b	56%	0,015
NIHSS Entlassung >15	15		83%	22		49%	0,012
GOS 4-5 Entlassung¹	3		17%	19		42%	0,05

Tabelle 10: Mortalität und funktionelles Ergebnis von Statinexponierten mit abgebrochener und fortgeführter Statintherapie - Vgl. mit T-Test, ¹) Exact-Fischer-Test, ^a) Anzahl der von 18 Statinexponierten mit abgebrochener Statintherapie nach ICB verfügbaren Überlebenszeitdaten, ^b) Anzahl der von 45 Statinexponierten mit fortgeführter Statintherapie nach ICB verfügbaren Überlebenszeitdaten.

Die grafische Darstellung der Überlebenszeit verdeutlicht, dass Statinexponierte mit fortgeführter Statintherapie eine höhere Überlebensrate aufweisen als Statinexponierte mit abgebrochener Therapie (Abbildung 3). Dieser Unterschied zwischen den Kaplan-Meier-Kurven der Überlebenszeit ist signifikant (Log-Rank-Test $p=0,0015$).

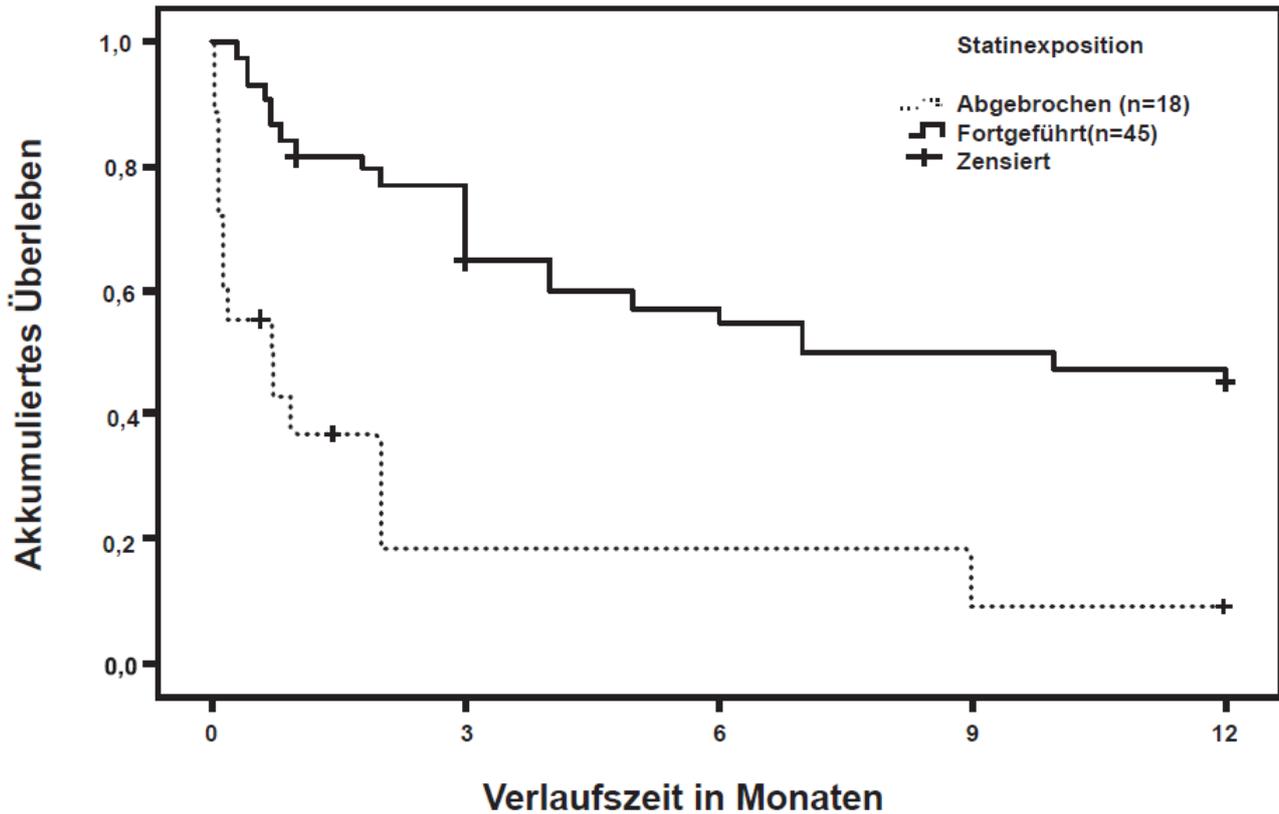


Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve der Überlebenszeit von Statinexponierten mit fortgeführter Statintherapie und Statinexponierten mit abgebrochener Statintherapie nach 1 Jahr.

Die Cox-Regressionsanalyse der Überlebenszeit zeigt, dass der Abbruch der Statintherapie nach ICB die Sterblichkeit um das 6,9 Fache ($p=0,002$) nach 30 Tagen, um das 6,1 Fache ($p=0,001$) nach 3 Monaten und um das 5,46 Fache ($p=0,001$) nach 1 Jahr gegenüber der Fortführung der Statintherapie nach ICB steigerte (Tabelle 11).

Statintherapie abgebrochen	HR	KI (95%)		P-Wert
		untere	obere	
30 Tage	6,9	2,09	23,13	0,002
3 Monate	6,1	2,36	16,25	0,001
1 Jahr	5,46	2,435	12,273	0,001

Tabelle 11: Cox –Regressionsanalyse zur Beeinflussung der Überlebenszeit durch Abbruch der Statintherapie nach 30 Tagen, 3 Monaten und 1 Jahr im Vergleich von Statinexponierten mit abgebrochener Statintherapie und fortgeführter Statintherapie, HR= Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall.

3.3 Match-Analyse: Statinexponierte mit abgebrochener Statintherapie gegen Nichtexponierte

Im Vergleich zwischen 18 Statinexponierten mit abgebrochener Therapie und 57 gematchten Nichtstatinexponierten zeigte sich, dass die Patienten mit abgebrochener Statintherapie signifikant häufiger 2 Antikoagulantien einnahmen als Nichtstatinexponierte ($p=0,04$). Keine Assoziationen zeigten sich in den übrigen Parametern (Tabelle 12). Die durchschnittliche Statindosis unter den Statinexponierten mit abgebrochener Statintherapie nach ICB lag bei 20 mg am Tag.

Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich zwischen den beiden Gruppen in den Blutungseigenschaften. Auch das initiale Hämatomvolumen war nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 13).

Die Analyse der Laborparameter des Aufnahmetages (Tag 0) zeigte keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 14).

	Statintherapie abgebrochen (n= 18)		Nichtstatinexponierte (n= 57)		P-Wert
Alter ¹	67	13 IQA	70	12 IQA	0,40
Geschlecht: männlich	14	78%	34	60%	0,26
Hypertonie	13	72%	44	77%	0,75
Diabetes mellitus	6	33%	14	25%	0,46
Myokardinfarkt ²	3	17%	3	5%	0,14
Hirninfarkt	5	28%	6	11%	0,12
ICB ²	0	0%	3	5%	0,99
Arrhythmie/ Vorhofflimmern	7	39%	15	26%	0,30
Aggregationshemmer ²	4	22%	13	23%	0,99
Antikoagulation	7	39%	12	21%	0,12
2 Antikoagulantien ²	3	17%	1	2%	0,04
> 2 Antikoagulantien ²	1	6%	0	0%	0,24
Initialer Glasgow Score					
≥13 ²	4	22%	17	30%	0,76
NIHSS basal					
0-15	6	33%	24	42%	0,50

>15	12	67%	33	58%	0,50
Blutdruck					
Systolisch ¹	160	53 IQA	178	58 IQA	0,47
MAP ¹	111,6	32,5 IQA	116,6	36,7 IQA	0,43

Tabelle 12: Deskriptive Darstellung Statinexponierte mit abgebrochener Statintherapie und Nichtexponierte in der Match-Analyse - Vgl. mit T-Test, ¹)U-Mann-Whitney-Test, ²)Exact-Fisher-Test, Interquartilsabstand (IQA), ICB=intracerebrale Blutung.

	Statintherapie abgebrochen (n= 18)		Nichtstatinexponierte (n= 57)		P-Wert
Läsionsseite					
links	8	44%	31	54%	0,46
rechts	7	39%	24	42%	
Beide ³	3	17%	2	4%	
Lokalisation					
Basal Ganglien	5	28%	17	30%	0,77
Lobar	7	39%	22	39%	
Thalamus ³	0	0%	1	2%	
Hirnstamm ³	0	0%	1	2%	
Cerebellum ³	2	11%	11	19%	
Ventrikulär ^{2,3}	3	17%	4	7%	
Supra/infratentorial ³	1	6%	1	2%	
Volumen (ml) ¹	88,1	73,4 IQA	69,4	68,3 IQA	0,34
Ventrikulärer Einbruch	15	83%	36	63%	0,15
Hydrozephalus	4	22%	14	25%	0,99

Tabelle 13: Deskriptive Darstellung der Blutungseigenschaften von Statinexponierten mit abgebrochener Statintherapie und Nichtexponierten in der Match-Analyse - Vgl. mit T-Test, ¹)U-Mann-Whitney-Test, ²) isolierte intraventrikuläre Blutung, ³) Exact-Fisher-Test, Interquartilsabstand (IQA)

	Statintherapie abgebrochen (n= 18)		Nichtstatinexponierte (n= 57)		P-Wert
	Median	IQA	Median	IQA	
Leukozytenzahl (Gpt/L)	12,8	6,1	12,4	6,1	0,82
CRP (mg/dL)	5,0	6,0	5,6	8	0,64
Glukose (mmol/L)	9,82	4	8,86	5	0,37
Thrombozytenzahl (Gpt/L)	222	64	249	84	0,17

Hämatokrit (%)	40	0	40	0	0,58
ASAT (µmol/sl)	0,45	0,16	0,47	0,29	0,95
ALAT (µmol/sl)	0,36	0,43	0,32	0,3	0,85

Tabelle 14: Median mit Interquartilsabstand der Laborparameter am Tag der Krankenhausaufnahme (Tag 0) von Statinexponierten mit abgebrochener Statintherapie und Nichtstatinexponierten in der Match-Analyse- Vgl. mit U-Mann- Whitney Test.

14 (78%) der Statinexponierten mit abgebrochener Statintherapie wurden mit Antihypertensiva in den ersten 24h nach Aufnahme therapiert, bei den Nichtstatinexponierten waren es 50 (88%). Es zeigten sich keine kennzeichnenden Unterschiede ($p=0,3$).

Glycerol wurde bei 1 Patient mit abgebrochener Statintherapie angewendet (6%) und bei 4 Nichtstatinexponierten (7%, $p=0,99$) und Mannitol bei 2 Patienten mit abgebrochener Statintherapie (11%) und 10 Nichtstatinexponierten (18%, $p=0,71$). Eine chirurgische Therapie außer dem Anlegen einer EVD, namentlich Hämatomevakuierung mit oder ohne dekompressiver Kraniektomie, wurde bei 7 Statinexponierten mit abgebrochener Therapie (39%) und 16 Nichtstatinexponierten (28%, $p=0,38$) durchgeführt. Eine EVD erhielten 5 Patienten mit abgebrochener Statintherapie (28%) und 20 Patienten der Nichtstatinexponierten (35%, $p=0,77$). Eine Intubation vor oder bei Krankenhausaufnahme erfolgte bei 12 Patienten mit abgebrochener Statintherapie (67%) und 25 der Nichtstatinexponierten (44%, $p=0,09$). Der Median der Zeit assistierter Beatmung war 3 Tage (Spannweite 1-43 Tage) unter den Patienten mit abgebrochener Statintherapie und 4 Tage (Spannweite 1-27 Tage) unter den Nichtstatinexponierten ($p=0,97$). Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes in der Gruppe mit abgebrochener Statintherapie war im Median 4,5 Tage (Spannweite 1-43 Tage) und in der Kontrollgruppe 9 Tage (Spannweite 2-34 Tage) ohne signifikanten Unterschied ($p=0,052$).

Komplikationen traten bei 9 Statinexponierten mit abgebrochener Statintherapie (50%) auf, während unter den Nichtstatinexponierten es bei 34 Patienten zu Unregelmäßigkeiten kam (60%, $p=0,47$). Zur detaillierten Aufstellung siehe Tabelle 20. Unter den Statinexponierten mit abgebrochener Therapie befanden sich mit 3 Patienten (16,6%) signifikant häufiger kardiovaskuläre Komplikationen als unter den Nichtstatinexponierten ($p=0,012$). Ein gehäuftes Aufkommen an Blutungskomplikationen im Sinne einer erneuten ICB im klinischen Verlauf bis zur Krankenhausentlassung ließ sich hingegen nicht in der Statingruppe feststellen. Weitere statistisch relevante Unterschiede offenbarten sich nicht (Tabelle 15).

Komplikationen	Statintherapie abgebrochen (n= 18)		Nichtstatinexponierte (n= 57)		P-Wert
Keine	9	50%	23	40%	0,99
Neurologisch					
erneute ICB ¹	0	0%	0	0%	0,99
Hirnschwellung ¹	0	0%	1	2%	0,99
Epileptischer Anfall ¹	0	0%	6	11%	0,33
Extracerebrale Blutung ¹	1	6%	0	0%	0,24
Hydrocephalus ¹	1	6%	4	7%	0,99
Hirnfarkt ¹	0	0%	0	0%	0,99
Total ¹	2	11%	11	19%	0,72
Infektiös					
Pneumonie	6	39%	15	26%	0,56
ZNS-Infektion ¹	0	0%	1	2%	0,99
urologische Infektion ¹	0	0%	5	9%	0,33
andere Infektionen ¹	1	6%	4	7%	0,99
Total	7	45%	25	44%	0,71
Kardiovaskulär ¹	3 ^a	17%	0	0%	0,012
Andere ¹	1	6%	6	11%	0,99

Tabelle 15: Häufigkeit der unterschiedlichen Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes bei abgebrochener Statintherapie und Nichtstatinexponierten in der Match-Analyse - Vgl. mit T-Test, ¹) Exact-Fisher-Test, ^a) zwei Myokardinfarkte.

In die Signifikanzprüfung der Mortalität sind erneut nur Patienten eingegangen, von denen tatsächlich entsprechende Follow-Up-Daten erhoben werden konnten. Nach 30 Tagen verstarben 11 (69%) der Patienten aus der Gruppe mit abgebrochener Statintherapie sowie 14 (25%) von den Nichtstatinexponierten, sodass die Sterblichkeit nach 30 Tagen signifikant erhöht war bei abgebrochener Statintherapie ($p=0,002$). Nach 3 Monaten waren 13 (87%) Patienten mit abgebrochener Statintherapie verstorben, im Vergleich zu 24 (44%) der Nichtstatinexponierten. Damit zeigte sich auch die Mortalität nach 3 Monaten signifikant erhöht unter abgebrochener Statintherapie

($p=0,003$). Nach 1 Jahr waren 14 (93%) der Patienten mit abgebrochener Statintherapie verstorben, im Vergleich zu 30 (57%) Nichtstatinexponierten ($p=0,009$). Die genauen Details sind in Tabelle 16 dargestellt. Einen funktionell ungünstigen NIHSS > 15 hatten 15 (83%) Patienten mit abgebrochener Statintherapie und 33 (58%) Nichtstatinexponierte, sodass die Patienten mit abgebrochener Statintherapie ein signifikant schlechteres funktionelles Ergebnis bei Krankenhausentlassung hatten ($p=0,05$). Bezüglich der restlichen Parameter zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 16).

	Statintherapie abgebrochen (n= 18)			Nichtstatinexponiert (n= 57)			P-Wert
30-tages Mortalität	11	16 ^a	69%	14	56 ^b	25%	0,002
3-monats Mortalität	13	15 ^a	87%	24	55 ^b	44%	0,003
1-jahres Mortalität	14	15 ^a	93%	30	53 ^b	57%	0,009
NIHSS Entlassung >15	15		83%	33		58%	0,05
GOS 4-5 Entlassung¹	3		17%	22		39%	0,15

Tabelle 16: Mortalität und funktionelle Ergebnis von Statinexponierten mit abgebrochener Statintherapie und Nichtstatinexponierten in der Match-Analyse - Vgl. mit T-Test, ¹) Exact-Fisher-Test, ^a) Anzahl der von 18 Statinexponierten mit abgebrochener Statintherapie nach ICB verfügbaren Überlebenszeitdaten, ^b) Anzahl der von 57 Nichtstatinexponierten verfügbaren Überlebenszeitdaten.

Die grafische Darstellung der Überlebenszeit von Statinexponierten bei abgebrochener Therapie und Nichtstatinexponierten verdeutlicht, dass eine abgerochene Statintherapie nach ICB im Vergleich zur Nichtexposition zu einer schlechteren Überlebensrate nach 30 Tagen, 3 Monaten und 1 Jahr führt (siehe Abbildung 4). Der Unterschied zwischen den Kaplan-Meier-Kurven ist signifikant (Log-Rank-Test $p=0,014$).

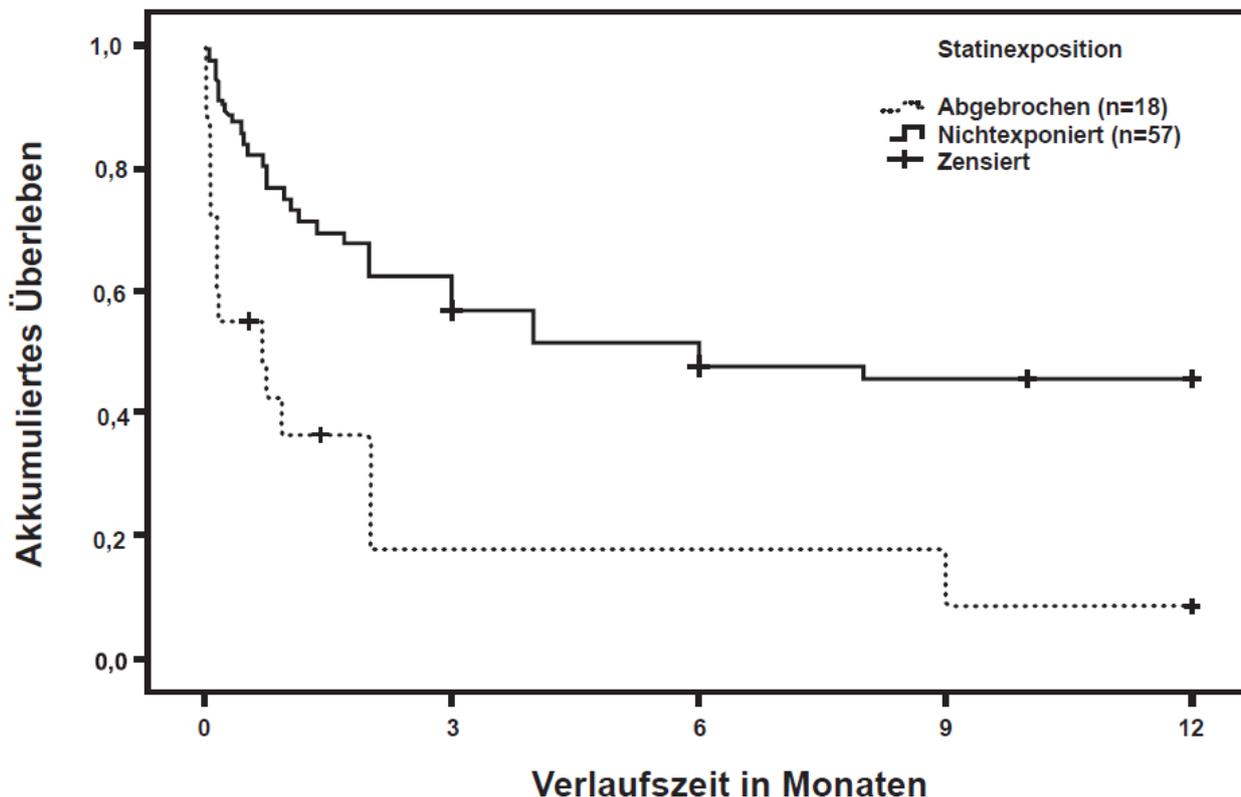


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve der Überlebenszeit von Statinexponierten mit abgebrochener Statintherapie und Nichtstatinexponierten nach 1 Jahr.

Die Cox-Regressionsanalyse der Überlebenszeit von Statinexponierten mit abgebrochener Statintherapie nach ICB und Nichtstatinexponierten zeigt, dass Patienten mit abgebrochener Statintherapie gegenüber Nichtstatinexponierten nach 30 Tagen eine um das 3,87 Fache ($p=0,001$), nach 3 Monaten eine um das 4,68 Fache ($p=0,001$) und nach 1 Jahr eine um das 4,1 Fache ($p=0,001$) gesteigerte Mortalität aufwiesen (Tabelle 17).

Statintherapie abgebrochen	HR	KI (95%)		P-Wert
		untere	obere	
30 Tage	3,87	1,695	8,873	0,001
3 Monate	4,68	2,143	10,232	0,001
1 Jahr	4,10	2,003	8,420	0,001

Tabelle 17: Cox – Regressionsanalyse zur Beeinflussung der Überlebenszeit durch Abbruch der Statintherapie nach 30 Tagen, 3 Monaten und 1 Jahr in der Match-Analyse von Statinexponierten mit abgebrochener Statintherapie und Nichtstatinexponierten, HR= Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall.

3.4 Match-Analyse: Statinexponierte mit fortgeführter Statintherapie gegen Nichtstatinexponierte

Im Vergleich von 45 Statinexponierten mit fortgeführter Statintherapie und 181 gematchten Nichtstatinexponierten zeigte sich, dass eine Hypertonie ($p=0,018$), ein Diabetes Mellitus II ($p=0,008$), eine Arrhythmie/Vorhofflimmern ($p=0,01$) und ein Myokardinfarkt ($p=0,002$) in der Vorgeschichte signifikant häufiger in der Gruppe der fortgeführten Statintherapie vorkam. Außerdem nahmen die Patienten der Statingruppe signifikant häufiger ein Antikoagulans ein als die Nichtstatinexponierten ($p=0,04$). Signifikant niedriger war mit 160 mmHg der systolische BD bei Krankenhausaufnahme bei den Statinexponierten mit fortgeführter Therapie im Vergleich mit 170mmHg bei den Nichtstatinexponierten ($p=0,042$). In allen übrigen Parametern zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 18). Die durchschnittliche Statindosis unter den Statinexponierten mit fortgeführter Statintherapie nach ICB lag bei 20 mg am Tag.

Das initiale Hämatomvolumen zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Bezüglich der restlichen Blutungseigenschaften zeigten sich ebenfalls keine kennzeichnenden Unterschiede (Tabelle 19).

Im Vergleich der Laborparameter zeigte sich der ALAT-Wert mit 0,41 $\mu\text{mol/s.l.}$ in der Statingruppe gegenüber 0,32 $\mu\text{mol/s.l.}$ in der Gruppe der Nichtstatinexponierten erhöht ($p=0,024$). In allen anderen Parametern zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 20).

	Statintherapie fortgeführt		Nichtstatinexponierte		P-Wert
	(n= 45)		(n= 181)		
Alter ¹	75	14 IQA	72	13 IQA	0,10
Geschlecht: männlich	23	51%	83	46%	0,52
Hypertonie	39	87%	125	69%	0,018
Diabetes mellitus	19	42%	41	23%	0,008
Myokardinfarkt	7	16%	6	3%	0,002
Hirninfarkt	6	13%	20	11%	0,66
ICB ²	3	7%	7	4%	0,41
Arrhythmie/ Vorhofflimmern	19	42%	42	23%	0,01
Aggregationshemmer	13	29%	33	18%	0,11
Antikoagulation	16	36%	38	21%	0,04

2 Antikoagulantien ²	1	2%	3	2%	0,99
> 2 Antikoagulantien ²	1	2%	0	0%	0,19
Initialer Glasgow Score					
≥13	13	29%	43	24%	0,47
NIHSS basal					
0-15	18	40%	73	40%	0,96
>15	27	60%	108	60%	0,96
Blutdruck					
Systolisch ¹	160	23 IQA	170	50 IQA	0,042
MAP ¹	110	15 IQA	116,6	34,7 IQA	0,19

Tabelle 18: Deskriptive Darstellung von Statinexponierten mit fortgeführter Statintherapie im Vergleich mit Nichtstatinexponierten in der Match-Analyse - Vgl. mit T-Test, ¹)U-Mann-Whitney-Test, ²)Exact-Fisher-Test, Interquartilsabstand (IQA), ICB=intracerebrale Blutung.

	Statintherapie fortgeführt (n= 45)		Nichtstatinexponierte (n= 181)		P-Wert
Läsionsseite					
links	23	51%	89	49%	0,92
rechts	19	42%	77	43%	
Beide ³	3	7%	15	8%	
Lokalisation					
Basal Ganglien	14	31%	69	38%	0,08
Lobar	21	47%	64	35%	
Thalamus ³	4	9%	11	6%	
Hirnstamm ³	0	0%	7	4%	
Cerebellum ³	1	2%	22	12%	
Ventrikulär ³	3	7%	3	2%	
Supra/infratentorial ³	2	4%	5	3%	
Volumen (ml) ¹	64,8	68,32 IQA	63	77,09IQA	0,90
Ventrikulärer Einbruch	26	58%	114	63%	0,52
Hydrozephalus	11	24%	41	23%	0,79

Tabelle 19: Deskriptive Darstellung der Blutungseigenschaften von Statinexponierten mit abgebrochener Statintherapie und Nichtexponierten in der Match-Analyse - Vgl. mit T-Test, ¹)U-Mann-Whitney-Test, ²) isolierte intraventrikuläre Blutung, ³) Exact-Fisher-Test, Interquartilsabstand (IQA).

	Statintherapie fortgeführt (n= 45)		Nichtstatinexponierte (n= 181)		P-Wert
	Median	IQA	Median	IQA	
Leukozytenzahl (Gpt/L)	10,6	5,3	11,2	5,5	0,26
CRP (mg/dL)	5,0	4,0	5,0	8,0	0,32
Glukose (mmol/L)	9,45	4	8,64	3	0,21
Thrombozytenzahl (Gpt/L)	237	69,04	242,3	72,67	0,65
Hämatokrit (%)	38	0	40	0	0,36
ASAT (µmol/sl)	0,50	0,34	0,47	0,25	0,22
ALAT (µmol/sl)	0,41	0,24	0,32	0,23	0,024

Tabelle 20: Median mit Interquartilsabstand der Laborparameter am Tag der Krankenhausaufnahme (Tag 0) von Statinexponierten mit fortgeführter Statintherapie und Nichtstatinexponierten in der Match-Analyse - Vgl. mit U-Mann-Whitney Test, IQA= Interquartilsabstand.

36 der Statinexponierten mit fortgeführter Statintherapie wurden mit Antihypertensiva in den ersten 24h nach Aufnahme therapiert (80%), bei den Nichtexponierten waren es 147 (81%). Es zeigten sich keine kennzeichnenden Unterschiede ($p=0,85$).

Glycerol wurde bei 2 Statinexponierten mit fortgeführter Statintherapie (4%) und 10 Nichtstatinexponierten (6%, $p=0,99$), Mannitol bei 2 Statinexponierten (4%) und 20 Patienten der Kontrollgruppe eingesetzt (11%, $p=0,26$). Eine chirurgische Therapie außer dem Anlegen einer EVD, namentlich Hämatomevakuierung mit oder ohne dekompressiver Kraniektomie, wurde bei 8 Statinnehmern mit fortgeführter Statintherapie (18%) und 47 Nichtstatinnehmern (26%, $p=0,68$) durchgeführt. Eine EVD erhielten 14 Patienten der Statingruppe (31%) und 54 Patienten der Kontrollgruppe (29%, $p=0,86$). Eine Intubation vor oder bei Krankenhausaufnahme erfolgte bei 16 der Statinexponierten mit fortgeführter Statintherapie (36%) und 85 der Nichtexponierten (47%), damit ist die Intubationsrate bei Statinnehmern nicht signifikant erhöht ($p=0,16$). Der Median der Zeit assistierter Beatmung war 6 Tage (Spannweite 1-20 Tage) in der Statingruppe und 5 Tage (Spannweite 1-34 Tage) in der Kontrollgruppe ($p=0,36$). Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes in der Statingruppe war im Median 8 Tage (Spannweite 2-36 Tage) und in der Kontrollgruppe 8 Tage (Spannweite 1-37 Tage) ohne signifikanten Unterschied ($p=0,86$).

Komplikationen traten bei 25 Statinexponierten mit fortgeführter Statintherapie (56%) auf, während unter den Nichtstatinexponierten es bei 79 Patienten zu Unregelmäßigkeiten kam (79%, $p=0,44$), zur genauen Differenzierung siehe Tabelle 28. Unter den Statinexponierten mit fortgeführter Therapie befanden sich 4 Patienten (8,9%) mit ZNS-Infektionen im Vergleich zu einem 1 Patienten unter den Nichtstatinexponierten (0,6%, $p=0,006$). Ein gehäuftes Aufkommen an Blutungskomplikationen im

Sinne einer erneuten ICB im klinischen Verlauf bis zur Krankenhausesentlassung ließ sich hingegen nicht in der Statingruppe feststellen. Weitere signifikante Unterschiede offenbarten sich nicht (Tabelle 21).

Komplikationen	Statintherapie fortgeführt (n= 45)		Nichtstatinexponierte (n= 181)		P-Wert
Keine	20	44%	102	56%	0,15
Neurologisch					
erneute ICB ¹	0	0%	5	3%	0,59
Hirnschwellung ¹	0	0%	1	1%	0,99
Epileptischer Anfall ¹	2	4%	16	9%	0,54
Extracerebrale Blutung ¹	1	2%	0	0%	0,2
Hydrocephalus ¹	4	9%	10	6%	0,49
Hirnininfarkt ¹	1	2%	1	1%	0,36
Total	8	18%	33	18%	0,94
Infektiös					
Pneumonie	15	33%	51	28%	0,5
ZNS-Infektion ¹	4	9%	1	1%	0,006
urologische Infektion ¹	1	2%	14	8%	0,31
andere Infektionen ¹	2	4%	13	7%	0,74
Total	22	49%	79	44%	0,53
Kardiovaskulär ¹	1 ^a	2%	2	1%	0,49
Andere	7	16%	13	7%	0,08

Tabelle 21: Häufigkeit der unterschiedlichen Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes bei fortgeführter Statintherapie und Nichtstatinexponierten in der Match-Analyse - Vgl. mit T-Test, ¹) Exact-Fisher-Test, ^a) ein Myokardinfarkt.

Wiederum sind bei der Signifikanzprüfung der Mortalität nur Patienten berücksichtigt, von denen tatsächlich entsprechende Überlebensdaten erhoben werden konnten. Die genauen Details sind in Tabelle 22 dargestellt. Bezüglich der Mortalität nach 30 Tagen (p=0,42), 3 Monaten (p=0,7) und 12 Monaten (p=0,83) waren keine signifikanten Unterschiede in der univariaten Analyse nachweisbar (Tabelle 29). In Bezug auf das funktionelle Ergebnis wiesen bei Krankenhausesentlassung mit 122 (67%) der Nichtstatinexponierten, im Vergleich zu 22 (49%) der Statinexponierten mit fortgeführter Statintherapie signifikant häufiger einen funktionell ungünstigen NIHSS > 15 auf (p=0,02, Tabelle 22).

	Statintherapie fortgeführt (n=45)			Nichtstatinexponierte (n=181)			P-Wert
30-tages Mortalität	8	42 ^a	19%	43	173 ^b	25%	0,42
3-monats Mortalität	15	41 ^a	37%	67	168 ^b	40%	0,7
1-jahres Mortalität	23	41 ^a	56%	89	164 ^b	54%	0,83
NIHSS Entlassung >15	22		49%	122		67%	0,02
GOS 4-5 Entlassung	19		42%	61		34%	0,28

Tabelle 22: Mortalität und funktionelle Ergebnis von Statinexponierten mit fortgeführter Statintherapie und Nichtstatinexponierten in der Match-Analyse - Vgl. mit T-Test, ^a) Anzahl der von 45 Statinexponierten mit fortgeführter Statintherapie nach ICB verfügbaren Überlebenszeitdaten, ^b) Anzahl der von 181 Nichtstatinexponierten verfügbaren Überlebenszeitdaten.

Die graphische Darstellung der Überlebenszeit von Statinexponierten mit fortgeführter Statintherapie und Nichtstatinexponierten lässt keinen eindeutigen Unterschied erkennen (Abbildung 5). Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Kaplan-Meier-Kurven nachgewiesen werden (Log-Rank-Test p=0,99).

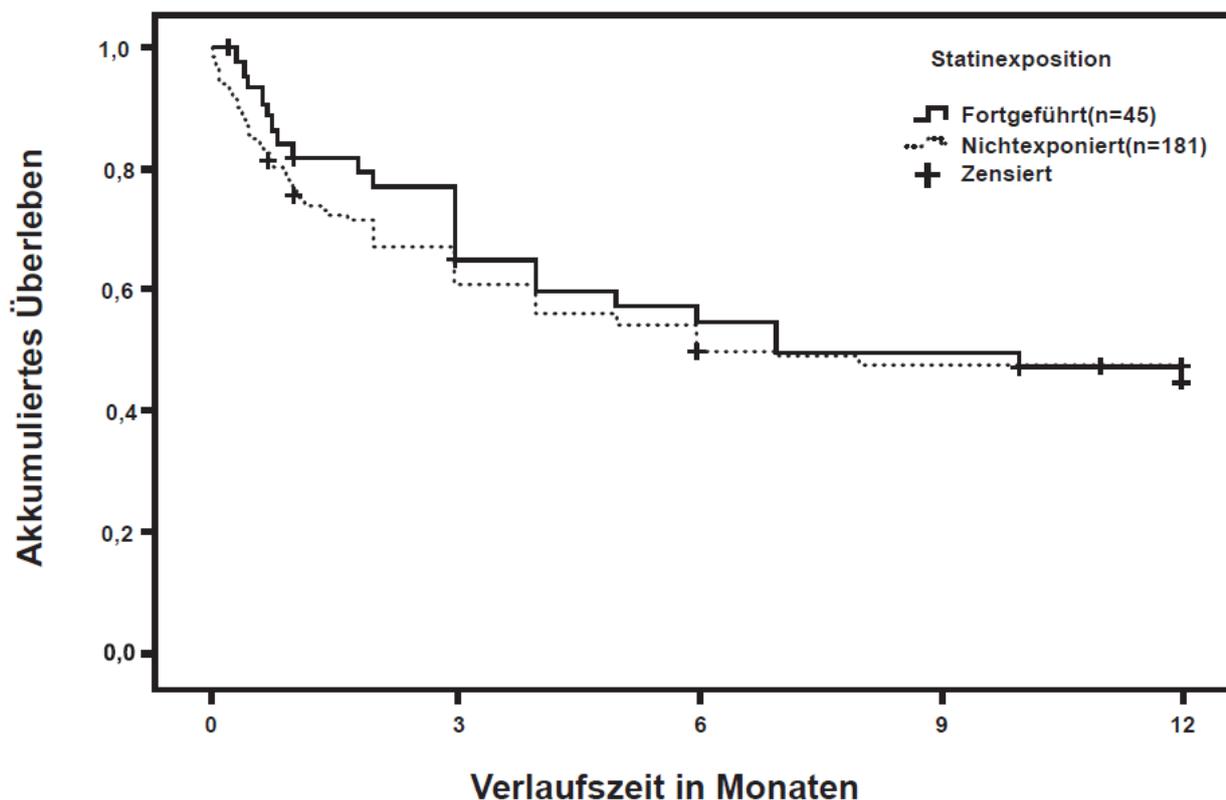


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve der Überlebenszeit von Statinexponierten mit fortgeführter Statintherapie und Nichtstatinexponierten nach 1 Jahr.

Die multivariable Cox-Regressionsanalyse der Überlebenszeit zeigt, dass die Mortalität nach 30 Tagen gänzlich unbeeinflusst bleibt durch die Variablen Fortführung der Statintherapie nach ICB und Nichtstatinexposition. Weiterhin zeigt sich aber, dass eine Mortalitätsreduktion bei Fortführung der Statintherapie nach ICB gegenüber Nichtstatinexposition um 32,2% ($p=0,19$) nach 3 Monaten und um 27,6% ($p=0,196$) nach 1 Jahr möglich ist. In Zusammenschau von p-Werten, Hazard Ratio und der dargestellten zugehörigen Konfidenzintervalle ist diese Mortalitätsreduktion jedoch nicht signifikant (Tabelle 23).

Statintherapie fortgeführt	HR	KI (95%)		P-Wert
		untere	obere	
3 Monate	0,678	0,34	1,25	0,19
1 Jahr	0,724	0,444	1,181	0,196

Tabelle 23: Cox –Regressionsanalyse zur Beeinflussung der Überlebenszeit durch Fortführung der Statintherapie nach 30 Tagen, 3 Monaten und 1 Jahr in der Match-Analyse von Statinexponierten mit fortgeführter Statintherapie und Nichtstatinexponierten, HR= Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall.

4. Diskussion

Auswirkung der allgemeinen Statinanwendung

Die Frage nach dem Zusammenhang von Statintherapie und der Auswirkung auf die Mortalität sowie das neurologisch funktionelle Ergebnis nach ICB konnte in der Vergangenheit nicht eindeutig geklärt werden. Es bestehen gegensätzliche Hinweise auf die neuroprotektive Wirkung der Statine.

Einige Studien suggerieren einen möglichen neuroprotektiven Effekt der Statine bei ICB Patienten. Die meisten dieser Studien sind retrospektiv und untersuchen die Statineinnahme vor ICB Ereignis (Naval et al. 2008b; Leker et al. 2009; Gomis et al. 2010; Winkler et al. 2013). Drei prospektive und eine retrospektive Studie, sowie eine Metaanalyse finden keinen positiven Effekt von Statintherapie vor ICB (FitzMaurice et al. 2008; Eichel et al. 2010; Ricard et al. 2010; Romero et al. 2011; Lei et al. 2013). Lediglich eine Studie untersucht die Therapie mit Statinen während der akuten Phase einer ICB ohne vorherige Statinanwendung (Tapia-Pérez et al. 2009). Weitere prospektive Kohortenstudien zeigen ähnliche kontroverse Ergebnisse (Biffi et al. 2011; King et al. 2012). Einige Studien beschreiben, dass die Statinabsetzung zu schlechten Ergebnissen führen könnte (Dowlatshahi et al. 2012; Flint et al. 2014). Andere Studien beschreiben, dass die Fortsetzung der Statintherapie nach ICB vorteilhaft sein könnte (Tapia-Pérez et al. 2013; Flint et al. 2014; Pan et al. 2014).

Die vorliegende Studie ergibt unterschiedliche Erkenntnisse über die Auswirkung der Statintherapie auf die Mortalität und das funktionelle Ergebnis nach stattgehabter ICB in Abhängigkeit davon ob allgemein alle vor ICB Statinexponierte betrachtet werden oder ob eine gesonderte Untersuchung nach Kontinuität der Statineinnahme nach ICB erfolgt.

Zur Darstellung der Gruppen verglichen wir zunächst alle vor ICB Statinexponierte und alle Nichtstatinexponierte. Bei dieser Untersuchung konnte weder in univariater noch in multivariater Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied in Mortalität oder funktionellen Ergebnis festgestellt werden. Im Vergleich zu Tapia-Pérez et al. (Tapia-Pérez et al. 2013) wurden in unserer Studie Patienten mit schweren neurologischen Schäden nach ICB (initiale NIHSS > 30 Punkte) eingeschlossen. Diese Gruppe von Patienten mit schlechtem neurologischem Status bei der Krankenhausaufnahme profitierte möglicherweise nicht mehr von chirurgischer oder medikamentöser Therapie. Dies könnte die ausgebliebenen Effekte auf Mortalität und das funktionelle Ergebnis erklären.

In den meisten oben genannten Studien, welche ebenfalls keinen Unterschied zwischen allgemeiner Statinexposition vor ICB und Nichtstatinexposition beschreiben, wurden nur alle vor ICB Statinexponierten mit allen Nichtstatinexponierten verglichen. Damit blieb ein möglicher Effekt basierend auf Kontinuität der Statintherapie nach initialer ICB unberücksichtigt. Um diesen Effekt zu

untersuchen, schlossen wir Betrachtungen an, in denen wir die Statingruppe aufteilten in eine Gruppe mit fortgesetzter Statintherapie binnen 24h nach Krankenhausaufnahme und eine Gruppe mit abgebrochener Statintherapie bei Krankenhausaufnahme.

Auswirkungen von Abbruch und Fortführung der Statintherapie

Die Betrachtung der Statinexponierten mit abgebrochener Therapie gegen Statinexponierte mit fortgeführter Therapie sowie die Untersuchung der Statinexponierten mit abgebrochener Therapie gegen Nichtstatinexponierte offenbarte signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich Mortalität und funktionellen Ergebnis. Die Gruppe mit abgebrochener Statintherapie wies in allen Untersuchungen gegenüber fortgeführter Statintherapie sowie gegenüber Nichtstatinexposition in den univariaten Analysen nach 30 Tagen, 3 Monaten und 1 Jahr eine signifikant erhöhte Mortalität auf und wurde in den multivariaten Analysen konsequent als mortalitätssteigernd gegenüber den Vergleichsgruppen zu diesen Zeitpunkten identifiziert. Im funktionellen Ergebnis zeigten sich signifikante Nachteile bei abgebrochener Statintherapie zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung.

Fraglich ist bei dieser Betrachtung allerdings aus welchem Grund die Statine abgesetzt wurden und ob der eben dargestellte Effekt tatsächlich an der neuroprotektiven Wirkung der Statine liegt oder ob die Prognose der Patienten bei denen die Therapie terminiert wurde bereits bei Krankenhausaufnahme schlecht war. Für Zweiteres ergibt sich ein Hinweis aus unserer Analyse. Dort waren im Vergleich zwischen Statinexponierten mit abgebrochener Statintherapie und Statinexponierten mit fortgeführter Statintherapie zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme signifikant mehr Patienten mit abgebrochener Statintherapie intubiert. Dies könnte für eine bereits fortgeschrittene neurologische Schädigung sprechen, welche letztendlich eine Therapieterminierung nach sich zog. Der gleiche Sachverhalt kann aber auch als eine signifikant niedrigere Intubationsrate bei fortgeführter Statintherapie gegenüber abgebrochener Statintherapie interpretiert werden. Gegen einen Abbruch der Statintherapie nach Krankenhausaufnahme auf Grund eines schlechten klinischen Zustandes spricht, dass sich in keiner weiteren Analyse, bei der Patienten mit abgebrochener Statintherapie einbezogen waren ein Hinweis auf einen reduzierten neurologischen Status als Grund für das Absetzen der Statintherapie ergeben hat. So zeigte sich bei Krankenhausaufnahme kein Anhaltspunkt für einen signifikant schlechteren NIHSS unter den Patienten mit abgebrochener Statintherapie, welcher eine Erklärung für eine Therapiebegrenzung geben würde. Sollte sich die Statinanwendung bei ICB Patienten als neuroprotektiv erweisen, könnte die Folge sein, dass der Abbruch der Statintherapie in diesem Patientenkollektiv tatsächlich zu einer gesteigerten Mortalität und zu einem ungünstigen funktionellen Ergebnis führt. Die beobachteten Ergebnisse könnten letztlich aber dennoch das Resultat einer palliativen Behandlung und damit verbundener Therapiebegrenzung sein. Aus diesem Grund sollte, um diesen potentiell vorhandene Effekt auszuschließen, in zukünftigen Studien eine Randomisierung

von Patienten mit gleichem neurologischem Status nach initialer ICB in Gruppen mit fortgeführter und abgebrochener Statintherapie erfolgen.

Um die potentiell protektive Wirkung der Statinanwendung bei ICB Patienten zu verifizieren, erfolgte der Vergleich von fortgeführter Statintherapie mit Nichtstatinexposition in der Match-Analyse. Diese zeigte in den univariaten Untersuchungen keine signifikanten Unterschiede in der Mortalität. Bezüglich des funktionellen Ergebnisses zeigten bei Krankenhausaufenthalt signifikant mehr Nichtstatinexponierte einen ungünstigen NIHSS > 15 . Ein möglicher mortalitätssenkender Effekt der fortgeführten Statintherapie nach ICB gegenüber Nichtstatinexposition in der Matchanalyse konnte in der multivariaten Untersuchung dargestellt werden. Dabei scheint die Mortalität nach 30 Tagen weniger relevant zu sein, während sich nach 3 Monaten und 1 Jahr nach ICB eine nicht signifikante Mortalitätsreduktion unter fortgeführter Statintherapie gegenüber der Nichtstatinexposition darstellt. Diese potentielle Mortalitätsreduktion zugunsten der fortgeführten Statintherapie nach ICB gegenüber der Nichtstatinexposition zeichnete sich trotz erhöhtem Aufkommen an kardiovaskulären Vorerkrankungen sowie häufiger aufgetretenen ZNS-Infektionen während des Krankenhausaufenthaltes unter fortgeführter Statintherapie nach 3 Monaten und 1 Jahr in der multivariaten Analyse ab. Die fortgeführte Statintherapie nach ICB scheint gegenüber der Nichtstatinexposition zumindest gleichwertig bezüglich der Sterblichkeit, möglicherweise sogar mortalitätssenkend zu sein. Wird in diesem Zusammenhang das schlechte Outcome bei abgebrochener Statintherapie gegenüber fortgeführter Statintherapie nach ICB und Nichtstatinexponierten betrachtet, könnte daraus die praktische Relevanz resultieren, dass mit einem Abbruch der Statintherapie nach stattgehabter ICB vorsichtig umgegangen werden sollte, da die Patienten von der fortgeführten Statintherapie nach ICB profitieren könnten.

Die vorliegende Studie zeigt, dass die Statine neuroprotektives Potential aufweisen könnten in Abhängigkeit von Kontinuität bzw. Diskontinuität der Einnahme. Gegenwärtig existieren wenige Studien, die den Abbruch bzw. die Fortführung der Statintherapie und dessen Auswirkung auf das funktionelle Ergebnis und die Mortalität nach ICB untersuchen. Dowlatsahi et al. kamen zu einem ähnlichen Ergebnis und berichten, dass in ihrer Untersuchung Patienten bei abgebrochener Statintherapie eine signifikant höhere Mortalität nach 30 Tagen und ein schlechteres funktionelles Ergebnis aufweisen. Zudem stellten sie fest, dass der Vergleich zwischen allgemeiner Statinexposition vor ICB und Nichtstatinexposition keine Signifikanzen bezüglich funktionellen Ergebnis und Mortalität nach ICB aufweist (Dowlatsahi et al. 2012). Flint et al. berichten ebenfalls über eine signifikant erhöhte Mortalität sowie über ein vermindertes funktionelles Ergebnis nach 30 Tagen bei Abbruch der Statintherapie nach ICB (Flint et al. 2014). Es existieren Studien, die den Umkehrschluss bestätigen und den positiven Effekt der weiteren Einnahme von Statinen nach ICB beschreiben. Pan et al. berichten über eine signifikant niedrigere Mortalität nach 3 Monaten und 1 Jahr unter ICB Patienten bei fortgeführter Statintherapie während des Krankenhausaufenthaltes (Pan et al. 2014).

Tapia-Pérez et al. kommen zu dem Resultat, dass in Regressionsmodellen die Mortalität bei fortgesetzter Statintherapie nach 6 Monaten reduziert war gegenüber Nichtstatinexponierten (Tapia-Pérez et al. 2013). Damit werden ähnliche Beobachtungen beschrieben wie in der vorliegenden Studie. Auf Grund der mangelnden Studienlage sollten zukünftige Untersuchungen angefertigt werden, um den eventuell prognostisch ungünstigen Effekt des Statintherapieabbruchs bei ICB bzw. den prognostisch günstigen Effekt der Statintherapiefortsetzung bei ICB zu verifizieren. Dieser These sollte in einer nach neurologischem Aufnahmezustand randomisierten kontrollierten Studie nachgegangen werden. Diese sollte eine Subanalyse enthalten nach Einnahme von Statinen vor ICB und nachfolgender Fortführung bzw. Terminierung der Statinanwendung nach initialer ICB sowie nach Dosis und Art des Statins.

In unserer Studie lag die durchschnittliche Statinkonzentration von 20mg/Tag unter den fortgeführt Statinexponierten deutlich niedriger als die in experimentellen Tierstudien beschriebene protektiv wirksame Dosis (2mg/kg-20mg/kg) (Yang et al. 2011; Yang et al. 2013a; Yang et al. 2013b). Eine zu geringe Dosis unter den fortgeführt Statinexponierten könnte dazu führen, dass die Mortalität in der univariaten Analyse gegenüber den Nichtstatinexponierten in der Matchanalyse unbeeinflusst blieb, als auch die Mortalität nach 3 Monaten und 1 Jahr in der multivariaten Analyse zwar einen möglichen sterblichkeitsreduzierenden Effekt aber keine eindeutig signifikante Mortalitätsreduktion unter fortgeführter Statintherapie zeigt. Ein anderer Grund dafür könnte eine zu kleine Population an Statinnehmern an sich sein.

Dass ein potentieller aber letztendlich nicht signifikanter mortalitätssenkender Effekt der fortgeführten Statintherapie nach ICB in der Matchanalyse gegenüber den Nichtstatinexponierten in den Cox-Regressionsmodellen nach 3 Monaten und 1 Jahr zu erkennen ist, könnte sowohl für den kardiovaskulär- als auch den neuroprotektiven Charakter der fortgeführten Statintherapie sprechen. Die STICH II Studie beschreibt eine erhöhte Inzidenz von kardiovaskulären Erkrankungen und Komplikationen unter den ICB Patienten als Ursache der hohen Mortalität (Mendelow et al. 2013). Ein Hinweis im Trend dieser Ergebnisse zeichnet sich in unserer Studie ab. In allen Untersuchungen treten unter den Statinexponierten signifikant mehr kardiovaskuläre Vorerkrankungen auf. Es kam im stationären Verlauf zu drei Myokardinfarkten unter den Statinexponierten, während sich unter den Nichtstatinexponierten keiner ereignete. Aufgrund dessen wird die Frage aufgeworfen ob die Senkung der Mortalität in der multivariaten Analyse durch die positive Beeinflussung kardialer oder neuronaler Faktoren beruht. Anhand der für diese Studie vorliegenden Daten kann einerseits keine Aussage zur langfristigen Beeinflussung kardialer Parameter und andererseits nur eine kurzfristige Aussage zur Beeinflussung funktionell neurologischer Parameter getroffen werden. Es ergibt sich lediglich ein Hinweis darauf, dass bis zur Krankenhausentlassung bei Fortführung der Statintherapie nach ICB eine positive Beeinflussung im Aufkommen kardiovaskulärer Komplikationen hervorgerufen werden könnte. Schließlich zeigt sich im Vergleich von abgebrochener Statintherapie nach ICB mit

Nichtstatinexposition in der Match-Analyse eine signifikante Erhöhung von kardiovaskulären Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes. Dies könnte darauf hindeuten, dass der kardiovaskulärprotektive Effekt der Statine nach Absetzung abgeklungen ist und dadurch die erhöhte Mortalität unter diesen Patienten erklärt werden könnte. Im Gegensatz dazu waren im Vergleich von fortgeführter Statintherapie mit Nichtstatinexposition keine signifikanten Unterschiede in aufgetretenen kardiovaskulären Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes zu sehen. Weiterhin ergibt sich anhand unserer Daten ein Hinweis darauf, dass kurzfristig eine positive Beeinflussung neurologisch funktioneller Parameter unter fortgeführter Statintherapie stattfindet, da im Vergleich von fortgeführter Statintherapie nach ICB mit abgebrochener Statintherapie sowie mit Nichtstatinexposition in der Match-Analyse sich zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung signifikante Vorteile zugunsten der fortgesetzten Statintherapie zeigen. Zusammenfassend kann anhand dieser Studie nicht beurteilt werden, ob der mortalitätssenkende Effekt bis zu 1 Jahr bei fortgeführter Statintherapie nach ICB gegenüber abgebrochener Statintherapie und der möglicherweise mortalitätssenkende Effekt bis zu 1 Jahr bei fortgeführter Statintherapie nach ICB gegenüber Nichtstatinexposition auf der Beeinflussung kardialer oder neuronaler Parameter beruht. Es kann lediglich festgestellt werden, dass trotz eines erhöhten Aufkommens von kardiovaskulären Risikofaktoren unter den fortgeführt Statintherapierten eine positive Beeinflussung der Sterblichkeit sowie ein kurzfristig besseres funktionelles Ergebnis zu beobachten war.

Blutungseigenschaften

Die primär isolierte IVB, die als Prädiktor für eine gesteigerte Mortalität bei ICB gewertet wird (Fan et al. 2012), trat signifikant häufiger unter den allgemein vor ICB Statinexponierten gegenüber Nichtstatinexponierten auf. In diesem Sinne konnte eine gesteigerte Sterblichkeit unter den vor ICB Statinexponierten nicht beobachtet werden. Das gehäufte Auftreten der IVB kann mit dem ebenfalls signifikant erhöhten Gebrauch an Antikoagulantien unter den Statinexponierten in Verbindung gebracht werden. Zum einen bestehen Hinweise darauf, dass der Gebrauch von Aggregationshemmern zu gehäuft auftretenden intraventrikulären Blutungen unter ICB Patienten führt (Naidech et al. 2009), zum anderen ist der Gebrauch von Antikoagulantien generell als Ursache für die Entstehung einer ICB bekannt. Der Zusammenhang zwischen dem signifikant erhöhten Gebrauch an Antikoagulantien unter den allgemein vor ICB Statinexponierten und den signifikant gehäuft aufgetretenen primär isolierten IVB unter diesen Patienten könnte einen Selektionseffekt darstellen. Denn genau wie die Indikation zur Statinanwendung kann die Indikation zur Anwendung von Antikoagulantien mit den signifikant gehäuft vorgekommenen kardiovaskulären Vorerkrankungen in dieser Gruppe erklärt werden. Unsere weitere Analyse zeigt, dass zu keinem Zeitpunkt eine gesteigerte Mortalität von allgemein vor ICB Statinexponierten gegenüber Nichtstatinexponierten festzustellen war und somit das gehäufte Auftreten von primär isolierten IVBs keine Auswirkungen auf die Mortalität der allgemein vor ICB Statinexponierten zu haben scheint.

Komplikationen/Blutungsneigung unter Statinen nach initialer ICB

Die Studien der näheren Vergangenheit weisen darauf hin, dass es keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von ICBs und der Statintherapie gibt (Hackam et al. 2011; McKinney und Kostis 2012; Lee et al. 2012; Asberg und Eriksson 2015). Wenn ein solches Risiko vorhanden sein sollte, scheint es minimal zu sein und vom kardiovaskulären Nutzen aufgewogen zu werden. Anhand unserer Untersuchungen kann keine Aussage zur Inzidenz des Auftretens einer ICB unter Statintherapie getroffen werden. Die Analyse deutet lediglich darauf hin, dass Statinexposition egal ob fortgeführt oder abgebrochen nicht mit einer Nachblutungsneigung während des Krankenhausaufenthaltes nach initialer ICB assoziiert ist. Obwohl im Vergleich aller vor ICB Statinexponierten gegen Nichtstatinexponierten sowie im Vergleich von fortgeführter Statintherapie gegen Nichtstatinexponierte in der Match-Analyse ersichtlich wurde, dass eine erhöhte Anzahl an Risikofaktoren, signifikant erhöhter Multimorbidität sowie ein erhöhtes Aufkommen an Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes im kardiovaskulären Bereich unter den Statinexponierten vorhanden war. Dieses erhöhte Vorkommen an kardiovaskulärer Komorbidität unter den Statinexponierten und daraus folgenden kardiovaskulären Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes könnte durch einen Selektionseffekt erklärbar sein. Dieser Selektionseffekt könnte durch die allgemeine Indikation der Statintherapie bei kardiovaskulären Erkrankungen begründet sein.

Weiterhin wird das Hämatomvolumen als Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität unter ICB Patienten beschrieben (Li et al. 2013). Einige Studien sagen aus, dass Statinanwendung das Hämatomvolumen erhöhen soll (Ricard et al. 2010) oder die Entwicklung von Mikroblutungen (Haussen et al. 2012) mit Auswirkungen auf das funktionelle Ergebnis begünstigen könnte. Im Gegensatz dazu beschreiben andere Arbeiten ein niedrigeres Hämatomvolumen und ein geringeres perifokales Ödem um das Hämatom unter Statinanwendung (Naval et al. 2008a; Eichel et al. 2010). Ein Hinweis gegen ein gesteigertes Hämatomvolumen der Statinexponierten zum Zeitpunkt des ICB Ereignisses ist, dass weder unter allgemeiner Statinexposition, noch unter abgebrochener oder fortgeführter Statinexposition ein signifikant erhöhtes Blutungsvolumen festzustellen war. Die vorliegenden Ergebnisse könnten im Trend der Feststellungen von Falcone et al. und FitzMaurice et al. interpretiert werden, welche darauf hindeuten, dass die Statinanwendung nicht zu einem erhöhten Blutungsvolumen bei ICB führt (FitzMaurice et al. 2008; Falcone et al. 2013).

Damit liegen unsere Ergebnisse in Bezug auf Blutungsneigung, nur die Dauer des Krankenhausaufenthaltes betrachtend und in Bezug auf das initiale Hämatomvolumen eher im Trend jüngerer Studien, so dass Statinen keine ungünstigen Folgen wie ein größeres Hämatomvolumen oder eine höhere Nachblutungsrate zugeschrieben werden kann.

Antiinflammatorisch pleiotrope Effekte

Aus dieser Studie ergeben sich Hinweise auf ein erhöhtes Aufkommen an ZNS-Infektionen während des Krankenhausaufenthaltes unter den allgemein Statinexponierten verglichen mit Nichtstatinexponierten sowie unter fortgeführter Statintherapie nach ICB verglichen mit Nichtstatinexponierten in der Match-Analyse. Demgegenüber beschreiben Studien der näheren Vergangenheit einen immunmodulatorisch-antiinflammatorischen Effekt, eine positive Beeinflussung von C-reaktivem Protein und Leukozytenzahlen unter der Statintherapie (Tapia-Pérez et al. 2008; Sánchez-Aguilar et al. 2013; Tapia-Pérez et al. 2013). Danach sollte die Vermutung angestellt werden, dass Statine entzündliche Prozesse nach ICB minimieren. Weiterführende Immunologische Parameter wurden in unserer Studie nicht untersucht. Demzufolge kann keine klare Aussage formuliert werden, ob und in welcher Art und Weise die immunologischen Parameter und Entzündungsparameter beeinflusst wurden bzw. ob sich die Statinanwendung trotz manifester ZNS-Infektion immunmodulatorisch-antiinflammatorisch oder sich doch fördernd auf das entzündliche Geschehen ausgewirkt hat. Zumindest ein kleiner Hinweis könnte sich anhand unserer Untersuchungen gegen eine inflammatorische Tendenz ergeben, da unter Statinexposition zur Krankenhausaufnahme in keiner Teilbetrachtung eine signifikante Erhöhung der Leukozytenzahlen festgestellt wurde. Allerdings ergeben sich anhand unserer Betrachtungen auch keine Anhaltspunkte, welche eine erhöhte Infektionsrate unter den Statinexponierten erklären würden. So wurde z.B. in keiner Teiluntersuchung eine erhöhte Anzahl an neurochirurgisch-operativen Interventionen festgestellt, welche ein erhöhtes Infektionsrisiko erklären würden. Der Grund für unsere Ergebnisse könnte primär in der generell kleinen Fallzahl an ZNS-Infektionen während des Krankenhausaufenthaltes aller Patienten liegen. Um die ZNS-Infektionsrate unter Statintherapie genau zu verifizieren sind langfristige Anwendungsbeobachtungen an einer größeren Kohorte von Statinexponierten nötig.

Blutdruck unter Statinanwendung

Einen signifikant niedrigeren systolischen BD bei Krankenhausaufnahme war bei der Analyse von allen vor ICB Statinexponierten gegen Nichtstatinexponierte nachweisbar, obwohl die Gruppe der Statinnehermer signifikant multimorbider war und kennzeichnend häufiger an Hypertonie litt. Dieser Effekt könnte durch den blutdrucksenkenden pleiotropen Effekt der Statine erklärt werden. Statintherapie senkt signifikant im Blut zirkulierende Metabolite des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) und wirkt dadurch antihypertensiv (Long et al. 2013). Eine Metaanalyse mit 22.602 Statinanwendern und 22.551 Patienten in der Kontrollgruppe beschreibt einen um 2,62 mmHg signifikant niedrigeren systolischen BD und einen um 0,94 mmHg niedrigeren diastolischen BD unter den Statinanwendern. Unter den Hypertonikern der Statinanwender war der antihypertensive Effekt noch stärker ausgeprägt (Briasoulis et al. 2013). Dies kann hypothetisch zur Folge haben, dass die Antihypertensivadosis bei Hypertonikern in Kombination mit Statinen reduziert werden könnte bzw.

bei bestehender Antihypertensivtherapie durch Zugabe eines Statins ein stärkerer antihypertensiver Effekt erzielt werden könnte.

Toxizität der Statine

Die Laborparameter der vor ICB Statinexponierten am Aufnahmetag (Tag 0) zeigten sich kongruent mit Studien, welche die Erhöhung der Leberenzyme beschreiben (Waters 2005, Alberton et al. 2012). Die Ergebnisse dieser Arbeit haben ergeben, dass eine signifikante Erhöhung des ALAT-Wertes zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme in der Gruppe der vor ICB Statinexponierten nachweisbar war. Eine internationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Phase III Studie, bei welcher die Interventionsgruppe für 21 Tage nach akuter aneurysmaler Subarachnoidalblutung mit 40 mg SMV behandelt wurde, beschreibt keine Tendenz zu hepatotoxischen Nebenwirkungen (Kirkpatrick et al. 2014). Untersuchungen an Patienten mit traumatischen ZNS-Schädigungen beschreiben, dass unter einer Therapie mit 20 mg RSV am Tag für 10 Tage keine hepatotoxischen Tendenzen zu beobachten waren (Tapia-Pérez et al. 2008; Sánchez-Aguilar et al. 2013).

Mögliche Fehlerquellen in Datenerfassung und Auswertung

Da alle Daten dieser Studie retrospektiv erfasst wurden, kann nicht nachvollzogen werden inwieweit die Dokumentation der Daten in den Krankenakten zur Zeit des Krankenhausaufenthaltes vollständig und inhaltlich korrekt sind. Dadurch könnte eine potentielle Informationsbias durch mangelhafte oder unzugängliche Informationen über die Studienteilnehmer bestehen. So konnte anhand der Daten nicht nachvollzogen werden, aus welchem Grund der Abbruch der Statintherapie nach ICB bei einem Teil der Population der Statinexponierten erfolgte. Dies könnte zur Folge haben, dass lediglich ein palliativer Zustand wiedergespiegelt wurde und darin die Erklärung für die beobachtete hohe Mortalität und das schlechte funktionelle Ergebnis dieser Gruppe liegt. Um u.a. diesen Confounder auf Grund der Inhomogenität des neurologischen Status zur Krankenhausaufnahme herauszufiltern erfolgte das Matching (Bland und Altman 1994). Ebenfalls bezweckte das Matching die mögliche Selektionsbias einzugrenzen, wodurch die zu vergleichenden Gruppen in wesentlichen Eigenschaften vergleichbarer und damit repräsentativer wurden. Einen potentiellen Nachteil des Matchings stellt das sog. „Overmatching“ dar. Dabei entspräche die Studienpopulation nicht mehr der realen Situation aufgrund fehlender Unterscheidungsmerkmale zwischen den Gruppen.

Eine weitere Fehlerquelle könnte die Informationsbias bei der retrospektiven Auswertung von Befunden darstellen, da die retrospektive Rekonstruktion eines Scores einer Interrater-Variabilität unterliegt. Studien belegen jedoch, dass die retrospektive Verwendung des NIHSS statthaft ist (Kasner et al. 1999). Dabei hat die retrospektive Rekonstruktion eine hohe Interrater-Reabilität, diese ist allerdings von der Qualität der Dokumentation des neurologischen Status zum Betrachtungszeitpunkt

abhängig (Bushnell et al. 2001; Cheung und Zou 2003). Die GOS-Erfassung weist ebenfalls eine hohe Interrater-Reliabilität auf (Kasner 2006).

Die Effektmodifikation der Statinanwendung könnte zu einer Beeinflussung der Studienergebnisse geführt haben, da eine Großzahl der einbezogenen Patienten multimorbid war und eine Vielzahl weiterer Medikamente einnahm. Somit können potentiell modifizierende Interaktionen mit gleichzeitig verabreichten Substanzen nicht ausgeschlossen werden.

Weiterhin ist es auf Grund des retrospektiven Studiendesigns zu einem sog. „lose of follow-up“ in der Erfassung einiger weniger Überlebenszeitdaten gekommen. Um potentielle Fehler in der Signifikanzprüfung der einzelnen Überlebenszeitpunkte zu vermeiden, wurde lediglich mit den zu Verfügung stehenden Daten gerechnet, sodass sich die Grundgesamtheit (n) für einzelne Berechnungen änderte. Diese Änderungen sind in den entsprechenden Tabellen des Ergebnisteils gekennzeichnet.

Schlussfolgerungen

Die vorgelegten Ergebnisse dieser Studie weisen darauf hin, dass die allgemeine Statinexposition vor ICB gegenüber Nichtstatinexposition nicht mit einer erhöhten Mortalität oder einem ungünstigen funktionellen Ergebnis assoziiert werden kann. Die abgebrochene Statintherapie nach ICB konnte gegenüber der fortgeführten Statintherapie nach ICB als auch gegenüber der Nichtstatinexposition mit einer klar signifikant gesteigerten Mortalität nach 30 Tagen, 3 Monaten und 1 Jahr sowie einem signifikant schlechterem funktionellem Ergebnis bei Krankenhausentlassung assoziiert werden. Gegenüber der Nichtstatinexposition zeigte die fortgeführte Statintherapie in der Matchanalyse in den Regressionsmodellen eine nicht signifikante Mortalitätsreduktion nach 3 Monaten und 1 Jahr sowie ein signifikant gesteigertes funktionelles Ergebnis bei Krankenhausentlassung in der univariaten Analyse. Weiterhin konnte festgestellt werden, dass die allgemeine Statinexposition vor ICB als auch die fortgeführte Statintherapie nach ICB während des Krankenhausaufenthaltes mit einer erhöhten Rate an kardiovaskulären Komplikationen und ZNS-Infektionen verbunden war.

Bei Bestätigung der dargestellten Ergebnisse, könnte daraus eine praktische Relevanz resultieren. Der Abbruch der Statintherapie bei ICB Patienten sollte unbedingt sorgfältig abgewogen werden, da die Fortführung der Statintherapie selbst bei initial schlechtem neurologischem Status und ungeachtet möglicher Nebenwirkungen wie erhöhte ZNS-Infektionen eine sterblichkeitsreduzierende Wirkung und eine Verbesserung des neurologischen Outcomes bewirken kann. Unklar bleibt dabei die Wirkung der Statintherapie auf das langfristige funktionelle Ergebnis. Die hier statistisch dargestellten Effekte bei fortgeführter Statintherapie könnten durch die pleiotropen Effekte der Statine erklärbar sein. Der genaue Mechanismus der angedeuteten pleiotropen Effekte der Statine auf das Immunsystem, das Herzkreislaufsystem und das Zentralnervensystem wird im Rahmen dieser Studie nicht geklärt. In

diesem Zusammenhang sollten zukünftige Studien die langfristige Beeinflussung immunologischer, neuronaler und kardiovaskulärer Parameter bei ICB Patienten als potentielle Erklärung für einen möglichen mortalitätssenkenden und funktionsverbessernden Effekt der fortgeführten Statintherapie nach ICB untersuchen.

5. Zusammenfassung

Die Statine sind Cholesterolsynthesehemmer mit vielfältigen pleiotropen Effekten, welche über die Regulation des Fettstoffwechsels hinausgehen und zudem Auswirkungen auf ICB Patienten zu haben scheinen. Welche Wirkung auf Inzidenz, Mortalität und das funktionelle Ergebnis nach ICB erzielt wird, konnte in bisherigen Studien nicht eindeutig beantwortet werden. Die vorliegende Studie zeigt einen Vergleich von allgemeiner Statinexposition vor dem Auftreten der ICB mit Nichtstatinexposition-, sowie abgebrochener und fortgeführter Statinexposition nach ICB. Unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien wurden die Daten von 323 Patienten einbezogen. Es wurde eine retrospektive Datenerfassung und Verlaufsuntersuchung durchgeführt. Mittels univariaten und multivariaten Analysemethoden erfolgte die Untersuchung der Daten.

Die allgemeine Statinexposition vor ICB konnte gegenüber Nichtstatinexposition weder mit einer erhöhten Mortalität oder einem ungünstigen funktionellen Ergebnis, noch mit einer reduzierten Mortalität oder günstigen funktionellen Ergebnis assoziiert werden. Die abgebrochene Statintherapie nach ICB zeigte sich der fortgeführten Statintherapie nach ICB sowie der Nichtstatinexposition signifikant unterlegen in der Mortalität nach 30 Tagen (69% vs. 19% bzw. 25%), 3 Monaten (87% vs. 37% bzw. 44%) und 1 Jahr (93% vs. 56% bzw. 57%) sowie im funktionellen Ergebnis bei Krankenhausentlassung. Der Abbruch der Statintherapie wurde in den multivariaten Analysen konsequent zu allen aufgeführten Zeitpunkten als mortalitätssteigernd identifiziert. Die Cox-Regression der Matchanalyse von Nichtstatinexponierten und fortgeführter Statintherapie nach ICB zeigte einen möglichen jedoch nicht signifikanten mortalitätsreduzierenden Effekt um 32,2% nach 3 Monaten und um 27,6% nach 1 Jahr unter fortgeführter Statintherapie nach ICB. Ein Effekt auf die Mortalität nach 30 Tagen ließ sich nicht nachweisen. Außerdem zeigten sich signifikante Vorteile im funktionellen Ergebnis bei Krankenhausentlassung. Weiterhin konnte festgestellt werden, dass ein gehäuftes Auftreten an kardiovaskulären Komplikationen und ZNS-Infektionen während des Krankenhausaufenthaltes unter fortgeführter Statinexposition zu beobachten war. Es ergaben sich keine Hinweise darauf, dass Statine ein größeres initiales Hämatomvolumen oder eine höhere Nachblutungsrate während des Krankenhausaufenthaltes nach sich ziehen.

Die Analyse zeigt, dass mit dem Abbruch der Statintherapie bei ICB Eintritt vorsichtig umgegangen werden sollte. Einige Patienten könnten von dieser Therapie profitieren, sodass selbst bei initial schlechtem neurologischem Status und palliativem Ansatz eine Fortsetzung der Statintherapie in Betracht gezogen werden sollte. Fraglich bleibt die langfristige Beeinflussung des funktionellen Ergebnisses. Weiterhin ist die Beeinflussung kardiovaskulärer und neuronaler Parameter bei ICB Patienten unter Statinanwendung unklar, welche im Zusammenhang zur gesenkten Mortalität stehen könnten. Auf Grund dieser Ergebnisse sollten weitere klinische randomisierte Langzeitstudien durchgeführt werden, um die Rolle der Statintherapie im Management bei ICB Patienten zu klären.

6. Literaturverzeichnis

1. Alberton M, Wu P, Druyts E, Briel M, Mills EJ: Adverse events associated with individual statin treatments for cardiovascular disease: an indirect comparison meta-analysis. *QJM*. 105 (2). S. 145–157 (2012)
2. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, 3rd Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillesen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA: High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. *N. Engl. J. Med.* 355 (6). S. 549–559 (2006)
3. Amend KL, Landon J, Thyagarajan V, Niemcryk S, McAfee A: Incidence of hospitalized rhabdomyolysis with statin and fibrate use in an insured US population. *Ann Pharmacother.* 45 (10). S. 1230–1239 (2011)
4. Anderson CS, Heeley EHY, Wang J, Stapf C, Delcourt C et al.: Rapid Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Intracerebral Hemorrhage. *N. Engl. J. Med.* 368 (25). S. 2355–2365 (2013)
5. Anderson CS, Huang Y, Wang JG; Arima H, Neal B, Peng B et al.: Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol.* 7 (5). S. 391–399 (2008)
6. Arboix A, Garcia-Eroles L, Oliveres M, Targa C, Balcells M, Massons J: Pretreatment with statins improves early outcome in patients with first-ever ischaemic stroke: a pleiotropic effect of statins or a beneficial effect of hypercholesterolemia? *BMC Neurol.* 10. S. 47 (2010)
7. Arboix A, García-Eroles L, Vicens A, Oliveres M, Massons J: Spontaneous primary intraventricular hemorrhage: clinical features and early outcome. *ISRN Neurol.* 498303 (2012)
8. Asberg S, Eriksson M: Statin therapy and the risk of intracerebral haemorrhage: a nationwide observational study. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society.* 10 (Suppl. A100). S. 46–49 (2015)
9. Bhardwaj S, Selvarajah S, Schneider EB: Muscular effects of statins in the elderly female: a review. *Clin. Interv. Aging.* 8. S. 47–59 (2013)
10. Biffi A, Devan WJ, Anderson CD, Ayres AM, Schwab K, Cortellini L et al.: Statin use and outcome after intracerebral hemorrhage: case-control study and meta-analysis. *Neurology.* 76 (18). S. 1581–1588 (2011)
11. Bland JM, Altman DG: Statistics notes: Matching. *BMJ.* 309 (6962). S. 1128 (1994)
12. Briasoulis A, Agarwal V, Valachis A, Messerli FH: Antihypertensive effects of statins: a meta-analysis of prospective controlled studies. *J. Clin. Hypertens (Greenwich).* 15 (5). S. 310–320 (2013)
13. Brott T, Adams HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J et al.: Measurements of acute cerebral infarction. A clinical examination scale. *Stroke* 20 (7). S. 864–870 (1989)
14. Bursac Z, Gauss CH, Williams DK, Hosmer DW: Purposeful selection of variables in logistic regression. *Source Code Biol. Med.* 3. S. 17 (2008)
15. Bushnell CD, Johnston DC, Goldstein LB: Retrospective assessment of initial stroke severity: comparison of the NIH Stroke Scale and the Canadian Neurological Scale. *Stroke.* 32 (3). S. 656–660 (2001)
16. Bustamante A, Montaner J: Statin therapy should not be discontinued in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 44 (7). S. 2060–2061 (2013)
17. Cheung RTF, Zou LY: Use of the original, modified, or new intracerebral hemorrhage score to predict mortality and morbidity after intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 34 (7). S. 1717–1722 (2003)

18. Cox DR: Regression models and life-tables. *Journal of the Royal Statistical Society.* 34 (2). S. 187-220 (1972)
19. Cui JJ, Wang D, Gao F, Li YR: Effects of atorvastatin on pathological changes in brain tissue and plasma MMP-9 in rats with intracerebral hemorrhage. *Cel. Biochem. Biophys.* 62 (1). S. 87–90 (2012)
20. Dormuth CR, Hemmelgarn BR, Paterson JM, James MT, Teare GF, Raymond CB et al.: Use of high potency statins and rates of admission for acute kidney injury: multicenter, retrospective observational analysis of administrative databases. *BMJ.* 346. S. 880-890 (2013)
21. Dowlatshahi D, Demchuk AM, Fang J, Kapral MK, Sharma M, Smith EE: Association of statins and statin discontinuation with poor outcome and survival after intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 43 (6). S. 1518–1523 (2012)
22. Eichel R, Khoury ST, Ben-Hur T, Keidar M, Paniri R, Leker RR: Prior use of statins and outcome in patients with intracerebral haemorrhage. *Eur. J. Neurol.* 17 (1). S. 78–83 (2010)
23. Falcone GJ, Brouwers HB, Biffi A, Anderson CD, Battey TWK, Ayres AM et al.: Warfarin and Statins are Associated with Hematoma Volume in Primary Infratentorial Intracerebral Hemorrhage. *Neurocrit.* 21(2). S. 192-199 Care (2013)
24. Fan JS, Huang HH, Chen YC, Yen DHT, Kao WF, Huang MS et al.: Emergency department neurologic deterioration in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: incidence, predictors, and prognostic significance. *Acad. Emerg. Med.* 19 (2). S. 133–138 (2012)
25. Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V: Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol.* 8 (4). S. 355–369 (2009)
26. FitzMaurice E, Wendell L, Snider R, Schwab K, Chanderraj R, Kinnecom C et al.: Effect of statins on intracerebral hemorrhage outcome and recurrence. *Stroke.* 39 (7). S. 2151–2154 (2008)
27. Flint AC, Conell C, Rao VA, Klingman JG, Sidney S, Johnston SC et al.: Effect of Statin Use During Hospitalization for Intracerebral Hemorrhage on Mortality and Discharge Disposition. *JAMA neurology.* 71(11). S. 1364-1371 (2014)
28. Gillett R, Clark JR, Norrell A: Considerations for safe use of statins: liver enzyme abnormalities and muscle toxicity. *Am. Fam. Physician.* 83 (6). S. 711–716 (2011)
29. Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, Callahan A, Hennerici M, Silleesen H et al.: Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology* 70 (24). S. 2364–2370 (2008)
30. Goldstein LB: Statin therapy should be discontinued in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 44 (7). S. 2058–2059 (2013)
31. Gomis M, Ois A, Rodríguez-Campello A, Cuadrado-Godia E, Jiménez-Conde J, Subirana I et al.: Outcome of intracerebral haemorrhage patients pre-treated with statins. *Eur. J. Neurol.* 17 (3). S. 443–448 (2010)
32. Hackam DG, Woodward M, Newby LK, Bhatt DL, Shao M, Smith EE et al.: Statins and intracerebral hemorrhage: collaborative systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 124 (20). S. 2233–2242 (2011)
33. Haussen DC, Henninger N, Kumar S, Selim M: Statin use and microbleeds in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 43 (10). S. 2677–2681 (2012)
34. Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M et al.: Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 46(7). S. 2032–2060 (2015)
35. Jennett B, Bond M: Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1 (7905). S. 480–484 (1975)

36. Kashani A, Phillips CO, Foody JM, Wang Y, Mangalmurti S, Ko DT, Krumholz HM: Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation*. 114 (25). S. 2788–2797 (2006)
37. Kasner SE, Chalela JA, Luciano JM, Cucchiara BL, Raps EC, McGarvey ML et al.: Reliability and validity of estimating the NIH stroke scale score from medical records. *Stroke*. 30 (8). S. 1534–1537 (1999)
38. Kasner SE: Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol*. 5 (7). S. 603–612 (2006)
39. King NKK, Tay VKS, Allen JC, Ang BT: Prior statin use has no effect on survival after intracerebral hemorrhage in a multiethnic Asian patient cohort. *Acta Neurochir. Suppl*. 114. S. 343–346 (2012)
40. Kirkpatrick PJ, Turner CL, Smith C, Hutchinson PJ, Murray GD: Simvastatin in aneurysmal subarachnoid haemorrhage (STASH): a multicentre randomised phase 3 trial. *The Lancet. Neurology*. 13 (7). S. 666–675 (2014)
41. Kothari RU, Brott T, Broderick JP, Barsan WG, Sauerbeck LR, Zuccarello M, Khoury J: The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes. *Stroke*. 27 (8). S. 1304–1305 (1996)
42. Lee JG, Koh SJ, Yoo SY, Yu JR, Lee SA, Koh G, Lee D: Characteristics of subjects with very low serum low-density lipoprotein cholesterol and the risk for intracerebral hemorrhage. *Korean J. Intern. Med*. 27 (3). S. 317–326 (2012)
43. Lei C, Wu B, Liu M, Chen Y.: Association between statin use and intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Neurol*. 21 (2), S. 192-198 (2013)
44. Leker RR, Khoury ST, Rafaeli G, Shwartz R, Eichel R, Tanne D: Prior use of statins improves outcome in patients with intracerebral hemorrhage: prospective data from the National Acute Stroke Israeli Surveys (NASIS). *Stroke*. 40 (7). S. 2581–2584 (2009)
45. Li Q, Yang CH, Xu JG, Li H, You C: Surgical treatment for large spontaneous basal ganglia hemorrhage: retrospective analysis of 253 cases. *Br. J. Neurosurg*. 27 (5). S. 617-621 (2013)
46. Long H, Wang L, Su H, Xu J, Li J, Peng Q et al.: Increased circulatory RAS activity can be inhibited by statins in patients with hypercholesterolemia. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. S. 1-5 (2013)
47. Magistris F, Bazak S, Martin J: Intracerebral hemorrhage: pathophysiology, diagnosis and management. *MUMJ* 10 (1). S. 15-22 (2013)
48. Manning L, Hirakawa Y, Arima H, Wang X, Chalmers J, Wang J: Blood pressure variability and outcome after acute intracerebral haemorrhage: a post-hoc analysis of INTERACT2, a randomised controlled trial. *The Lancet Neurology* 13 (4). S. 364–373 (2014)
49. McFarland AJ, Anoopkumar-Dukie S, Arora DS, Grant GD, McDermott CM, Perkins AV, Davey AK: Molecular mechanisms underlying the effects of statins in the central nervous system. *International journal of molecular sciences* 15 (11). S. 20607–20637 (2014)
50. McKinney JS, Kostis WJ: Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke*. 43 (8). S. 2149–2156 (2012)
51. Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, Murray GD, Gholkar A, Mitchell PM: Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet*. 382 (9890). S. 397–408 (2013)
52. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT et al.: Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet*. 365 (9457). S. 387–397 (2005)
53. Mihos CG, Pineda AM, Santana O: Cardiovascular effects of statins, beyond lipid-lowering properties. *Pharmacological research* 88. S. 12–19 (2014)

54. Morgan T, Zuccarello M, Narayan R, Keyl P, Lane K, Hanley D: Preliminary findings of the minimally-invasive surgery plus rtPA for intracerebral hemorrhage evacuation (MISTIE) clinical trial. *Acta Neurochir. Suppl.* 105. S. 147–151 (2008)
55. Mould WA, Carhuapoma JR, Muschelli J, Lane K, Morgan TC, McBee NA et al.: Minimally invasive surgery plus recombinant tissue-type plasminogen activator for intracerebral hemorrhage evacuation decreases perihematomal edema. *Stroke.* 44 (3). S. 627–634 (2013)
56. Naidech AM, Bendok BR, Garg RK, Bernstein RA, Alberts MJ, Bleck TP, Batjer HH: Reduced platelet activity is associated with more intraventricular hemorrhage. *Neurosurgery.* 65 (4). S. 684–688 (2009)
57. Naval NS, Abdelhak TA, Urrunaga N, Zeballos P, Mirski MA, Carhuapoma JR: An association of prior statin use with decreased perihematomal edema. *Neurocrit. Care* 8 (1). S. 13–18 (2008a)
58. Naval NS, Abdelhak TA, Zeballos P, Urrunaga N, Mirski MA, Carhuapoma JR: Prior statin use reduces mortality in intracerebral hemorrhage. *Neurocrit. Care* 8 (1). S. 6–12 (2008b)
59. Pan YS, Jing J, Wang YL, Zhao XQ, Song B, Wang WJ et al.: Use of statin during hospitalization improves the outcome after intracerebral hemorrhage. *CNS Neurosci. Ther.* 20 (6). S. 548–555 (2014)
60. Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, Hanley DF, Hsu CY, Martin RL et al.: Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage. *The New England journal of medicine.* (2016)
61. Qureshi AI, Palesch YY, Martin R, Novitzke J, Cruz-Flores S, Ehtisham A et al.: Effect of systolic blood pressure reduction on hematoma expansion, perihematomal edema, and 3-month outcome among patients with intracerebral hemorrhage: results from the antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage study. *Arch. Neurol.* 67 (5). S. 570–576 (2010)
62. Qureshi AI: Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH): rationale and design. *Neurocrit. Care.* 6 (1). S. 56–66 (2007)
63. Ricard G, Garant MP, Carrier N, Leblanc N, Boulanger JM: Statins may increase intracerebral hemorrhage volume. *Can. J. Neurol. Sci.* 37 (6). S. 791–796 (2010)
64. Romero FR, Bertolini EF, Veloso VN, Venturini L, Figueiredo EG: Outcomes from intracerebral hemorrhage among patients pre-treated with statins. *Arq. Neuropsiquiatr.* 69 (3). S. 452–454 (2011)
65. Sánchez-Aguilar M, Tapia-Pérez JH, Sánchez-Rodríguez JJ, Viñas-Ríos JM, Martínez-Pérez P, de la Cruz-Mendoza et al.: Effect of rosuvastatin on cytokines after traumatic head injury. *Journal of neurosurgery* 118 (3). S. 669–675 (2013)
66. Sanossian N, Ovbiagele B: Drug insight: translating evidence on statin therapy into clinical benefits. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 4 (1). S. 43–49 (2008)
67. Scheitz JF, Nolte CH, Endres M: Should statins be paused or discontinued after thrombolysis or acute intracerebral hemorrhage? No! *Stroke.* 44 (5). S. 1472–1476 (2013)
68. Staffa JA, Chang J, Green L: Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N. Engl. J. Med.* 346 (7). S. 539–540 (2002)
69. Stein EA, Vidt D,G, Shepherd J, Cain VA, Anzalone D, Cressman MD: Renal safety of intensive cholesterol-lowering treatment with rosuvastatin: a retrospective analysis of renal adverse events among 40,600 participants in the rosuvastatin clinical development program. *Atherosclerosis* 221 (2). S. 471–477 (2012)
70. Tapia-Pérez JH, Rupa R, Zilke R., Gehring S, Voellger B, Schneider T: Continued statin therapy could improve the outcome after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurosurg. Rev.* 36 (2). S. 279-87 (2013)
71. Tapia-Pérez JH, Sanchez-Aguilar M, Schneider T: The role of statins in neurosurgery. *Neurosurg. Rev.* 33 (3). S. 259-70 (2010)

72. Tapia-Pérez JH, Sanchez-Aguilar M, Torres-Corzo JG, Gordillo-Moscoso A, Martinez-Perez P, Madeville P et al.: Effect of rosuvastatin on amnesia and disorientation after traumatic brain injury. *J. Neurotrauma*. 25 (8). S. 1011–1017 (2008)
73. Tapia-Pérez JH, Sanchez-Aguilar M, Torres-Corzo JG, Rodriguez-Leyva I, Gonzalez-Aguirre D, Gordillo-Moscoso A, Chalita-Williams C: Use of statins for the treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage: results of a pilot study. *Cent. Eur. Neurosurg*. 70 (1). S. 15–20 (2009)
74. Teasdale G, Jennett B: Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 2 (7872). S. 81–84 (1974)
75. Tetri S, Juvela S, Saloheimo P, Pyhtinen J, Hillbom M: Hypertension and diabetes as predictors of early death after spontaneous intracerebral hemorrhage. *J. Neurosurg*. 110 (3). S. 411–417 (2009)
76. Tomaszewski M, Stepień KM, Tomaszewska J, Czuczwar SJ: Statin-induced myopathies. *Pharmacol. Rep*. 63 (4). S. 859–866 (2011)
77. Waters DD: Safety of high-dose atorvastatin therapy. *Am. J. Cardiol*. 96 (5). S. 69-75 (2005)
78. Willey JZ, Elkind MSV: 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors in the treatment of central nervous system diseases. *Archives of neurology* 67 (9). S. 1062–1067 (2010)
79. Winkler J, Shoup JP, Czap A, Staff I, Fortunato G, McCullough LD, Sansing LH: Long-term Improvement in Outcome After Intracerebral Hemorrhage in Patients Treated with Statins. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis*. 22 (8). S. 541-545 (2013)
80. Yang D, Knight RA, Han Y, Karki K, Zhang J, Chopp M, Seyfried DM: Statins Protect the Blood Brain Barrier Acutely after Experimental Intracerebral Hemorrhage. *J. Behav Brain Sci*. 3 (1). S. 100–106 (2013a)
81. Yang D, Knight RA, Han Y, Karki K, Zhang J, Ding C et al.: Vascular recovery promoted by atorvastatin and simvastatin after experimental intracerebral hemorrhage: magnetic resonance imaging and histological study. *J. Neurosurg*. 114 (4). S. 1135–1142 (2011)
82. Yang D, Zhang J, Han Y, James E, Chopp M, Seyfried DM: Acute Statin Treatment Improves Recovery after Experimental Intracerebral Hemorrhage. *World J. Neurosci*. 3 (2). S. 69–75 (2013b)

7. Danksagung

Der größte Dank gebührt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, für ihre fortwährende und bedingungslose Unterstützung während meiner schulischen Ausbildung, des Studiums sowie der Entstehung meiner wissenschaftlichen Arbeit. Ich bedanke mich für viele Entbehrungen, Mühe, Zeit, materieller aber vor allem moralischer Unterstützung ohne die es mir nicht möglich gewesen wäre diese Arbeit zu schreiben.

Des Weiteren danke ich Josefine Gernecke für viele wunderbare Jahre voller Wärme, Treue und Geborgenheit. Vielen Dank für die große moralische Unterstützung während der Examens- und Prüfungsphasen, die es mir stets ermöglicht hat meinen Blick auf das Wesentliche zu lenken.

Ich danke Herrn Dr. med. Tapia-Pérez, zur Zeit der Untersuchung Facharzt der Klinik für Neurochirurgie der Universitätsklinik Magdeburg, für die konstruktiven Diskussionen, der Hilfe in den statistischen Betrachtungen der Daten, dem Korrekturlesen sowie für seine ständige Bereitschaft, mich in meiner wissenschaftlichen Arbeit zu unterstützen.

Herrn Prof. Dr. med. Schneider, leitender Oberarzt der Klinik für Neurochirurgie der Universitätsklinik Magdeburg, danke ich für die Überlassung des Promotionsthemas, das Korrekturlesen sowie seine stete Bereitschaft mich in meiner wissenschaftlichen Arbeit zu unterstützen.

Mein Dank gilt Prof. Dr. med. Firsching, Direktor der Klinik für Neurochirurgie der Universitätsklinik Magdeburg, für sein Interesse an meiner wissenschaftlichen Arbeit.

Ich bedanke mich auch bei Frau Jakobschak, Leiterin des Archivs und Mitarbeiterin des Sekretariats der Klinik für Neurochirurgie der Universitätsklinik Magdeburg, für ihre tatkräftige Unterstützung bei der Aktenrecherche und Archivarbeit.

8. Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Untersuchung der Anwendung von Statinen bei primär spontanen intracerebralen Blutungen“

In der Klinik für Neurochirurgie der Otto-von-Guericke-Universität ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe die Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 26.07.2016

(Robert Zilke)

9. Darstellung des Bildungsweges

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.

Anlagen

Anlage 1: Erhebung des GCS (Teasdale und Jennett 1974)

	Funktion	GCS-Wert
Augen öffnen	Spontan	4
	auf Ansprechen	3
	auf Scherzreiz	2
	keine Reaktion	1
Verbale Reaktion	plabbern, brabbeln	5
	schreien, tröstbar	4
	schreien, untröstbar	3
	stöhnen oder unverständliche Laute	2
	keine Reaktion	1
Motorische Reaktion	befolgt Aufforderung	6
	gezielte Abwehr	5
	Massenbewegung	4
	Beugesynergismus	3
	Strecksynergismus	2
	keine Reaktion	1
Gesamtpunktzahl max. 15 Pkt.		

Anlage 2: Erhebung des GOS (Jennett und Bond 1975)

1. Tod	Schwerste Schädigung mit Todesfolge ohne Wiedererlangen des Bewusstseins
2. Persistierender vegetativer Zustand	Schwerste Schädigung mit andauerndem Zustand der Reaktionslosigkeit und Fehlen höherer Geistesfunktionen
3. Schwere Behinderung	Schwere Schädigung mit dauerhafter Hilfsbedürftigkeit bei der Verrichtung des täglichen Lebens
4. Mäßige Behinderung	Keine Abhängigkeit von Hilfsmitteln im Alltag, Arbeitstätigkeit in speziellen Einrichtungen möglich
5. Geringe Behinderung	Leichte Schädigung mit geringen neurologischen und psychologischen Defiziten.

Anlage 3: Erhebung des NIHSS (Brott et al. 1989)

Kriterien	Punkte
1. Bewußtseinsgrad • wach, genau antwortend	0
• somnolent (durch geringe Stimulation weckbar)	1
• soporös (benötigt wiederholte Stimulationen oder ist lethargisch und reagiert auf starke/schmerzhafte Stimulationen gezielt)	2
• Koma (antwortet nicht oder nur mit motorischem Reflex)	3
2. Bewußtseinsgrad-Fragen: Fragen nach dem aktuellen Monat und dem Alter des Patienten. • beide Antworten richtig	0
• eine Antwort richtig (der Patient kann nicht sprechen wegen Dysarthrie oder wegen Intubation)	1
• keine Antwort richtig oder aphasischer oder stuporöser Patient	2
3. Bewußtseinsgrad-Befehle: Augen und nicht betroffene Hand öffnen und schließen lassen • beide Befehle richtig ausgeführt	0
• einen Befehl richtig ausgeführt	1
• keinen Befehl richtig ausgeführt	2
4. Augenbewegungen: nur horizontale Bewegungen testen • keine Blicklähmung	0
• partielle Blickparese	1
• starke Abweichung oder komplette Blickparese beider Augen	2
5. Gesichtsfeld: alle Quadranten testen. • normal oder monookkulare Blindheit ohne Gesichtsfelddefizit des anderen Auges	0
• Quadrantenanopsie	1
• komplette Hemianopsie	2
• Blindheit (auch kortikale Blindheit)	3
6. Motorik des Gesichtes (Fazialisparese): Patient soll lachen, dann Augen schließen normale, • symmetrische Bewegung	0
• geringe Parese (glatte Nasolabialfalte, Asymmetrie beim Lachen)	1
• komplette oder fast komplette Parese der unteren Gesichtshälfte	2
• komplette Parese im unteren und oberen Gesichtsbereich	3
7. Motorik des rechten Armes: rechten Arm für 10 Sekunden bei 90 Grad im Sitzen oder 45 Grad im Liegen halten. • kein Absinken oder nicht beurteilbar	0
• Absinken nach weniger als 10 Sekunden, aber ohne die Unterlage zu berühren	1
• Patient kann Arm halten, aber nicht vollständig extendieren oder Arm sinkt und berührt Unterlage	2
• keine Anstrengung gegen Schwerkraft möglich	3
• keine Bewegung möglich (Plegie)	4
8. Motorik des linken Armes: linken Arm für 10 Sekunden bei 90 Grad im Sitzen oder 45 Grad im Liegen halten. • kein Absinken oder nicht beurteilbar	0
• Absinken nach weniger als 10 Sekunden, aber ohne die Unterlage zu berühren	1
• Patient kann Arm halten, aber nicht vollständig extendieren oder Arm sinkt und berührt Unterlage	2
• keine Anstrengung gegen Schwerkraft möglich	3
• keine Bewegung möglich (Plegie)	4

9. Motorik des rechten Beines: rechtes Bein für 5 Sekunden bei 30 Grad im Liegen halten.	0
• kein Absinken oder nicht beurteilbar	
• Absinken nach weniger als 5 Sekunden, aber ohne die Unterlage zu berühren	1
• partielle Überwindung der Schwerkraft (Patient kann Bein halten, aber nicht vollständig extendieren oder Bein sinkt und berührt Unterlage)	2
• keine Überwindung der Schwerkraft	3
• keine Bewegung möglich (Plegie)	4
10. Motorik des linken Beines: linkes Bein für 5 Sekunden bei 30 Grad im Liegen halten.	0
• kein Absinken oder nicht beurteilbar	
• Absinken nach weniger als 5 Sekunden, aber ohne die Unterlage zu berühren	1
• partielle Überwindung der Schwerkraft (Patient kann Bein halten, aber nicht vollständig extendieren oder Bein sinkt und berührt Unterlage)	2
• keine Überwindung der Schwerkraft	3
• keine Bewegung möglich (Plegie)	4
11. Ataxie: Finger-Nase-Versuch beiderseits und Seiltänzerengang bei geöffneten Augen (nicht testen bei unvollständiger Wachheit oder Plegie!)	
• keine Ataxie oder Plegie oder nicht prüfbar	0
• vorhanden in einer Extremität	1
• vorhanden in zwei oder mehr Extremitäten	2
12. Sensibilität: Prüfung mit spitzem Holzstäbchen an Gesicht, Arm, Stamm und Bein	
• normal	0
• partieller Verlust (Berührung auf einer Seite schwächer oder bemerkt Berührung, aber nicht Spitze oder reagiert nur auf schmerzhaften Stimulus)	1
• schwerer oder vollständiger Verlust	2
13. Sprache	
• normal	0
• milde bis mäßige Aphasie (Paraphasien, Wortverwechslungen)	1
• schwere Aphasie, Kommunikation weitgehend unmöglich	2
stumm, globale Aphasie	3
14. Dysarthrie	
• normale Artikulation oder nicht beurteilbar	0
• milde bis mäßige Dysarthrie (einzelne Wörter verwaschen)	1
• nahezu unverständlich oder schlecht	2
15. Neglect-Syndrom: Nichtbeachtung von Umweltreizen auf einer Seite	
• kein Neglect (alle Patienten, die bds. etwas wahrzunehmen scheinen)	0
• Neglect in einer Modalität (visuell oder taktil) oder Hemineglect	1
• kompletter Neglect oder Hemineglect in mehr als einer Modalität (nimmt eigene Hand nicht wahr oder orientiert sich nur zu einer Seite)	2
Gesamtpunktzahl max. 42	