

**Medizinische Fakultät der
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg**

**Veränderung der Hämoxygenase-1-Konzentration bei Patienten
mit Hirninfarkt und Hirnblutung**

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

von Juliane Wilcke
geboren am 11.06.1983 in Rathenow

Betreuer*in:
Prof. Stephan Zierz

Gutachter*innen:
Prof. Alfred Lindner, Stuttgart
apl. Prof. Malte Kornhuber
Prof. Peter Presek

03.09.2019

23.11.2021

Referat

Die Hämoxxygenase-1 (HO-1) ist das Schlüsselenzym des Hämabbaus und die Produkte ihrer Reaktion weisen neuroprotektive Eigenschaften auf. Sie ist in Tiermodellen durch zerebrale Ischämie, Hämorrhagie, Trauma sowie durch HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine) induzierbar. Statine selbst besitzen neben ihrer Cholesterin senkenden Wirkung weitere, sog. pleiotrope Fähigkeiten, deren Mechanismen noch nicht vollständig verstanden sind. In der vorliegenden Arbeit wurde der Verlauf der Konzentration der HO-1 von Patienten mit Hirninfarkten und Hirnblutungen untersucht. Zusätzlich wurden an jedem Tag verschiedene Laborparameter bestimmt und die Schwere des Schlaganfalls mit der NIH Stroke Scale gemessen. Es wurden 55 Patienten eingeschlossen, darunter 19 mit Hirninfarkt und 36 mit Hirnblutung. Die Konzentration der HO-1 im Serum wurde am Aufnahmetag sowie nach 24 und 72 Stunden mit einem kommerziell erhältlichen ELISA gemessen. Außerdem erhielt jeder Patient routinemäßig bei Aufnahme eine zerebrale Bildgebung. Die medikamentöse Sekundärprophylaxe beinhaltete bei den Patienten mit Hirninfarkt entsprechend den Leitlinien Statine; Patienten mit Hirnblutung und Hypercholesterinämie (n=12) erhielten indikationsgerecht 40 mg Simvastatin. Die Infarkt- und die Blutungspatienten unterschieden sich nicht in den untersuchten Komorbiditäten oder der Höhe der Laborparameter. Bei akutem Schlaganfall kommt es bis zum dritten Tag nach dem Auftreten der Symptome zu einem messbaren Anstieg der Konzentration der HO-1 sowie des Quotienten HO-1/ Gesamteiweiß. Es zeigte sich eine Tendenz zu höheren HO-1-Konzentrationen bei Patienten, die bereits vor dem Hirninfarkt Statine eingenommen hatten. Die vorherige Einnahme von Statinen war bei den Infarktpatienten mit einem niedrigeren NIHSS bei Aufnahme assoziiert. In der Gruppe der Hirnblutungspatienten gab es keinen Unterschied in der Höhe der Konzentration der HO-1 zwischen Patienten mit und ohne Statin-Therapie. Die Statin-Therapie hatte keinen Einfluss auf den NIHSS. Die Größe des Infarkt- bzw. Blutungsareals hatte keinen messbaren Einfluss auf die Höhe der HO-1. Es ließen sich Zusammenhänge zwischen der Schwere des Schlaganfalls gemessen auf der NIHSS und dem Infarkt- und Blutungsvolumen bestätigen, wobei ein klinisch schwererer Schlaganfall mit einem größeren Infarkt- bzw. Blutungsvolumen korrelierte. Der in dieser Arbeit gefundene Zusammenhang zwischen geringerer Schwere des Schlaganfalls bei Patienten mit Statintherapie vor dem Insult bestätigt das Konzept einer konsequenten Statintherapie bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risikoprofil.

Wilcke, Juliane: Veränderung der Hämoxxygenase-1-Konzentration bei Patienten mit Hirninfarkt und Hirnblutung. Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 64 Seiten, 2019

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abkürzungen	III
1 Einleitung	1
1.1 Der Schlaganfall	1
1.1.1 Grundlagen.....	1
1.1.2 Risikofaktoren und Sekundärprophylaxe.....	1
1.2 Die Hämoxigenase	2
1.2.1 Physiologie und Regulation	2
1.2.2 Neuroprotektive Funktionen der HO-1	3
1.2.3 Regulation der HO-1 durch Ischämie	4
1.2.4 Regulation der HO-1 bei Hirnblutungen.....	4
1.3 HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)	5
1.3.1 Grundlagen.....	5
1.3.2 Statine und kardiovaskuläre Ereignisse	6
1.3.3 Statine und ischämische Schlaganfälle	7
1.3.4 Statine und Hirnblutungen	9
1.3.5 Statine und deren Einfluss auf die Infarkt- oder Blutungsgröße.....	10
1.3.6 Pleiotrope Effekte der Statine	11
1.4 Statine und HO-1	11
2 Zielstellungen.....	12
3 Material und Methodik	12
3.1 Studiendesign.....	12
3.2 Patientenkollektiv	13
3.2.3 Klinische und paraklinische Untersuchungen.....	13
3.3 Bestimmung der HO-1	14
3.4 Bestimmung der Infarkt- bzw. Blutungsgröße in der CT	15
3.5 Statistische Auswertung und graphische Darstellung	15
4 Ergebnisse	16
4.1 Patientenkollektiv	16
4.1.1 Patienten mit Hirninfarkt	18
4.1.2 Patienten mit Hirnblutung.....	18
4.2 Konzentration der HO-1	20
4.2.1 Konzentration der HO-1 im Serum.....	20
4.2.2 Konzentration der HO-1 bezogen auf das Gesamteiweiß im Serum	23

4.3	Schwere des Schlaganfalls gemessen an der NIHSS	26
4.4	Infarkt- bzw. Blutungsgröße in CT bzw. MRT	30
5	Diskussion.....	33
5.1	Konzentration der HO-1	33
5.2	Einflussfaktoren auf die Schlaganfallschwere	35
5.3	Läsionsgröße in CT bzw. MRT	36
5.4	Schlussfolgerung.....	37
6	Zusammenfassung.....	38
7	Literaturverzeichnis	39
8	Anhang.....	47
8.1	National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) (deutsche Version)	47
8.2	Zerebrale Schnittbilder der Infarkt-Patienten	48
8.3	Zerebrale Schnittbilder der Blutungs-Patienten.....	53
9	Thesen.....	64
	Lebenslauf	V
	Selbständigkeitserklärung und Erklärung über frühere Promotionsversuche	VI
	Danksagung	VII

Verzeichnis der Abkürzungen

A.	Arteria
ALAT	Alanin-Aminotransferase
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
bcl-2	B-cell lymphoma 2
bzw.	Beziehungsweise
CARE	Cholesterol and Recurrent Events Study
CO	Kohlenstoffmonoxid
CRP	c-reaktives Protein
CSE	Cholesterol-Synthese-Enzyme
CT	Computertomographie
cCT	kraniale Computertomographie
cMRT	kraniale Magnetresonanztomographie
d	Tag
dl	Deziliter
ELISA	enzyme-linked immuno sorbent assay
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
eNOS	endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase
FDA	Food and Drug Administration
GCS	Glasgow Coma Scale
HDL	high density lipoprotein
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
HO	Hämoxygenase
HPS	Heart Protection Study
HSP	Hitzeschockprotein
ICB	Intrakranielle Blutung
IgG	Immunglobulin G
KHK	Koronare Herzerkrankung
l	Liter
LDL	low density lipoprotein
MRT	Magnetresonanztomographie
MCA	middle cerebral artery (A. cerebri media)
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NADP	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat

NCEP	National Cholesterol Education Program
NeuSTART	Neuroprotection with Statin Therapy for Acute Recovery Trial
ng	Nanogramm
nm	Nanometer
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
NSE	neuronenspezifische Enolase
NSTEMI	non ST elevation myocardial infarction
MCA	Arteria cerebri media
Mio.	Millionen
MIRACLE	Effects of Atorvastatin on Early Recurrent Ischemic Events in Acute Coronary Syndromes
mg	Milligramm
ml	Milliliter
Mrd.	Milliarden
MRFIT	Multiple Risk Factor Intervention Trial
mRS	Modified Rankin Scale
ONB	oberer Normbereich
p	p-Wert
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PP	Pyrophosphat
PTT	partielle Thromboplastinzeit
r	Korrelationskoeffizient
SAB	Subarachnoidalblutung
SD	Standardabweichung
SPARCL	Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels Study
SW	Spannweite
TIA	transitorische ischämische Attacke
tPA	Tissue Plasminogen Activator
UV	Ultraviolett
WHO	World Health Organisation
WOSCOPS	West of Scotland Coronary Prevention Study

1 Einleitung

1.1 Der Schlaganfall

1.1.1 Grundlagen

Jedes Jahr erleiden 15 Mio. Menschen weltweit einen Schlaganfall, 5,5 Mio. von ihnen sterben an den Folgen und weitere 5 Mio. sind durch dauerhafte Behinderungen beeinträchtigt [1].

Der Schlaganfall ist damit die dritthäufigste Todesursache in westlichen Industrieländern nach Herz-Kreislauf- und Krebserkrankungen, die führende Ursache dauernder Invalidität und medizin-ökonomisch betrachtet die teuerste Krankheitsgruppe hinter der koronaren Herzerkrankung [2] mit geschätzten Kosten von 73,7 Mrd. US \$ allein im Jahre 2010 [3].

In Deutschland beträgt die Inzidenz 182/100000 Einwohner und Jahr [4]. Davon entfallen 80-85% auf ischämische Infarkte, die restlichen 15-20% auf intrazerebrale Blutungen, Subarachnoidalblutungen und Sinusthrombosen. Die Prävalenz von Personen, die in Deutschland mit den Folgen eines Schlaganfalls leben, wird auf etwa 700000 geschätzt [5].

In den entwickelten Ländern lässt sich in den letzten Jahren zwar ein Rückgang der Inzidenz von Schlaganfällen verzeichnen, aber aufgrund der alternden Bevölkerung steigt die absolute Zahl weiterhin an [1]. Auch dort, wo modernste Technik und leistungsfähige Einrichtungen vorhanden sind, sterben rund 60% derer, die einen Schlaganfall erleiden oder werden dauerhaft hilfsbedürftig. Das Mortalitätsrisiko hängt dabei von der Art des Schlaganfalls ab. Die transitorische ischämische Attacke (TIA) hat dabei das beste klinische Outcome, gefolgt von Schlaganfällen, die auf Karotisstenosen beruhen [1].

Betrachtet man diese Zahlen, wird deutlich, dass ein hoher Wert sowohl auf die Primär- und Sekundärprophylaxe als auch auf die Akutbehandlung zu legen ist. Bei ischämischem Schlaganfall stehen die systemische und lokale Thrombolyse-Therapie als Behandlungsmethode der ersten Wahl zur Verfügung, jedoch kann diese aufgrund von bestimmten Kontraindikationen nur einem eingeschränkten Patientenkontext zugutekommen [6, 7]. Bei Hirnblutungen können neurochirurgische Maßnahmen zur Druckentlastung des Gehirns oder zur Blutstillung angewendet werden. Als Verfahren für die Aneurysmaausschaltung bei subarachnoidaler Blutung stehen das endovaskuläre Coiling und das mikrochirurgische Clipping zur Verfügung [8]. Erfolgsversprechende medikamentöse Behandlungsmethoden existieren in diesen Fällen allerdings nicht.

1.1.2 Risikofaktoren und Sekundärprophylaxe

Die Risikofaktoren, die das Auftreten eines Schlaganfalls begünstigen, stimmen weitgehend mit denen für kardiovaskuläre Erkrankungen überein [2]. Als zusätzliche Risiken für ischämische Infarkte treten kardiologische Krankheiten, die mit einem erhöhten Risiko für Embolien verbunden sind, hinzu. Grob lassen sich die Risikofaktoren in modifizierbare und nicht modifizierbare einteilen. Zu den letzteren zählen Alter, Geschlecht und die genetische Disposition zu kardio- und zerebrovaskulären

Krankheiten, wobei mit zunehmendem Alter Schlaganfälle häufiger werden und Frauen seltener betroffen sind als Männer [5].

Bei den modifizierbaren Risikofaktoren steht der Bluthochdruck an erster Stelle, gefolgt von kardiologischen Erkrankungen wie Rhythmusstörungen (Vorhofflimmern), Klappenfehlern und Klappenersatz, Vorhofseptumdefekten, abgelaufenen Myokardinfarkten und (dilatativen) Kardiomyopathien. Des Weiteren spielen Karotisstenosen, Diabetes mellitus, Gerinnungsstörungen, Rauchen und Alkoholmissbrauch eine wichtige Rolle [5]. Eine vorliegende Fettstoffwechselstörung ist insbesondere im Rahmen der Sekundärprophylaxe nach bereits aufgetretenem Schlaganfall oder Myokardinfarkt von Bedeutung [9]. So empfiehlt beispielsweise das amerikanische National Cholesterol Education Program (NCEP) mittlerweile einen LDL-Cholesterinspiegel von unter 70 mg/dl oder tiefer für Patienten mit hohem Risiko für vaskuläre Erkrankungen [10]. Solch niedrige Werte lassen sich mit dem gezielten Einsatz von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern, den sog. Statinen, erreichen, die von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) inzwischen für Schlaganfallpatienten auch unabhängig vom Ausgangswert des LDL-Cholesterins zugelassen sind [11]. Statine sind in Deutschland zur Behandlung von Risikopatienten auch in der Primärprophylaxe zugelassen [12].

1.2 Die Hämoxigenase

1.2.1 Physiologie und Regulation

Die Hämoxigenase (HO) katalysiert den ersten und geschwindigkeitsbestimmenden Schritt des Hämabbaus [13]. Sie liegt im endoplasmatischen Retikulum von Milz, Knochenmark oder Kupfferzellen der Leber im Komplex mit der NADPH-Zytochrom-C-Reduktase vor. Bei der Reaktion wird zunächst Kohlenmonoxid (CO) frei gesetzt und es entsteht ein Biliverdin-Eisen-Komplex, nach dessen Hydrolyse das Biliverdin im Zytosol durch die Biliverdinreduktase zu Bilirubin umgesetzt wird [14] (Abbildung 1).

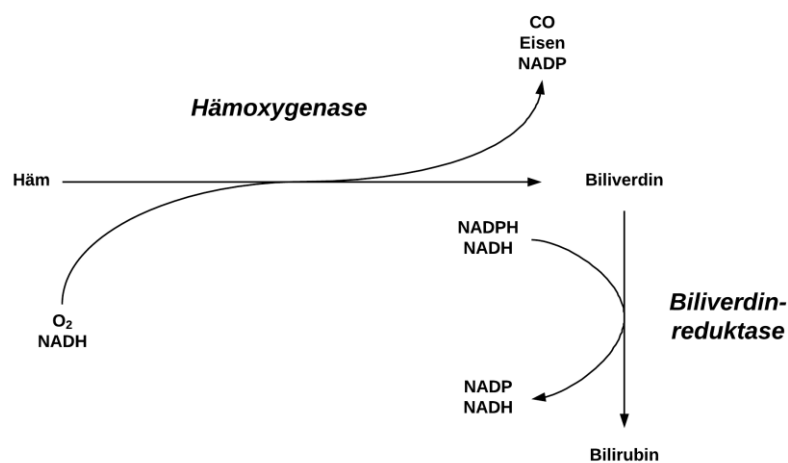


Abbildung 1: Die Reaktion der Hämoxigenase. Häm wird enzymatisch gespalten und es entstehen Kohlenmonoxid (CO), Eisen und Biliverdin, welches in einer gekoppelten Reaktion in Bilirubin umgewandelt wird (nach [15]).

Mindestens zwei Isoformen, die HO-1 und HO-2, werden in menschlichen Zellen exprimiert [16]. Sie sind Produkte unterschiedlicher Gene [17], die sich auf verschiedenen Chromosomen befinden [18]. Eine kürzlich identifizierte Isoform, die HO-3, zeigt nur niedrige Enzymaktivität und könnte lediglich in die Hämbindung involviert [19] und eine Retroposition des HO-2-Gens sein, die nur bei Ratten vorliegt [20].

HO-1 und HO-2 haben ein unterschiedliches gewebespezifisches Genexpressionsmuster, und im Unterschied zum konstitutiven Isoenzym HO-2 wird die HO-1 stark von ihrem Substrat Häm und weiteren zahlreichen Stressstimuli wie UV-Licht, Schwermetallen, Lipopolysacchariden, Hitzeschock und Hyperoxie induziert [21] und wird daher auch zur Klasse der Hitzeschockproteine (HSP) gezählt. Die exakte funktionale Rolle der Induktion der HO-1 (HSP-32) durch oxidativen Stress wird noch nicht verstanden. Jedoch liefert die HO-1 Zytoprotektion in zahlreichen Zellkulturen und Tiermodellen, wobei die Genaktivierung als adaptiver zellulärer Verteidigungsmechanismus angesehen wird [22, 23]. Es wurde gezeigt, dass eine Überexpression des HO-1-Gens die toxischen Effekte von Häm und Hämproteinen in koronaren Endothelzellen abschwächen [23] und pulmonale Epithelzellen gegen Hyperoxie schützen kann [22].

Die Produkte der Häm abbauenden Reaktion – Biliverdin, Bilirubin und CO – besitzen ebenfalls regulative und protektive Funktionen [24] und potente immunmodulatorische Fähigkeiten [25, 26]. Die wichtige physiologische Rolle der HO-1 konnte bei Untersuchungen an Zellen von Mäusen, denen es an funktionsfähiger HO-1 fehlte, bestätigt werden [27]. Der dort entdeckte, durch die HO-1 vermittelte Schutz vor zellulärem Stress fand im Fall einer menschlichen HO-1-Defizienz seine Bestätigung [28]. Auch im Rahmen von Entzündungen wird die HO-1 verstärkt exprimiert, insbesondere in peripheren Monozyten [29].

Da die spezifische Induktion von Hitzeschockproteinen durch pharmakologische Stimuli signifikante klinische Auswirkungen hat [30, 31], könnte die gezielte Induktion der HO-1 durch „stressfreie“ Stimuli als ein neues Verfahren zur therapeutischen Intervention dienen [15].

1.2.2 Neuroprotektive Funktionen der HO-1

Sowohl Neuronen als auch Gliazellen besitzen die Fähigkeit, die Transkription der Hämoxigenase-1 (und anderer Hitzeschockproteine) als Antwort auf Stimuli durch Noxen hochzuregulieren [32, 33].

Nach zerebraler Ischämie zeigen transgene Mäuse sowohl eine Überexpression der HO-1 in neuronalen Zellen [34] als auch von antiapoptotischen Faktoren wie bcl-2 und ein kleineres Infarktvolume in Vergleich zu Wildtypmäusen [35]. Neuroprotektion durch Expression der HO-1 in Gliazellen konnte in Tiermodellen von traumatischen Gehirnverletzungen gezeigt werden [36].

Der schnelle Hämabbau und die zelluläre Bildung antioxidativer Gallefarbstoffe könnte die Basis darstellen für die beobachtete Neuroprotektion in Zusammenhang mit der Hochregulierung der Aktivität der HO-1. Einige der nützlichen Effekte könnten in vivo auch dem frei gesetzten Kohlenmonoxid zugeschrieben werden [37]. Es konnte gezeigt werden, dass CO antiinflammatorische

und zytoprotektive Effekte generieren kann [38] und zusätzlich über eine Aktivierung der löslichen Guanylat-Zyklase als Mediator der glatten Muskelzellrelaxation fungiert [39]. Stickstoffmonoxid (NO) als Produkt der endothelialen Stickstoffsynthese (eNOS) weist ähnliche Eigenschaften auf wie CO und wird von vielen Autoren [40-44] als primär vasoprotektiver Faktor angesehen. Dass jedoch die HO-1 verantwortlich zu sein scheint für die zytoprotektiven Effekte, die im Allgemeinen Stickstoffmonoxid zugeschrieben werden, ist das Fazit eines Kaninchenmodells [45].

Diese einzigartige Kombination von gewebeprotectiven und muskelrelaxierenden Fähigkeiten lässt die HO-1 eine interessante Zielgröße für die Behandlung von zerebrovaskulären Störungen werden.

1.2.3 Regulation der HO-1 durch Ischämie

Mehrere Studien haben gezeigt, dass Ischämie/ Reperfusion die Expression der Hämoxigenase-1 hochreguliert, sowohl in myokardialen Zellen von Ratten [46] und Schweinen [47] als auch im Rattengehirn, wo es nach transienter Ischämie zu einer erhöhten Expression der HO-1-mRNA kommt [48, 49]. Ebenfalls bei permanenter fokaler oder transienter globaler Ischämie ließ sich im Rattenmodell in Gliazellen und Neuronen ein Anstieg der Konzentration des HO-1-Proteins verzeichnen [50], der in einem anderen Modell auf Astrozyten und Mikroglia beschränkt blieb [51]. Dass Hypoxie die HO-1-Level in kultivierten Gefäßendothelzellen [52] und die von Kohlenmonoxid in glatten Muskelzellen [53] erhöht, sind die Ergebnisse weiterer Studien. Hypoxie dient also als ein weiterer Auslöser der HO-1-Aktivität im Gefäßsystem, vermittelt über Mechanismen, die unabhängig von denen durch oxidativen Stress sind.

Des Weiteren wurde berichtet, dass sich HO-1-Expressionsmuster bei Patienten nachweisen lassen, die entweder an Hirninfarkten oder einer geschlossenen traumatischen Gehirnverletzung verstorben waren [54]. In den Perinfarktzone ließ sich HO-1-Immunreaktivität besonders in den Astrozyten innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem Infarkt nachweisen. Diese nahm in den folgenden Wochen stetig an Intensität zu und fiel nach mehreren Monaten wieder auf Werte nahe dem Ausgangswert zurück. Die HO-1-Immunofärbung von Mikroglia/ Makrophagen war allgemein schwach in Zonen von kleinen Infarkten, erschien aber ausgeprägter in Regionen, die von Blutungen umgeben waren. Unter bestimmten Umständen kann die physiologische Stimulierung des Hämokatabolismus allerdings auch nachteilige Effekte hervorrufen. So zeigte sich beispielsweise eine Verkleinerung von Gewebenekrosen und Ödemen nach fokaler zerebraler Ischämie bei Ratten, bei denen durch Metalloporphyrin die HO-1-Aktivität supprimiert worden war [55].

1.2.4 Regulation der HO-1 bei Hirnblutungen

Zur Regulation der Hämoxigenase-1 bei intrazerebralen Blutungen gibt es bisher nur wenige Untersuchungen. Wu et al. konnten in einem Rattenmodell demonstrieren, dass die HO-1 durch Hämoglobin hochreguliert werden kann, wobei ihre Immunreaktivität in den Mikroglia der

Perihämatomzone ab Tag 1 erhöht war, ihren Peak am dritten Tag erreichte und nach 28 Tagen noch immer nachweisbar war [56]. In Experimenten mit Schweinen ließ sich in der weißen Substanz nach intrazerebralen Infusionen von Vollblut oder Plasma eine verstärkte Induktion der HO-1 aufzeigen [57]. Die Genexpression der HO-1 war nach zwei und vier Stunden stärker ausgeprägt als nach der ersten Stunde. Diese Ergebnisse legen die Vermutung nahe, dass die HO-1 nicht nur durch intrazerebrales Blut, sondern auch durch Plasmabestandteile hochreguliert werden kann, wie sie beispielsweise bei Störungen der Bluthirnschranke in die weiße Substanz gelangen können.

Dass die Hämoxxygenase-1 auch durch Hämoglobin induziert werden kann, das subarachnoidal injiziert wurde, konnten Turner et al. im Rattenhirn darlegen [58]. Eine Studie von Kuroki et al., die die Effekte von Vasospasmen auf die Hämoxxygenase in einem Rattenmodell von Subarachnoidalblutungen untersuchte, kam zu dem Schluss, dass Häm per se die Hauptrolle bei der Induktion der HO-1 zu spielen scheint, nicht Ischämie [59]. Was jedoch den Zusammenhang der HO-1 mit Hirnblutungen im Menschen angeht, so lassen sich dazu bisher keine Daten finden.

1.3 HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)

1.3.1 Grundlagen

Die 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoenzymA-Reduktase (HMG-CoA-Reduktase) ist das Schlüsselenzym der Cholesterinbildung in der Leber und anderen Geweben (Abbildung 2). Diese lässt sich kompetitiv durch die Substanzklasse der Statine hemmen [60], die daher auch als CSE-Hemmstoffe bezeichnet werden. (CSE = Cholesterin-Synthese-Enzyme)

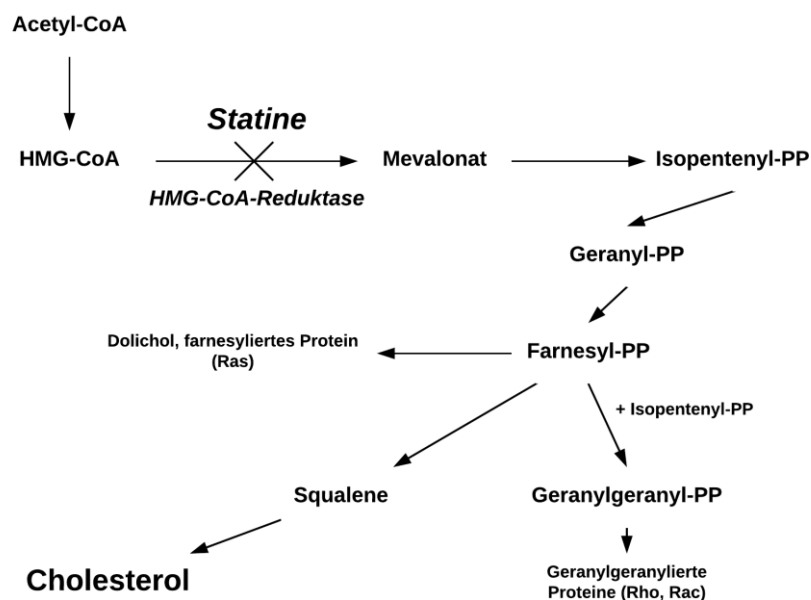


Abbildung 2: Cholesterinsynthesekaskade. Hemmung der HMG-CoA-Reduktase durch Statine senkt die Bildung von Isoprenoiden und Cholesterin. (PP = Pyrophosphat) (nach [61])

Über diesen Wirkmechanismus erreichen Statine eine Reduzierung des Cholesteringehalts in den Hepatozyten und steigern die Expression von Low-Density-Lipoprotein-(LDL-)Rezeptoren, die für die LDL-Cholesterin-Aufnahme via rezeptorvermittelter Endozytose verantwortlich sind [60]. Statine senken erhöhte Triglyzerid-Spiegel in Relation mit ihrer Fähigkeit, LDL-Cholesterin zu senken, allerdings fällt diese Erniedrigung relativ gering aus. Durch die Gabe von Statinen kommt es zusätzlich zu einer Erhöhung des High-Density-Lipoprotein-(HDL-)Cholesterins, wohingegen die Lipoprotein(a)-Spiegel jedoch nicht gesenkt werden können [62].

Die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen, die bei einer Therapie mit Statinen auftreten, sind mild, flüchtig und reversibel und schließen Dyspepsie, Abdominalbeschwerden und Flatulenz ein [63]. Erhöhungen der Serumtransaminasen und die Entwicklung von Myopathien stellen die wichtigsten Nebenwirkungen dar [64]. Das Risiko für Myopathien steigt bei Patienten, die ebenfalls Gemfibrozil, Nikotinsäurederivate, Makrolide oder auch Cyclosporine einnehmen [65]. Verabreichung von Medikamenten, die Cytochrom-P450 hemmen, wie beispielsweise Azole, Cimetidin und Methotrexat, erhöhen ebenso die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von unerwünschten Wirkungen. Außerdem kommt es bei Patienten, die ein Statin einnehmen, zu einer Verarmung von Coenzym Q10 [66, 67], welche unabhängig ist von der Art, Dosis und Einnahmedauer des Statins [68] und welche ursächlich für die sog. Statin-assoziierten Muskelsymptome (SAMS) sein könnte [66]. Einige Autoren fordern daher eine Supplementierung von Coenzym Q10 bei Patienten, welche Statine einnehmen [68].

Eine große Anzahl an Studien und Meta-Analysen belegt die Wirksamkeit und Sicherheit von Statinen selbst in hohen Dosierungen wie 80 mg Atorvastatin pro Tag [69-75]. Auch bei älteren Patienten haben Statine ein exzellentes Sicherheitsprofil und Vorsicht ist nur bei Kombination mit bereits genannten Medikamentenklassen geboten, wie eine Meta-Analyse von Davidson aufzeigt [76].

Ein Zusammenhang mit dem Auftreten von Krebserkrankungen konnte in mehreren Meta-Analysen ebenfalls nicht gefunden werden [77, 78], sodass zusammenfassend postuliert werden kann, dass der klinische Nutzen das Risiko für ernsthafte Nebenwirkungen bei Patienten mit Risiko für koronare oder zerebrovaskuläre Ereignisse deutlich aufwiegt und das unabhängig vom Ausgangswert des LDL-Cholesterins [79].

1.3.2 Statine und kardiovaskuläre Ereignisse

Wegweisende randomisierte kontrollierte Studien haben gezeigt, dass HMG-CoA-Reduktase-Hemmstoffe nicht nur die Morbidität und Mortalität der koronaren Herzerkrankung senken, sondern auch die Überlebensraten sowohl bei Hyper- als auch bei Normcholesterinämie erhöhen können. Die Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) beispielsweise lieferte erste Hinweise darauf, dass eine Cholesterin senkende Therapie mit 10 bis 40 mg Simvastatin pro Tag die Gesamtmortalität nach fünf Jahren bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Angina Pectoris oder Myokardinfarkt um 30% senken kann, das Auftreten von bedeutenden koronaren Ereignissen um 34% und die koronare Mortalitätsrate um 42% [80]. Ähnliche Ergebnisse lieferte die West of Scotland Coronary Prevention

Study (WOSCOPS), die Männer ohne dokumentierte KHK einer 5jährigen Therapie mit 40 mg Pravastatin unterzog [81]. In der MIRACLE-Studie (Effects of Atorvastatin on Early Recurrent Ischemic Events in Acute Coronary Syndromes) an Patienten mit instabiler KHK oder NSTEMI in der Vorgeschichte fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Behandlungs- und Placebo-gruppe in Hinblick auf die primären Endpunkte tödlicher und nicht-tödlicher akuter Myokardinfarkt und Herzstillstand, jedoch ließ sich bei den sekundären Endpunkten eine signifikante Risikoreduktion für das Auftreten von Schlaganfällen zugunsten der Atorvastatin-Gruppe feststellen [82]. Die Heart Protection Study (HPS) an mehr als 20000 Hochrisikopatienten für zerebrovaskuläre Ereignisse konnte zeigen, dass eine Cholesterin senkende Therapie mit 40 mg Simvastatin täglich nicht nur die Inzidenz von koronaren Ereignissen signifikant reduziert, sondern auch die von ischämischen Schlaganfällen und das auch bei Patienten ohne erhöhte Cholesterinwerte [82, 83]. In der Cholesterol and Recurrent Events-(CARE-)Studie reduzierte Pravastatin bei Patienten mit mittleren Cholesterinspiegeln und akutem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte signifikant das Auftreten von TIA und Schlaganfällen [84]. Diese Ergebnisse wurden in mehreren Meta-Analysen bestätigt [75, 85, 86].

1.3.3 Statine und ischämische Schlaganfälle

Ein Resultat großer klinischer Studien mit Statinen ist die Reduktion des Auftretens von ischämischen Schlaganfällen [87, 88]. Zusätzlich wurde gezeigt, dass 80 mg Atorvastatin pro Tag die Gesamtinzidenz von Schlaganfällen und kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten ohne KHK in der Anamnese, aber mit vorhergegangener TIA oder kürzlich aufgetretenem Schlaganfall signifikant senkt [89].

Eine Reihe von Studien untersuchte den Einfluss einer Vorbehandlung mit HMG-CoA-Reduktasehemmern auf das klinische Outcome nach Schlaganfällen. In einer retrospektiven Untersuchung mit Patienten, die einer Thrombolysetherapie mit rtPA unterzogen wurden, hatten die mit Statinen vorbehandelten Probanden eine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein besseres Outcome [90]. Die prämorbidie Statin-Einnahme war in einer prospektiven Studie ebenfalls assoziiert mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für ein schlechtes Outcome [91]. Dieser Effekt ließ sich jedoch in einer Beobachtungsstudie nach Adjustierung von Alter, Geschlecht und Schlaganfallsubtyp nicht mehr nachweisen [92]. Retrospektive Analysen von Schlaganfallpatienten konnten allerdings aufzeigen, dass die Mortalität in der Statin-Gruppe signifikant niedriger war und es noch im Krankenhaus seltener zu einer klinischen Verschlechterung kam [93, 94]. Eine andere Kohortenstudie fand nur bei Patienten, die mit Statinen vorbehandelt worden waren und die gleichzeitig unter einem Diabetes mellitus litten, eine signifikante Risikoreduktion für ein schlechtes Outcome eine Woche nach dem Auftreten von akuten zerebrovaskulären Ereignissen [95]. In einer prospektiven Kohortenstudie an Patienten mit ischämischem Schlaganfall, bei denen gleichzeitig die Lipidspiegel gemessen wurden, fand sich zwar kein signifikanter Unterschied bei der Schwere des Schlaganfalls bei mit Statinen vorbehandelten Patienten, jedoch war deren tägliche Einnahme mit einem besserem

Outcome bei Patienten mit idealen LDL-Cholesterinspiegeln unter 100 mg/dl verbunden. Dieser Effekt blieb auch nach Adjustierung für Alter und Geschlecht bestehen [96]. Eine aktuelle Metaanalyse mit allen bisherigen zwölf Studien, die die prämorbid Einnahme von Statinen auf das Outcome nach ischämischem Schlaganfall untersuchten, konnte darlegen, dass die vorherige Behandlung mit einem Statin mit einer verbesserten klinischen Funktion assoziiert ist [97].

Das Ergebnis einer kürzlich veröffentlichten retrospektiven Beobachtungsstudie war die Senkung der 10-Jahres-Wiederholungsrate und der Mortalität bei Patienten, die nach dem ersten ischämischen Schlaganfall mit Statinen behandelt wurden [98].

Dass der Abbruch einer bereits prämorbid bestehenden Statin-Therapie ungünstige Effekte auf das klinische Outcome und die Mortalität haben kann, zeigte sich sowohl im Tiermodell als Ausdruck einer endothelialen Dysfunktion [99] als auch in prospektiven klinischen Studien [100], sodass mittlerweile empfohlen wird, bei mit Statinen vorbehandelten Patienten die Therapie bei Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls nicht abzubrechen [101].

Eine zunehmende Zahl an klinischen Studien beschäftigt sich mit der Behandlung von Schlaganfällen mit Statinen in der Akutphase. Eine Sicherheits- und Effektivitätspilotstudie konnte nach drei Tagen eine signifikante Verbesserung des NIHSS bei Patienten zeigen, die nach einem ischämischen Schlaganfall mit 40 mg Simvastatin täglich behandelt wurden im Vergleich zur Placebogruppe. Nach 90 Tagen waren die Simvastatin-Gabe und niedrige Körpertemperaturen die einzigen Prädiktoren für eine bedeutende klinische Verbesserung [102]. Ähnliche Ergebnisse erbrachte die prospektive Studie von Moonis et al., in welcher die Behandlung mit Statinen innerhalb von vier Wochen nach ischämischen Schlaganfall mit einem besseren Outcome nach drei Monaten verbunden war [103]. Von der NeuSTART-Studie (Neuroprotection with Statin Therapy for Acute Recovery Trial) existieren bisher nur Daten aus der Phase Ib zur Dosisescalation einer Therapie von akuten ischämischen Schlaganfällen mit Lovastatin, die zeigen, dass auch über der von der FDA derzeit zugelassenen Dosis keine ernsthaften Nebenwirkungen zu erwarten sind [104].

Eine Zusammenfassung von Studien, die den Zusammenhang einer Therapie mit HMG-CoA-Reduktasehemmern und deren Einfluss auf das Outcome nach ischämischen Schlaganfall untersuchen, ist in dem Review von Fuentes zu entnehmen [105]. Prinz und Endres beleuchten in ihrem Review darüber hinaus zusätzlich noch die Rolle der Statine in der Akuttherapie von ischämischen Schlaganfällen [106]. Das Cochrane-Review von Squizzato et al. hingegen fasste Studien zusammen, die lediglich die Wirkung von Statinen bei akutem Schlaganfall untersuchten [107].

Auch im Tiermodell wird der Effekt einer Statin-Gabe auf das Outcome nach akutem ischämischen Schlaganfall untersucht. So kam es in einem Rattenmodell zu einer besseren Erholung der motorischen Funktion an Tag 8 bei einer Behandlung mit Pravastatin in der postischämischen Phase im Vergleich zur Behandlung mit einer Trägermittelflüssigkeit [108]. In einer Studie an Mäusen schützte die

intravenöse Gabe von Rosuvastatin, bis zu vier Stunden nach ischämischem Ereignis verabreicht, vor fokaler zerebraler Ischämie durch signifikante Reduktion der Läsionsgröße [43].

Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie empfiehlt in ihrer S3-Leitlinie die Gabe von Statinen bei Patienten mit Hirninfarkt oder TIA. Patienten mit Hirnblutungen sollten nach Risiko-Nutzen-Abwägung mit einem Statin behandelt werden, wenn eine andere eigenständige Indikation vorliegt [109].

1.3.4 Statine und Hirnblutungen

Eine wachsende Zahl sowohl experimenteller als auch klinischer Studien untersucht den Zusammenhang von Statinen und Hirnblutungen. So konnte in einem Rattenmodell gezeigt werden, dass die frühzeitige Gabe niedriger Dosen von Atorvastatin die Synaptogenese nach künstlichen Hirnblutungen fördert, was zu reduziertem Zellverlust in der betroffenen Region und einem verbesserten klinischen Outcome führt [110]. Ein ähnliches Rattenmodell konnte darlegen, dass die Behandlung mit Atorvastatin den zerebralen Blutfluss erhöht, Apoptosevorgänge abschwächt, Leukozyteninfiltration und Langzeithirnatrophie verringert und zu einem verbesserten funktionellen Outcome nach experimentellen intrazerebralen Blutungen führt [44]. In einem anderen Rattenmodell nach experimenteller intrazerebraler Hämorrhagie wiesen diejenigen Tiere, die über eine Woche nach der Blutung Simvastatin oder Atorvastatin erhalten hatten, ein kleineres Blutungsvolumen, einen geringeren Gewebeerlust und eine bessere neurologische Funktion zwei und vier Wochen nach der Hirnblutung auf [111].

Eine in der SPARCL-Studie (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) aufgetretene Assoziation von Statintherapie in Höchstdosen und erhöhter Inzidenz von Hirnblutungen [89] ließ sich weder in einer prospektiven Kohortenstudie [112] noch in einer Fall-Kontroll-Studie [113] reproduzieren. In beiden Fällen war die Behandlung mit Statinen nicht mit einem erhöhten Risiko für das erneute Auftreten von Hirnblutungen verbunden; die Ergebnisse letzterer Studie lassen im Gegensatz eine Risikoverminderung vermuten. In der bereits zuvor erwähnten CARE-Studie kam es ebenfalls nicht zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von intrazerebralen Blutungen [84].

Naval et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen vorheriger Statintherapie auf die Mortalität bei Hirnblutungen und konnten zeigen, dass die Einnahme von Statinen mit einer niedrigeren Sterblichkeit und einer 12-fach erhöhten Überlebenschance verbunden war [114]. In einer prospektiven Beobachtungsstudie an Patienten mit intrazerebralen Blutungen war in der Gruppe der mit Statinen vorbehandelten Patienten nicht nur das neurologische Defizit bei Eintreffen ins Krankenhaus signifikant niedriger, sondern auch die Wahrscheinlichkeit für ein gutes Outcome bei Entlassung höher im Vergleich zu Patienten, die zuvor keine Statine eingenommen hatten [115]. Letzteres konnten auch Gomis et al. demonstrieren [116]. Ähnliche Ergebnisse erbrachte auch eine Metaanalyse,

die das Outcome 90 Tage nach Auftreten einer Hirnblutung untersuchte und darlegen konnte, dass die Wahrscheinlichkeit für eine bessere klinische Funktion und eine reduzierte Mortalität in der Gruppe der mit Statinen vorbehandelten Patienten signifikant größer ist [117]. Allerdings wies bei Eichel et al. die vorherige Einnahme von Statinen nach multipler logistischer Regression keinen statistisch signifikanten Einfluss mehr auf das funktionelle Outcome auf [118].

Zusätzlich wurde das Auftreten von symptomatischen Hirnblutungen im Rahmen einer Thrombolyse-therapie bei ischämischen Schlaganfällen und mit Statinen vorbehandelten Patienten untersucht. Nach multivariaten Analysen blieb dabei jeweils das Auftreten jeglicher intrazerebraler Blutungen unabhängig von einer vorherigen Statin-Einnahme [119-121]. Ein ähnliches Ergebnis erbrachte eine retrospektive Studie, die Patienten untersuchte, die eine endovaskulären Therapie erhalten hatten [122].

In einer klinischen Studie an Patienten mit einer Subarachnoidalblutung wurde der Effekt einer akuten Therapie mit Pravastatin im Vergleich zu Placebo untersucht [123]. Die Statin-Gabe reduzierte nach multivariater Analyse signifikant die Wahrscheinlichkeit für ein schlechtes Outcome und senkte die Mortalität durch Vasospasmen und Sepsis. Es gab keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen in Hinblick auf die Dauer des Krankenhausaufenthalts.

1.3.5 Statine und deren Einfluss auf die Infarkt- oder Blutungsgröße

Zunehmend wird sowohl im Tiermodell als auch in klinischen Studien an Schlaganfallpatienten der Einfluss einer Statin-Behandlung auf die Größe des Infarkt- oder Blutungsareals untersucht. So war in einem Mausmodell das Infarktvolumen nach einer Stunde Verschluss der A. cerebri media (MCA) und folgender 23 Stunden dauernder Reperfusion signifikant um 38% kleiner in den mit Atorvastatin vorbehandelten Mäusen im Vergleich zu den Kontrollen [41]. Bei einem Rattenmodell mit ähnlich künstlich induzierter Ischämie verringerte sowohl die prä- als auch die postiktale Gabe von Simva- und Atorvastatin signifikant die Größe des Infarktareals [124]. Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen zwei Studien an Ratten, die u.a. den Einfluss von Pravastatin auf die Infarktgröße nach temporärer Okklusion der MCA untersuchten [108, 125]. Die intravenöse Gabe von Rosuvastatin führte in einem vergleichbaren Rattenmodell ebenfalls zu einer signifikanten Verkleinerung des infarzierten Hirngewebes [43].

Dass eine Vorbehandlung mit Atorvastatin ebenfalls zu einer Reduktion des Blutungsvolumens führen kann, wurde in einem Experiment mit Ratten und künstlich induzierter traumatischer Hirnverletzung demonstriert [126]. In einem Rattenmodell führte die einwöchige Behandlung mit Simva- oder Atorvastatin nach der experimentellen intrakraniellen Blutung zu einem kleineren Blutungsvolumen nach vier Wochen und einem geringeren Gewebeverlust [111].

Eine retrospektive Studie an Schlaganfallpatienten mit Territorialinfarkten im Versorgungsgebiet der A. cerebri media konnte zeigen, dass die mit Statinen vorbehandelten Patienten ein um 42%

reduziertes Infarkt volumen aufwiesen im Vergleich zu Patienten, die vor dem Auftreten des Infarkts keine Statine eingenommen hatten [127].

1.3.6 Pleiotrope Effekte der Statine

Obwohl das Risiko für einen Myokardinfarkt eng verbunden ist mit dem Serumcholesterinspiegel, demonstrierten weder die Framingham Heart Study [128] noch der Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) [129] eine signifikante Korrelation zwischen ischämischem Schlaganfall und Serumcholesterinspiegeln. Die Ergebnisse dieser Studien lassen daher die Frage aufkommen, wie eine Klasse von Cholesterin senkenden Medikamenten die Inzidenz von Schlaganfällen verringern kann, wenn dieser gar nicht assoziiert ist mit der Höhe der Cholesterinspiegel. Daher erscheint es denkbar, dass es pleiotrope Effekte von Statinen gibt, die in diesem Zusammenhang eine wichtige Rolle spielen. Zu diesen gehören vor allem nützliche Effekte, die sie auf die Gefäße ausüben, darunter eine Verhinderung von Apoptose und Vermittlung von Angiogenese [130], Abnahme der LDL-Oxidation [131], Erhöhung der Stabilität von arteriosklerotischen Plaques [63], Hemmung der Proliferation von glatten Gefäßmuskelzellen [132] und der Plättchenaggregation [133] sowie Reduzierung der vaskulären Entzündungsreaktion [134]. Einige dieser Reaktionen scheinen auf die Fähigkeit von Statinen zurückzuführen zu sein, die Expression und Aktivität der endothelialen Stickstoffmonoxidsynthase (eNOS) [40] und die des Tissue-type-Plasminogen-Aktivators [135] zu erhöhen. Ergebnisse jüngerer Versuche legen nahe, dass Statine ebenfalls zu einer Hochregulation des antioxidativen Abwehrproteins Hämoxxygenase-1 führen [136, 137], wodurch sich ebenso deren Cholesterin unabhängigen Fähigkeiten im Rahmen der Antiatherogenese, Antiinflammation und Gewebeprotektion erklären lassen können.

Einen Überblick über die pleiotropen Effekte der HMG-CoA-Reduktasehemmer gibt das Review von Rodríguez-Yáñez [138].

1.4 Statine und HO-1

Gegenstand jüngerer Forschung ist der Zusammenhang der Wirkung von Statinen auf die Hämoxxygenase-1. Grosser et al. konnten zeigen, dass die HO-1 eine Zielgröße für Statine in kultivierten menschlichen Endothelzellen darstellt und dass Rosuvastatin dort zu einer Hochregulation der HO-1 führt [139]. Lee et al. entdeckten einen neuen Mechanismus des Gefäßschutzes in glatten Muskelzellen der Aorta von Ratten und vom Menschen durch die Induktion der HO-1 durch Simvastatin in vivo und in vitro [140]. Dass es gewebespezifische Effekte von verschiedenen Typen von Statinen auf die Expression der HO-1 in vivo gibt, demonstrierten Hsu et al. an adulten Mäusen [137]. So erhöhte sich beispielsweise signifikant die Aktivität der HO-1 durch Atorvastatin in Gehirn, Lunge und Herz. In einem Rattenmodell von Gueller et al. [141] konnte aufgezeigt werden, dass Statine Ischämie-Reperfusionsschäden abschwächen und dass ihre antiinflammatorischen Effekte

unabhängig von der Senkung des LDL-Cholesterins sind [35]. In Versuchen von Loboda et al. mit menschlichen Endothelzellen ließen sich in einem Hypoxiemodell hingegen keine Effekte auf den Proteinlevel der HO-1 feststellen, allerdings kam es zu einer verstärkten Expression der endothelialen Stickstoffsynthase (eNOS) [142]. Mit Hilfe eines Kaninchenmodells untersuchten Heeba et al. die anti-atherogenen Effekte von Statinen und kamen dabei zu dem Schluss, dass die HO-1 verantwortlich zu sein scheint für die zytoprotektiven Effekte, die im allgemeinen NO zugeschrieben werden [45]. 2009 konnte die Statin vermittelte Induktion der HO-1 erstmals im Aortaendothel von Mäusen in vivo gezeigt werden [143] und dass die HO-1-Induktion eine wichtige Komponente des vasoprotektiven Profils dieser Medikamentenklasse darstellt.

Was allerdings den Einfluss von Statinen auf die Hämooxygenase-1 in vivo beim Menschen betrifft, so lassen sich für diesen Zusammenhang bisher keine Daten auffinden.

2 Zielstellungen

Die Primärhypothese der Studie lautet, dass es nach dem Auftreten eines Hirninfarkts und einer Hirnblutung zu einem messbaren Anstieg der Konzentration der Hämooxygenase-1 im Serum kommt. Des Weiteren sollte geprüft werden, ob es bei Patienten mit einer Hirnblutung, die aufgrund einer Hypercholesterinämie eine Statin-Therapie erhielten, zu einer Induktion der HO-1 kommt, ob die vorherige Einnahme eines Statins zu einer abweichenden Dynamik der HO-1-Konzentration führt und ob eine Abhängigkeit der HO-1-Konzentration von der klinischen Schwere des Schlaganfalls sowie von der Infarkt- bzw. von der Blutungsgröße besteht.

3 Material und Methodik

3.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine monozentrische prospektive Beobachtungsstudie. Der Einschluss der Patienten erfolgte im Zeitraum Februar 2008 bis September 2010 an der Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie der medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Die Konzentration der HO-1 bei Patienten mit Hirninfarkt oder Hirnblutung wurde am Aufnahmezeitpunkt und an Tag eins und Tag drei nach dem akuten Ereignis bestimmt.

Die Patienten wurden in die Diagnosegruppen Hirninfarkt (Diagnosegruppe 1) und zerebrale Blutung (Diagnosegruppe 2) eingeteilt.

Die medikamentöse Sekundärprophylaxe erfolgte den Leitlinien entsprechend. Patienten, die bereits mit Statinen behandelt worden waren, wurden entsprechend der hausinternen Arzneimittelpräferenz mit Simvastatin 40 mg täglich weiterbehandelt. Patienten mit intrazerebralen Blutungen ohne vorbestehende Statin-Therapie erhielten abhängig von ihrem LDL-Cholesterin-Wert ($> 3,4$ mmol/l)

gemäß der Empfehlung der Klinischen Kommission der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung [145] 40 mg Simvastatin einmal täglich.

Zusätzliche Blutabnahmen waren nicht notwendig, da das Serum aus dem routinemäßig abgenommenen Serumröhrchen à 2,7 ml gewonnen wurde.

3.2 Patientenkollektiv

Männer und Frauen (entweder postmenopausal, chirurgisch sterilisiert oder unter Anwendung von verlässlichen Verhütungsmitteln) über 18 Jahren mit einem akuten ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall höchstens sechs Stunden vor stationärer Aufnahme, einem Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin-(LDL-C)-Spiegel zwischen 100 mg/dl (2,6 mmol/l) und 190 mg/dl (4,9 mmol/l) wurden für die Teilnahme an der Studie in Betracht gezogen.

Patienten, die mind. einen der folgenden Zustände aufwiesen, wurden von der Teilnahme ausgeschlossen: Schlaganfall verursacht durch eine Revaskularisierungsmaßnahme oder Trauma (als qualifizierendes Eintrittsereignis); signifikante periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK); unkontrollierbarer Bluthochdruck; bekannte Überempfindlichkeit auf Statine; aktive Lebererkrankung oder hepatische Dysfunktion definiert als 2-fache Erhöhung des oberen Normbereichs (ONB) der Aspartat-Aminotransferase (ASAT) oder Alanin-Aminotransferase (ALAT); Karotis-Thrombendarterektomie innerhalb eines Monats vor Randomisierung; schwere renale Dysfunktion oder nephrotisches Syndrom; Kreatinphosphokinase $5 \times$ ONB; Krankheiten oder Anomalien, die die Sicherheit des Patienten während der Studie gefährden könnten; Einnahme von Medikamenten, die den Fettspiegel beeinflussen oder immunsuppressive Mittel, Azole, Antimykotika oder Medikamente, deren Einnahme in Verbindung mit Statinen mit Rhabdomyolyse verbunden ist.

Somit wurden 55 Patienten (26 Männer, 29 Frauen) im Alter zwischen 49 und 95 Jahren (Mittelwert 70,91 Jahre, Standardabweichung 10,77) in die Untersuchung einbezogen.

19 Patienten erlitten einen Hirninfarkt (Gruppe 1), 36 Patienten eine Hirnblutung (Gruppe 2). Bis zum dritten Tag der Untersuchung waren aufgrund einer Verlegung in die neurochirurgische Klinik und dreier Todesfälle in Gruppe 2 vier Dropouts zu verzeichnen (alle männlichen Geschlechts).

3.2.3 Klinische und paraklinische Untersuchungen

Alle Patienten wurden bei Aufnahme in der zentralen Notaufnahme und nach 24 und 72 Stunden im Rahmen der klinischen Routine von dafür qualifizierten Ärzten untersucht. Dazu wurde die National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) [146] angewendet (siehe Anhang). Die NIHSS eignet sich außerdem gut als Outcome-Maß in Schlaganfall-Studien [147]. Dieser Score rangiert von 0 bis 42, wobei ein höherer Wert eine zunehmende Schwere der Symptomatik bedeutet, praktisch aber nur ein Wert von 40 erreicht werden kann, was einem komatösen Zustand des Patienten entspricht.

Des Weiteren wurden die Komorbiditäten und die Medikation der Patienten vor der aktuellen Krankenhauseinweisung eruiert. Zudem fand jeweils eine Bestimmung von Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten inklusive Differentialblutbild, Thrombozyten, Bilirubin gesamt, CRP, NSE, Gesamteiweiß und den Gerinnungsparametern Quick-Wert/INR, PTT und D-Dimeren statt. Die Bestimmung von ALAT, ASAT, Kreatinin, Gesamtcholesterol, Triglyzeriden, HDL- und LDL-Cholesterin wurde nur einmal durchgeführt. Die HO-1-Konzentration wurde aus Serumröhrchen bestimmt.

Bei Aufnahme erfolgte routinemäßig eine zerebrale Bildgebung in Form einer CT oder MRT. Je nach klinischer Indikation erfolgten unabhängig von dieser Arbeit weitere cCT oder cMRT.

3.3 Bestimmung der HO-1

Da die HO-1 im peripheren Blut insbesondere in Monozyten exprimiert wird [29], erfolgten initiale Versuche, diese Zellen selektiv aus Vollblutproben zu selektieren und die HO-1-Konzentration aus diesem Material zu bestimmen. Dafür fand das kommerziell erhältliche Kit Dynabeads® CD14 (Invitrogen™, Carlsbad, USA) Verwendung. Diese Methode erwies sich in unseren Versuchen jedoch nicht als praktikabel mit ausreichend reproduzierbaren Ergebnissen aufgrund sowohl großer inter- als auch intraindividuellder Unterschiede der Messergebnisse, sodass wir uns für die Bestimmung aus Serum entschieden, auch wenn die darin zu messende HO-1-Konzentration niedriger ist als die aus den isolierten Monozyten.

Die Konzentration der HO-1 wurde direkt nach stationärer Aufnahme sowie 24 und 72 Stunden nach Einschluss bestimmt. Das Serum wurde nach Zentrifugieren bei -80°C bis zur Konzentrationsmessung asserviert.

Ein kommerziell erhältlicher ELISA (Stressgen™, Victoria, Kanada) wurde verwendet, um die HO-1-Proteinkonzentration zu ermitteln. Dieser quantitative Sandwich-Immunoassay wurde gemäß dem von der Firma bereitgestellten Protokoll durchgeführt. Dafür wurden die Proben nach dem Auftauen im Verhältnis 1:50 mit dem beigegeführten Probenverdünnungsmittel verdünnt. Die Proben wurden dann auf eine Platte mit monoklonalem Maus-Antikörper gebracht, der spezifisch für die humane HO-1 ist. Die HO-1 wird vom immobilisierten Antikörper gebunden und anschließend von einem HO-1-spezifischen Antihuman-Kaninchen-Antikörper detektiert. Dieser polyklonale Antikörper wird darauf von einem Anti-Kaninchen-IgG-Antikörper gebunden, an den eine Meerrettich-Peroxidase gekoppelt ist. Diese setzt daraufhin einen zugefügten Farbstoff (Tetramethylbenzidin) um und es kommt je nach Proteinmenge der HO-1 in den Serumproben zu einer blauen Farbentwicklung. Durch Zugabe einer Stopp-Lösung wird die Farbe des Endpunktes in Gelb umgewandelt. Die Intensität dieser Farbe wurde mit einem Mikroplatten-Lesegerät bei 450 nm gemessen. Die HO-1-Konzentrationen wurden anhand einer mitgeführten Standardkurve mit dem Kit beigegeführten HO-1-Proteinstandard errechnet.

Die Sensitivität des Assays wird vom Hersteller mit 0,78 ng/ml angegeben, wobei die Standardkurve einen Bereich von 0,78 bis 25 ng/ml abdeckt. Laut Hersteller liegt der Variationskoeffizient sowohl der Intra- als auch der Inter-Assay-Präzision bei unter 10%.

3.4 Bestimmung der Infarkt- bzw. Blutungsgröße in der CT

Die Messung der Infarkt- und Blutungsvolumina erfolgte halbautomatisch an der Syngo-Nachbearbeitungskonsole (Option Volumen-Tool) des CT 64 Sensation (Fa. Siemens, Erlangen) des Universitätsklinikums Halle. Dafür wurden dünnsschichtige (< oder = 1,0 mm) Rekonstruktionen der an Tag 0 oder 3 durchgeführten Computertomographien erstellt.

3.5 Statistische Auswertung und graphische Darstellung

In Hinblick auf die Hauptfragestellung der Veränderung der Konzentration der Hämoxigenase-1 erfolgte eine Fallzahlkalkulation. Nach Zwischenauswertung von 11 Hirnblutungspatienten wurde, basierend auf einem Ein-Stichproben-T-Test, einem Fehler erster Ordnung $\alpha=5\%$, einer Power von 90%, einer mittleren Differenz der Werte zwischen Tag 0 und 1 von 0,043 ng/ml und einer Standardabweichung von 0,060 ein Stichprobenumfang von 22 Patienten ermittelt. Aus einer erwarteten Drop-Out-Rate von 20% resultierte eine Stichprobengröße von 28.

Die Patienten wurden gruppiert: Hirninfarkt versus Hirnblutung. Für die beiden Diagnosegruppen wurden die Unterschiede zwischen den Mittelwerten der Konzentration der HO-1 im Serum von Tag 0 auf Tag 1 miteinander verglichen, bei folgenden Berechnungen ebenso der weitere Verlauf bis zum dritten Tag. Wegen zu erwartender Verdünnungseffekte bei intensiv behandelten Patienten verglichen wir die genannten Mittelwerte der HO-1 im Serum ebenfalls in Bezug auf das Gesamteiweiß im Serum. Retrospektiv wurde untersucht, ob die (vorherige) Statin-Therapie einen Einfluss auf die Serumkonzentration der HO-1 hat.

Für Unterschiede in kategorialen Variablen wurde der Wilcoxon-Test verwendet. Kontinuierliche Variablen wurden mit dem T-Test nach Student beziehungsweise bei nicht-normalverteilten Daten mit dem nicht-parametrischen Test nach Mann-Whitney verglichen.

Folgende Variablen wurden zusätzlich zum o.G. explorativ analysiert: Alter, Geschlecht, NIHSS Score bei Aufnahme und an Tag 1 und 3, Volumen des Infarkt- bzw. Blutungsareals in cCT oder cMRT, Vorerkrankungen und Komorbiditäten wie arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, periphere arterielle Verschlusskrankheit und koronare Herzerkrankung, Vormedikation mit Thrombozytenaggregationshemmern, ACE-Hemmern, AT-I-Blockern, Beta-blockern, Kalziumantagonisten, Diuretika und Vitamin-K-Antagonisten, Höhe der Laborparameter LDL-Cholesterin, Leukozyten und c-reaktives Protein als Entzündungsmarker, Bilirubin gesamt als Abbauprodukt der Hämoxigenase, neuronenspezifische Enolase (NSE) als Marker für die neuronale Schädigung, Thrombozyten, Quick-Wert/INR, PTT und D-Dimere, für die Hirninfarktgruppe die

Durchführung einer systemischen Thrombolysetherapie und für die Hirnblutungspatienten das Vorliegen eines Ventrikeleinbruchs und die Anlage einer Ventrikeldrainage.

Um eine unabhängige Assoziation zwischen der Höhe der Konzentration der HO-1 im Serum, pur und bezogen auf das Gesamteiweiß, und anderen Ergebnissen, darunter der NIHSS als Outcomemaß und die Läsionsgröße in CT oder MRT und die o.g. Parameter, explorativ zu untersuchen, fand die Methode der linearen Regression Verwendung. Dazu wurden die Variablen in einem ersten Schritt einer einfachen Analyse unterzogen. Alle Variablen, die den Cutpoint von $p < 0,20$ unterschritten, wurden als Kovariaten in das endgültige Modell der multivariablen linearen Regression aufgenommen.

In allen Berechnungen wurden p-Werte unter 0,05 als statistisch signifikant angesehen. Die p-Werte der multivariaten linearen Regression wurden nicht korrigiert für multiples Testen.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Patienten mit Hirninfarkt und Hirnblutungen unterschieden sich nicht im Alter (72,32 Jahre vs. 70,17 Jahren, $p=0,49$). Patienten mit Hirninfarkt hatten tendenziell ein höheres mittleres LDL-Cholesterin (3,26 mmol/l vs. 2,69 mmol/l, $p=0,070$) und nahmen seltener AT-1-Blocker (0% vs. 16,7%) und Vitamin-K-Antagonisten ein (5,3% vs. 33,3%, $p=0,005$).

Keine Unterschiede zwischen der Infarkt- und der Blutungsgruppe wurden auch bei Geschlecht, vorheriger Statin-Einnahme, allen Vorerkrankungen und Komorbiditäten, der vorherigen Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern, ACE-Hemmern, Betablockern, Kalziumantagonisten, Diuretika und allen untersuchten Laborparametern gefunden (Tabelle 1).

13 der 55 Patienten gaben die vorherige Einnahme eines Statins an, darunter fünf in der Gruppe der Infarktpatienten und acht in der Gruppe der Blutungspatienten. Ihr durchschnittlicher LDL-Cholesterinwert lag bei 2,39 mmol/l. In der Population der nicht mit Statinen vorbehandelten Patienten betrug die LDL-Cholesterinkonzentration 3,05 mmol/l.

Tabelle 1: Patientencharakteristik

	Alle Patienten	Infarkt (Gruppe 1)	Blutung (Gruppe 2)	p-Wert
Anzahl der Patienten (%)	55 (100)	19	36	
mittleres Alter, \pm SD [Jahre], (Spannweite) (n=55)	70,91 \pm 10,77 (49-95)	72,32 \pm 12,79 (50-95)	70,17 \pm 9,65 (49-85)	0,487
Männer, n (%) (n=55)	29/55 (52,7)	9/19 (47,4)	20/36 (55,6)	0,571
vorherige Statin-Therapie (n=55)	13/55 (23,6)	5/19 (26,3)	8/36 (22,2)	0,740
Thrombolyse, n (%) (n=19)		10/19 (52,6)		
Vaskuläre Risikofaktoren (n=55)				
arterielle Hypertonie, n (%)	44/55 (80,0)	15/19 (78,9)	29/36 (80,6)	0,890
Hypercholesterinämie, n (%)	10/55 (18,2)	4/19 (21,1)	6/36 (16,7)	0,695
Hypertriglyzeridämie, n (%)	11/55 (20,0)	3/19 (15,8)	8/36 (22,2)	0,579
Diabetes mellitus, n (%)	17/55 (30,9)	7/19 (36,8)	10/36 (27,8)	0,498
pAVK, n (%)	1/55 (1,8)	1/19 (5,3)	0/36 (0,0)	0,331
koronare Herzerkrankung, n (%)	11/55 (20,0)	2/19 (10,5)	9/36 (25,0)	0,166
vorherige Medikation (n=55)				
Thrombozytenaggregationshemmer, n (%)	16/55 (29,1)	8/19 (42,1)	8/36 (22,2)	0,154
ACE-Hemmer, n (%)	14/55 (25,5)	7/19 (36,8)	7/36 (19,4)	0,197
AT-I-Blocker, n (%)	6/55 (10,9)	0/19 (0,0)	6/36 (16,7)	0,012
Betablocker, n (%)	27/55 (49,1)	9/19 (47,4)	18/36 (50,0)	0,856
Kalziumantagonisten, n (%)	10/55 (18,2)	4/19 (21,1)	6/36 (16,7)	0,695
Diuretika, n (%)	17/55 (30,9)	9/19 (47,4)	8/36 (22,2)	0,076
Vitamin-K-Antagonisten, n (%)	13/55 (23,6)	1/19 (5,3)	12/36 (33,3)	0,005
Laborparameter				
LDL-Cholesterin, MW \pm SD, [mmol/l] (n=5)	2,91 \pm 1,09	3,26 \pm 1,13	2,69 \pm 1,02	0,070
Leukozyten Tag 0, MW \pm SD, [Gpt/l]	9,66 \pm 3,99	9,33 \pm 2,40	9,83 \pm 4,61	0,659
CRP Tag 0, MW \pm SD, [mg/dl]	17,48 \pm 36,15	21,46 \pm 4,8	15,32 \pm 28,30	0,557
Bilirubin Tag 0, MW \pm SD, [μ mol/l]	18,53 \pm 10,56	16,40 \pm 8,04	19,91 \pm 11,89	0,323
NSE Tag 0, MW \pm SD, [ng/l]	23,97 \pm 7,83	22,34 \pm 7,75	25,26 \pm 7,85	0,278
Thrombozyten Tag 0, MW \pm SD, [Gpt/l]	213,4 \pm 79,34	203,3 \pm 55,13	218,7 \pm 86,76	0,484
Quick-Wert Tag 0, MW \pm SD, [%]	81,51 \pm 28,57	89,32 \pm 19,67	77,15 \pm 31,94	0,093
PTT Tag 0, MW \pm SD, [sek]	34,13 \pm 11,16	30,63 \pm 7,75	36,03 \pm 12,32	0,181
D-Dimere Tag 0, MW \pm SD, [mg/IFEU]	0,83 \pm 1,04	1,16 \pm 1,33	0,59 \pm 0,73	0,054

4.1.1 Patienten mit Hirninfarkt

Dieser Diagnosegruppe gehören 19 Patienten an (10 Frauen und 9 Männer) mit einem mittleren Alter von 72,32 Jahren (Standardabweichung 12,78). Zehn Patienten (6 Männer, 4 Frauen) erhielten eine Thrombolysetherapie mit rtPA, die restlichen neun erhielten keine rekanalisierende Therapie. Fünf Patienten gaben eine vorbestehende Statin-Therapie an (darunter zwei Männer).

4.1.2 Patienten mit Hirnblutung

Dieser Diagnosegruppe gehören 36 Patienten an (16 Frauen, 20 Männer) mit einem mittleren Lebensalter von 70,17 Jahren (Standardabweichung 9,65). Zwölf dieser Patienten (darunter acht Männer) erhielten auf Grund der bei ihnen diagnostizierten Hypercholesterinämie 40 mg Simvastatin einmal täglich; 8 aus dieser Gruppe (alles Männer) gaben an, ein Statin bereits vor der aktuellen Krankenhausaufnahme eingenommen zu haben.

Die Patienten der beiden Therapiegruppen unterschieden sich in der vorherigen Einnahme von Kalzium- und Vitamin-K-Antagonisten, jedoch nicht in Alter, Geschlecht, allen Laborparametern und Komorbiditäten, Ventrikeleinbruch und –drainage und der übrigen vorherigen Medikation (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Vergleich der Blutungspatienten in Bezug auf die Statin-Therapie

	Alle Blutungs- patienten	keine Statin-Gabe	Statin-Gabe	p- Wert
Anzahl der Patienten (%)	36	24	12	
mittleres Alter, ± SD, [Jahre] (Spannweite)	70,17 ± 9,65 (49-85)	68,88 ± 10,78 (49-85)	72,75 ± 6,52 (62-85)	0,345
Männer, n (%)	20/36 (55,6)	12/24 (50)	8/12 (66,7)	0,350
vorherige Statin-Therapie	8/36 (22,2)	0/24	8/12 (66,7)	
Ventrikelrhythmusstörung, n (%)	22/36 (61,1)	15/24 (62,5)	7/12 (58,3)	0,812
Ventrikeldrainage, n (%)	14/36 (38,9)	9/24 (37,5)	5/11 (41,7)	0,812
Vaskuläre Risikofaktoren				
arterielle Hypertonie, n (%)	29/36 (80,6)	18/24 (75)	11/12 (91,7)	0,240
Hypercholesterinämie, n (%)	6/36 (16,7)	3/24 (12,5)	3/12 (25)	0,350
Hypertriglyzeridämie, n (%)	8/36 (22,2)	5/24 (20,8)	3/12 (25)	0,780
Diabetes mellitus, n (%)	10/36 (27,8)	8/24 (33,3)	2/12 (16,7)	0,299
pAVK, n (%)	0/36 (0,0)	0/24	0/12	
koronare Herzerkrankung, n (%)	9/36 (25,0)	4/24 (16,7)	5/12 (41,7)	0,107
vorherige Medikation				
Thrombozytenaggregationshemmer, n(%)	8/36 (22,2)	5/24 (20,8)	3/12 (25)	0,780
ACE-Hemmer, n (%)	7/36 (19,4)	5/24 (20,8)	2/12 (16,7)	0,769
AT-II-Antagonisten, n (%)	6/36 (16,7)	2/24 (8,3)	4/12 (33,3)	0,061
Betablocker, n (%)	18/36 (50,0)	11/24 (45,8)	7/12 (58,3)	0,486
Kalziumantagonisten, n (%)	6/36 (16,7)	1/24 (4,2)	5/12 (41,7)	0,005
Diuretika, n (%)	8/36 (22,2)	4/24 (16,7)	4/12 (33,3)	0,264
Vitamin-K-Antagonisten, n (%)	12/36 (33,3)	5/24 (20,8)	7/12 (58,3)	0,027
Laborparameter				
LDL-Cholesterin, MW ± SD, [mmol/l]	2,69 ± 1,02	2,57 ± 0,86	2,88 ± 1,24	0,477
Leukozyten Tag 0, MW ± SD, [Gpt/l]	9,83 ± 4,61	10,14 ± 4,99	9,24 ± 3,93	0,578
CRP Tag 0, MW ± SD, [mg/dl]	15,32 ± 28,30	11,46 ± 15,5	22,73 ± 43,64	0,648
Bilirubin Tag 0, MW ± SD, [µmol/l]	19,91 ± 11,89	20,2 ± 12,9	19,4 ± 10,8	0,899
NSE Tag 0, MW ± SD, [ng/l]	25,26 ± 7,85	26,22 ± 8,73	23,8 ± 6,59	0,699
Thrombozyten Tag 0, MW ± SD, [Gpt/l]	218,7 ± 86,76	229,3 ± 94,11	196,1 ± 66,26	0,227
Quick-Wert Tag 0, MW ± SD, [%]	77,15 ± 31,94	82,65 ± 28,37	65,94 ± 37,16	0,269
PTT Tag 0, MW ± SD, [sek]	36,03 ± 12,32	33,92 ± 11,21	40,64 ± 13,88	0,105
D-Dimere Tag 0, MW ± SD, [mg/IFEU]	0,59 ± 0,73	0,69 ± 0,87	0,42 ± 0,40	0,735

4.2 Konzentration der HO-1

4.2.1 Konzentration der HO-1 im Serum

Der Mittelwert der HO-1-Konzentration am Aufnahmetag betrug für die Patienten mit Hirninfarkt 19,26 ng/ml (Standardabweichung 12,54) und für die Blutungspatienten 19,69 ng/ml ($\pm 10,98$). An Tag 1 lag der Mittelwert der HO-1-Konzentration bei den Infarktpatienten bei 19,89 ($\pm 12,01$) und bei den Blutungspatienten bei 20,05 ng/ml ($\pm 9,49$). Am 3. Tag betrug die Mittelwerte 20,89 ng/ml ($\pm 11,21$) bzw. 22,11 ng/ml ($\pm 10,88$), wobei kein signifikanter Unterschied bestand.

Die Mittelwerte der HO-1-Konzentration vom Aufnahmetag waren in der Blutungsgruppe signifikant niedriger als die vom 1. Tag ($p=0,031$) und als die vom 3. Tag ($p=0,007$). Der Unterschied innerhalb der Infarktgruppe war statistisch nicht signifikant ($p=0,269$ für Tag 1, $p=0,095$ für Tag 3, siehe Abbildungen 3 und 4 sowie Tabelle 3).

Tabelle 3: Verlauf der HO-1-Konzentration

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Diagnosegruppe 1 (Hirninfarkt)				
Tag 0 [ng/ml]	7,96	50,20	19,26	12,54
Tag 1 [ng/ml]	8,29	49,80	19,89	12,01
Tag 3 [ng/ml]	9,46	45,71	20,89	11,21
Diagnosegruppe 2 (Hirnblutung)				
Tag 0 [ng/ml]	7,10	43,76	19,69	10,18
Tag 1 [ng/ml]	8,00	46,73	20,05	9,49
Tag 3 [ng/ml]	8,00	53,30	22,11	10,88

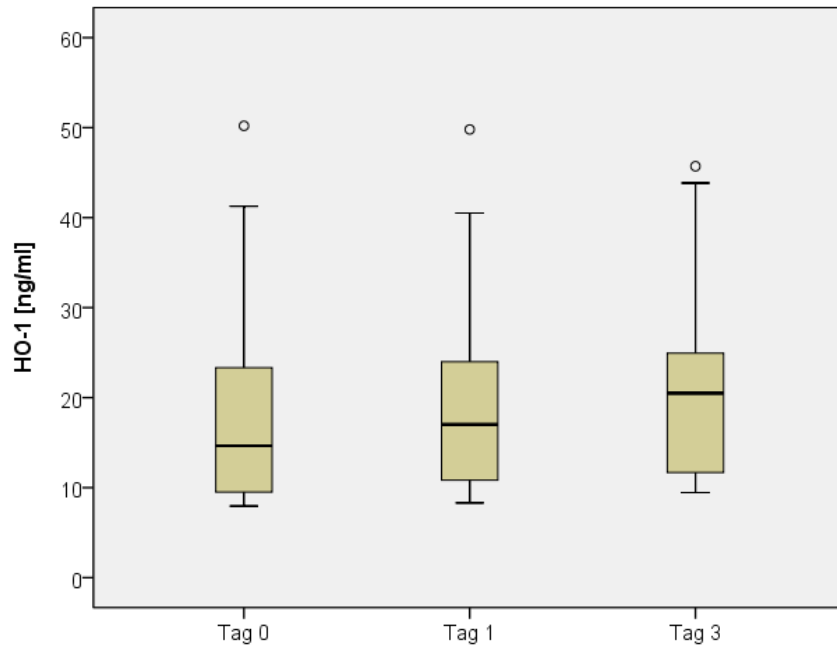


Abbildung 3: Median \pm Standardabweichung der HO-1-Konzentration in der Infarktgruppe an Tag 0 ($19,26 \pm 12,54$ ng/ml), Tag 1 ($19,89 \pm 12,01$ ng/ml) und Tag 3 ($20,89 \pm 11,21$ ng/ml).

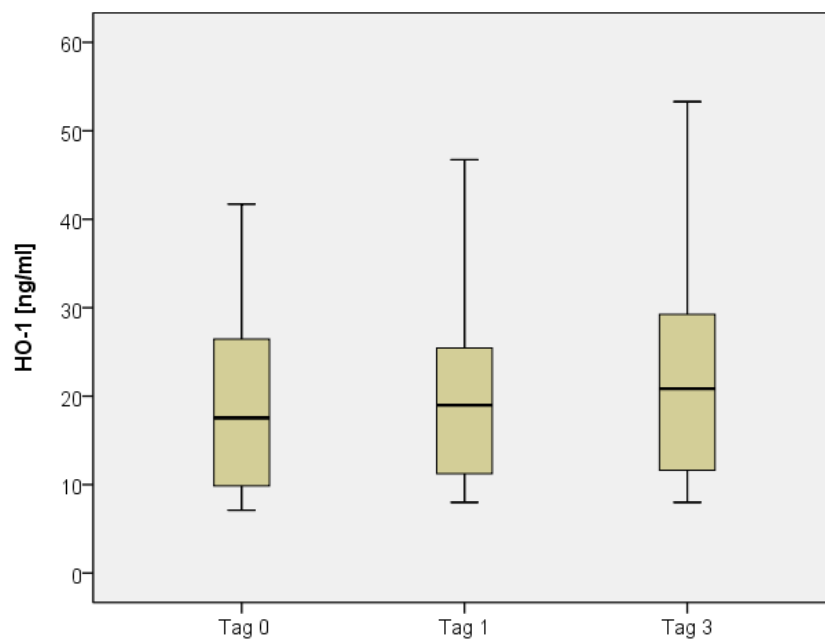


Abbildung 4: Median \pm Standardabweichung der HO-1-Konzentration in der Blutungsgruppe an Tag 0 ($19,69 \pm 10,98$ ng/ml), Tag 1 ($20,05 \pm 9,49$ ng/ml) und Tag 3 ($22,11 \pm 10,88$ ng/ml).

Gruppiert man in Diagnosegruppe 2 (Hirnblutung) nach der Gabe von Simvastatin, so lässt sich kein Unterschied in den Mittelwerten der HO-1-Konzentration an Tag 1 und 3 nachweisen (siehe Tabelle 4). Was die vorherige Einnahme eines HMG-Co-A-Reduktasehemmers angeht, bestand lediglich in Diagnosegruppe 1 (Hirnfarkt) ein Trend zu einer höheren Konzentration der HO-1 (Werte der Konzentrationen siehe Tabelle 5).

Tabelle 4: Vergleich der HO-1-Konzentrationen in Bezug auf die Statin-Gabe in Diagnosegruppe 2

	alle Blutungs- patienten	keine Statin-Gabe	Statin-Gabe	Anzahl der analysierten Patienten	p-Wert
Mittelwert der Konzentration der HO-1 an Tag 1 [ng/ml]	20,05	18,18	23,64	36	0,107
Mittelwert der Konzentration der HO-1 an Tag 3 [ng/ml]	22,11	20,26	24,88	32	0,263

Tabelle 5: Vergleich der HO-1-Konzentration nach vorheriger Statin-Einnahme in Diagnosegruppe 1

	alle Infarkt- Patienten	vorherige Statin-Therapie		p-Wert
		ja	nein	
Mittelwert der Konzentration der HO-1 an Tag 0 [ng/ml]	19,26	28,40	15,99	0,055
Mittelwert der Konzentration der HO-1 an Tag 1 [ng/ml]	19,89	28,25	16,90	0,068
Mittelwert der Konzentration der HO-1 an Tag 3 [ng/ml]	20,89	28,87	18,05	0,062

In der explorativen Analyse möglicher Einflussfaktoren auf die HO-1-Konzentration zeigten sich in der einfachen Analyse an Tag 0 als abhängige Variablen die Höhe des Gesamtbilirubins am Aufnahmetag und die Thrombolysetherapie. Im multivariablen Modell zeigte sich lediglich ein Einfluss der Bilirubinkonzentration. Betrachtete man mögliche Einflussfaktoren auf die Höhe der HO-1 am 1. und 3. Tag, so waren weiterhin die Thrombolysetherapie und die Höhe des Gesamtbilirubins abhängige Variablen. Dies blieb im multivariablen Modell für die Thrombolysetherapie für beide Tage nicht bestehen, jedoch für die Höhe des Bilirubins an Tag 1. Die Höhe der NSE an Tag 1 zeigte sich nach der multivariablen Analyse als abhängige Variable.

4.2.2 Konzentration der HO-1 bezogen auf das Gesamteiweiß im Serum

Da es bei intensiv behandelten Patienten durch die notwendige Volumenersatztherapie zu Verdünnungseffekten im Serum kommt, bezogen wir die Höhe der Hämoxigenase-1 zusätzlich auf die Gesamteiweißkonzentration. Durch die Division der Konzentration der HO-1 (Einheit ng/ml) durch die des Gesamteiweißes (g/l) entsteht eine dimensionslose Zahl der Größenordnung 10^{-6} . Am Aufnahmetag lag der Mittelwert des Quotienten HO-1/ Gesamteiweiß in der Gruppe der Hirninfarkte bei 0,298 (Standardabweichung 0,168) und in der Gruppe der Hirnblutungen bei 0,300 ($\pm 0,153$). Der Mittelwert des genannten Quotienten betrug an Tag 1 bei den Infarktpatienten 0,344 ($\pm 0,181$) und bei den Blutungspatienten 0,359 ($\pm 0,179$), an Tag 3 bei 0,351 ($\pm 0,159$) bzw. 0,397 ($\pm 0,199$).

Vergleicht man die Mittelwerte des Quotienten von Tag 0 zu Tag 1 miteinander, bestand in beiden Gruppen ein nachweisbarer Unterschied (Infarktgruppe $p=0,008$, Blutungsgruppe $p<0,001$), ebenso bei Betrachtung der Unterschiede zwischen den Mittelwerten vom Aufnahme- zum dritten Tag (Hirninfarktpatienten $p=0,026$, Hirnblutungspatienten $p<0,001$).

Tabelle 6: Verlauf des Quotienten HO-1-Konzentration [ng/ml]/ Gesamteiweiß [g/l]

		Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Diagnosegruppe 1 (Hirninfarkt)					
	Tag 0	0,131	0,678	0,298	0,168
	Tag 1	0,161	0,778	0,344	0,181
	Tag 3	0,171	0,707	0,351	0,159
Diagnosegruppe 2 (Hirnblutung)					
	Tag 0	0,091	0,684	0,300	0,153
	Tag 1	0,108	0,816	0,359	0,179
	Tag 3	0,114	0,810	0,397	0,199

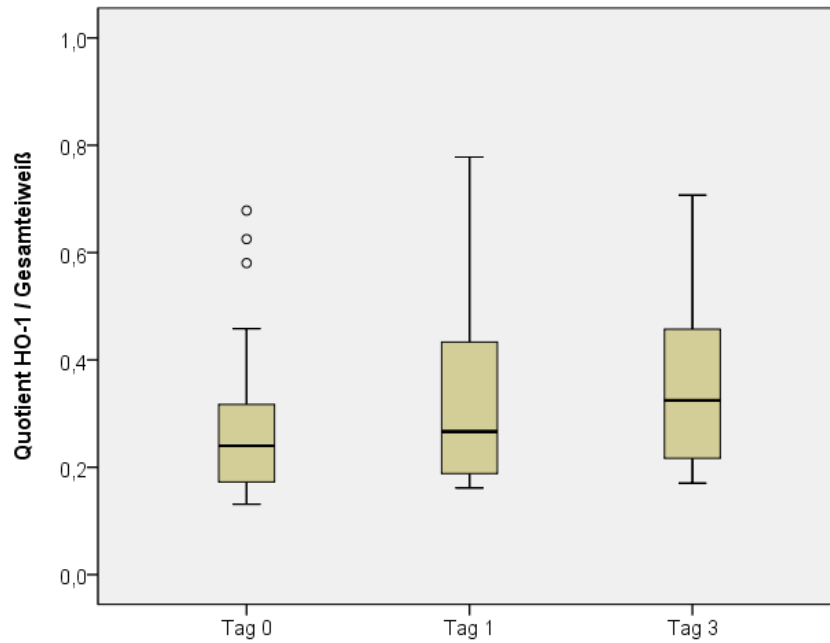


Abbildung 5: Median \pm Standardabweichung des Quotienten HO-1/Gesamteiweiß in der Infarktgruppe an Tag 0 ($0,298 \pm 0,168$), Tag 1 ($0,344 \pm 0,181$) und Tag 3 ($0,351 \pm 0,159$).

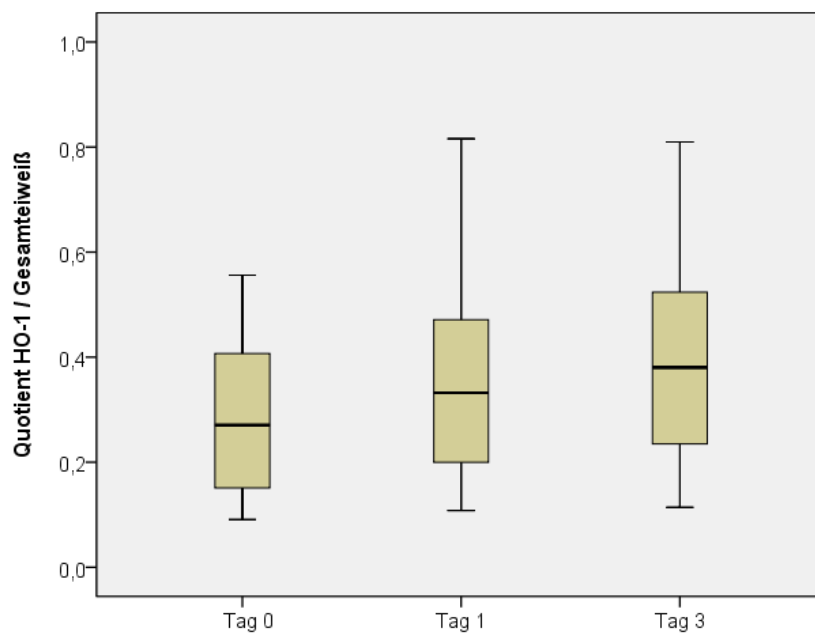


Abbildung 6: Median \pm Standardabweichung des Quotienten HO-1/Gesamteiweiß in der Blutungsgruppe an Tag 0 ($0,30 \pm 0,153$), Tag 1 ($0,359 \pm 0,179$) und Tag 3 ($0,397 \pm 0,199$).

Gruppiert man explorativ in der Blutungsgruppe nach der Therapie mit Simvastatin 40 mg und vergleicht die Mittelwerte des Quotienten aus Hämoxxygenase-1 und Gesamteiweiß im Serum miteinander, so ließ sich kein relevanter Unterschied feststellen (Tabelle 7).

Tabelle 7: Vergleich des Quotienten HO-1-Konzentration/ Gesamteiweiß in Bezug auf die Statin-Gabe in Diagnosegruppe 2

	alle Blutungs- patienten	keine Statin-Gabe	Statin-Gabe	Anzahl der analysierten Patienten	p-Wert
Mittelwert des Quotienten HO-1- Konzentration [ng/ml]/ Gesamteiweiß [g/l] an Tag 1	0,359	0,329	0,419	36	0,162
Mittelwert des Quotienten HO-1- Konzentration [ng/ml]/ Gesamteiweiß [g/l] an Tag 3	0,397	0,377	0,426	32	0,520

Bei Gruppierung nach der vorherigen Einnahme von Statinen zeigte sich in der Hirninfarktgruppe ein höherer Mittelwert des Quotienten für den Wert am Aufnahmetag (Tabelle 8). Für die restlichen Tage und die beiden anderen Patientengruppierungen bestand kein Unterschied.

Tabelle 8: Vergleich des Quotienten HO-1-Konzentration/ Gesamteiweiß nach vorheriger Statin-Einnahme in Diagnosegruppe 1

	alle Infarkt- Patienten	vorherige Statin-Therapie		p-Wert
		ja	nein	
Mittelwert des Quotienten HO- 1-Konzentration [ng/ml]/ Gesamteiweiß [g/l] an Tag 0	0,298	0,427	0,252	0,043
Mittelwert des Quotienten HO- 1-Konzentration [ng/ml]/ Gesamteiweiß [g/l] an Tag 1	0,344	0,438	0,310	0,184
Mittelwert des Quotienten HO- 1-Konzentration [ng/ml]/ Gesamteiweiß [g/l] an Tag 3	0,351	0,430	0,321	0,199

In den explorativen einfachen Analysen möglicher Einflussfaktoren auf die Höhe des Quotienten aus HO-1 und Gesamteiweiß am Aufnahmetag war nur die Thrombolysetherapie eine abhängige Variable, was jedoch nach Adjustierung im multivariablen Modell nicht bestehen blieb. Hingegen bestand nach der multivariablen Analyse eine unabhängige Assoziation mit der Konzentration des Gesamtbilirubins an Tag 0. Bei der Suche nach Kovariaten mit einem möglichen Einfluss auf den Quotienten an Tag 1 und Tag 3 zeigen sich die Thrombolyse und der Bilirubinwert von Tag 1 als abhängige Variablen, was

jedoch nach multivariabler Analyse für die Thrombolysetherapie für beide Tage verloren geht und bei der Konzentration des Gesamtbilirubins für Tag 1 bestehen bleibt.

4.3 Schwere des Schlaganfalls gemessen an der NIHSS

Der mediane Wert der NIHSS lag am Aufnahmetag bei den Hirninfarktpatienten bei 15 (Spannweite 3-25, Mittelwert 14,89) und bei den Hämorrhagiepatienten bei 14 (SW 0-40, MW 17,94). Am ersten Tag wies Diagnosegruppe 1 einen medianen NIHSS-Score von 10 (SW 0-40, MW 16,53) und Diagnosegruppe 2 von 17,5 (SW 0-40, MW 23,31) auf. An Tag 3 lag der mediane NIHSS-Score bei 9 (SW 1-40, MW 16,95) bzw. bei 17,5 (SW 0-40; MW 23,44) (Tabelle 9, Abbildungen 7 und 8).

Tabelle 9: Vergleich der Schlaganfallschwere zwischen beiden Diagnosegruppen

	Hirninfarkt (Gruppe 1)	Blutung (Gruppe 2)	Anzahl der analysierten Patienten	p- Wert
medianer NIHSS bei Aufnahme (Mittelwert; Spannweite)	15 (14,89; 3-25)	14 (17,94; 0-40)	55	0,965
medianer NIHSS Tag 1 (MW; SW)	10 (16,53; 0-40)	17,5 (23,31; 0-40)	55	0,104
medianer NIHSS Tag 3 (MW; SW)	9 (16,95; 1-40)	17,5 (23,44; 0-40)	51	0,152

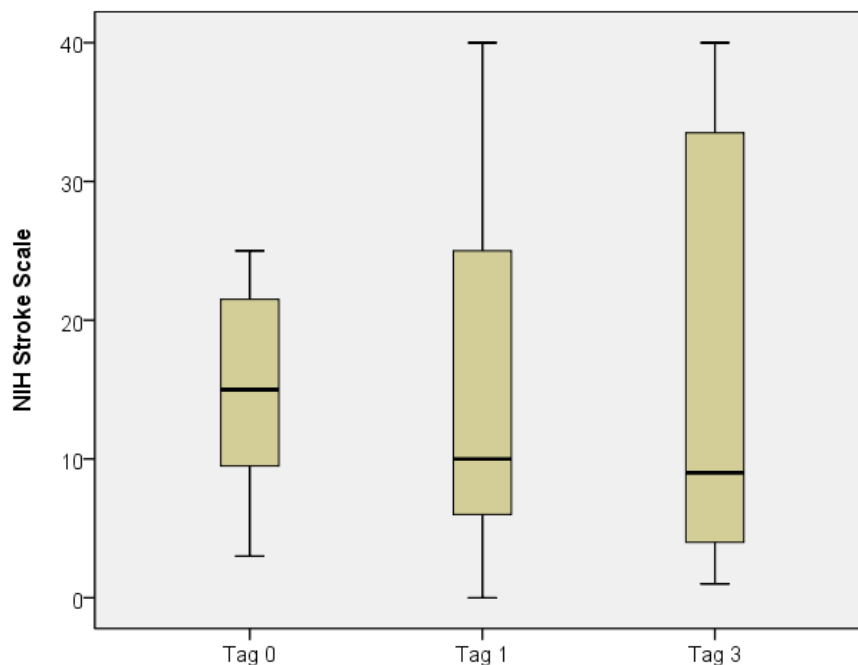


Abbildung 7: Medianer Wert und Spannweite der NIH Stroke Scale in der der Infarktgruppe an Tag 0 (15; 3-25), Tag 1 (10; 0-40) und Tag 3 (9; 1-40).

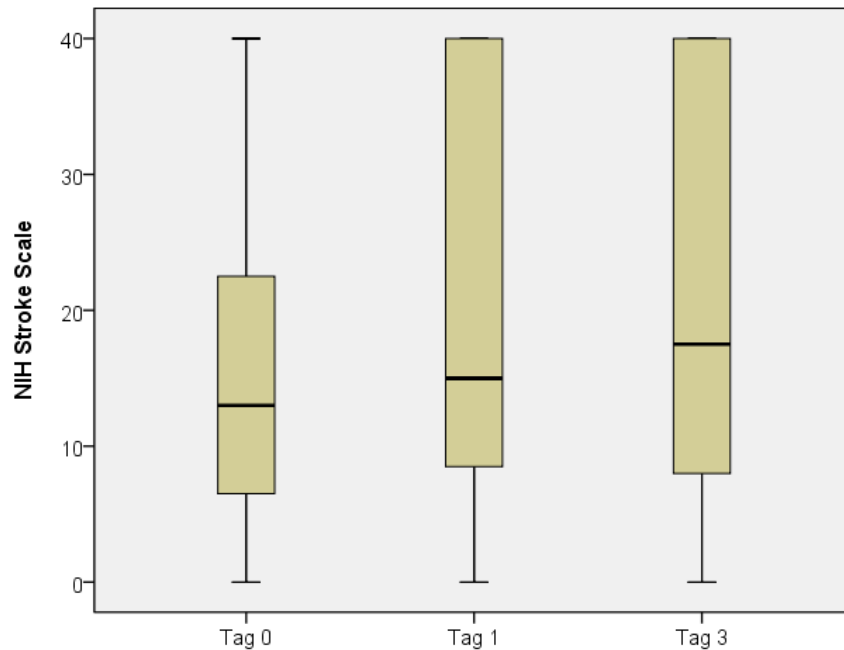


Abbildung 8: Medianer Wert und Spannweite der NIH Stroke Scale in der Blutungsgruppe an Tag 0 (14; 0-40), Tag 1 (17,5; 0-40) und Tag 3 (17,5; 0-40).

Bei Gruppierung der NIHSS-Mediane nach der vorherigen Einnahme von HMG-CoA-Reduktasehemmern fand sich am Aufnahmetag in Diagnosegruppe 1 ein klinisch relevanter Unterschied in der Höhe der NIHSS (Abbildung 9), jedoch nicht in Gruppe 2 (Abbildung 10). Dieser Unterschied ist am ersten Tag weiterhin deutlich für Diagnosegruppe 1, aber nicht für die Blutungspatienten. Ähnliche Werte zeigten sich auch an Tag 3 (siehe Tabellen 10 und 11).

Tabelle 10: Vergleich der Schlaganfallschwere nach vorheriger Statin-Einnahme in Diagnosegruppe 1

	alle Infarkt-Patienten	vorherige Statin-Therapie		p-Wert
		ja	nein	
medianer NIHSS bei Aufnahme (Mittelwert; Spannweite)	15 (14,89; 3-25)	7 (7,2; 3-12)	17,5 (17,64; 9-25)	0,005
medianer NIHSS Tag 1 (MW; SW)	10 (16,53; 0-40)	3 (5,0; 0-10)	18,5 (20,64; 4-40)	0,018
medianer NIHSS Tag 3 (MW; SW)	9 (16,95; 1-40)	3 (4,4; 1-8)	17 (21,43; 2-40)	0,017

Tabelle 11: Vergleich der Schlaganfallschwere nach vorheriger Statin-Einnahme in Diagnosegruppe 2

	alle Hirnblutungs- patienten		vorherige Statin-Therapie		p-Wert
			ja	nein	
medianer NIHSS bei Aufnahme (Mittelwert; Spannweite)	14 (17,94; 0-40)		10,5 (15,12; 2-40)	16 (18,75; 0-40)	0,328
medianer NIHSS Tag 1, Median (MW; SW)	17,5 (23,31; 0-40)		12 (20,88; 3-40)	22,5 (24,0; 0-40)	0,799
medianer NIHSS Tag 3 (MW; SW)	17,5 (23,44; 0-40)		11,5 (20,12; 3-40)	28,5 (24,54; 0-40)	0,524

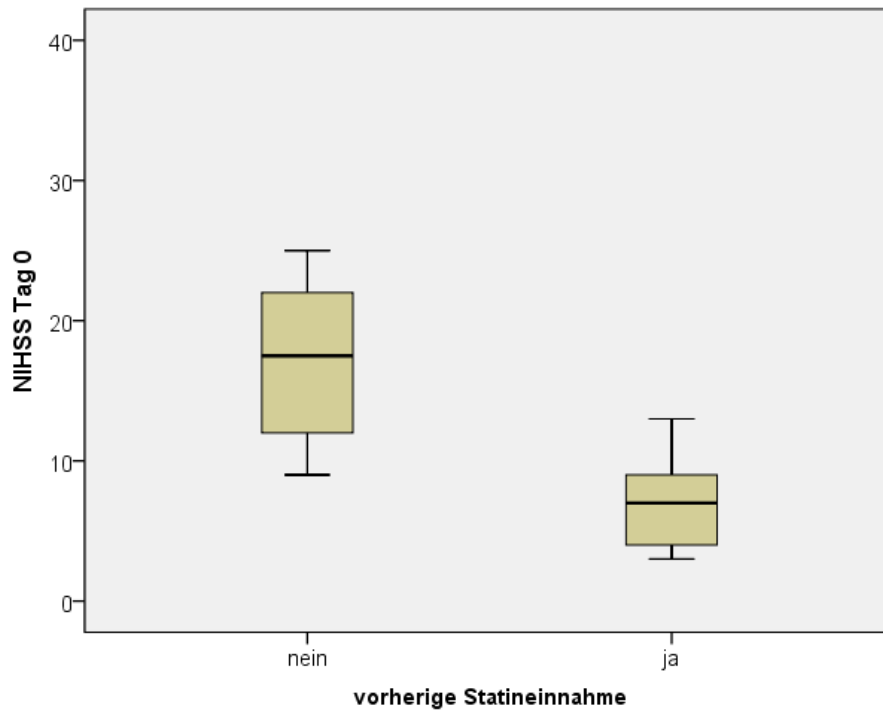


Abbildung 9: NIHSS am Aufnahmetag in der Infarktgruppe, Gruppierung nach vorheriger Statin-Medikation. Der Median des NIHSS war nach vorheriger Statin-Einnahme signifikant geringer (7 [Spannweite 3-12] versus 17,5 [Spannweite 9-25], $p=0,005$).

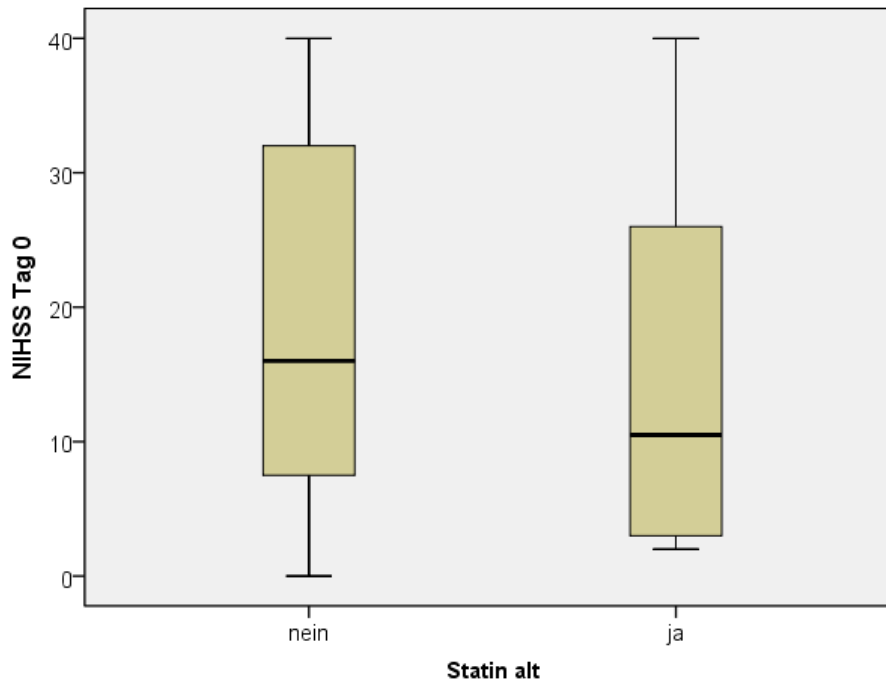


Abbildung 10: NIHSS am Aufnahmetag bei Patienten mit Hirnblutung, Gruppierung nach vorheriger Statin-Medikation. Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Schwere des Schlaganfalls (Median des NIHSS ohne vorherige Statin-Einnahme 16 [Spannweite 0-40], mit vorheriger Statin-Einnahme 10,5 [Spannweite 2-40], $p=0,328$).

Sucht man explorativ im einfachen Analysemodell nach Einflussfaktoren auf die Höhe der NIHSS-Werte am Aufnahmetag, so sind die Thrombolyse-therapie (Infarktgruppe), Ventrikel-einbruch und –drainage (Blutungsgruppe) signifikant assoziierte Faktoren. Nach Adjustierung waren diese Kovariaten nicht mehr unabhängig assoziiert mit der NIHSS.

Für Tag 1 hatten folgende Faktoren in der univariaten Analyse einen messbaren Einfluss auf die Höhe der NIHSS: Ventrikel-einbruch und –drainage, Höhe der D-Dimere und des CRP. Nach multivariabler Analyse zeigten sich bis auf den Ventrikel-einbruch alle genannten Kovariaten als unabhängige Einflussfaktoren auf die Höhe der NIHSS.

In der einfachen Analyse für den Wert der NIHSS an Tag 3 waren Ventrikel-einbruch und –drainage (Blutungsgruppe), Höhe der Leukozyten und des CRP (gesamtes Patientenkollektiv) assoziiert. Im multivariablen Regressionsmodell verloren Ventrikel-einbruch und –drainage und die Höhe der Leukozyten an Tag ihren Einfluss auf die NIHSS an Tag 3, der des CRP an Tag 3 blieb jedoch bestehen.

4.4 Infarkt- bzw. Blutungsgröße in CT bzw. MRT

Das mittlere Volumen der Infarkte lag bei 114,4 cm³ (Standardabweichung 141; Spannweite 9 bis 450 cm³). Weder in den einfachen noch in den multivariablen Analysen zeigte sich eine signifikante Abhängigkeit der Konzentration der HO-1 vom Infarktvolumen (für Tag 0 Abbildung 11). Im univariaten Modell fand sich ein Zusammenhang zwischen Höhe des NIHSS und der Größe des Infarktareals an allen drei Tagen, welcher nach multivariabler Analyse für Tag 1 relevant blieb (Abbildung 12). Die vorherige Einnahme eines Statins schien keinen Einfluss auf das Infarktvolumen zu nehmen, ebenso wenig wie alle untersuchten Komorbiditäten oder die Einnahme einer gerinnungswirksamen Vormedikation.

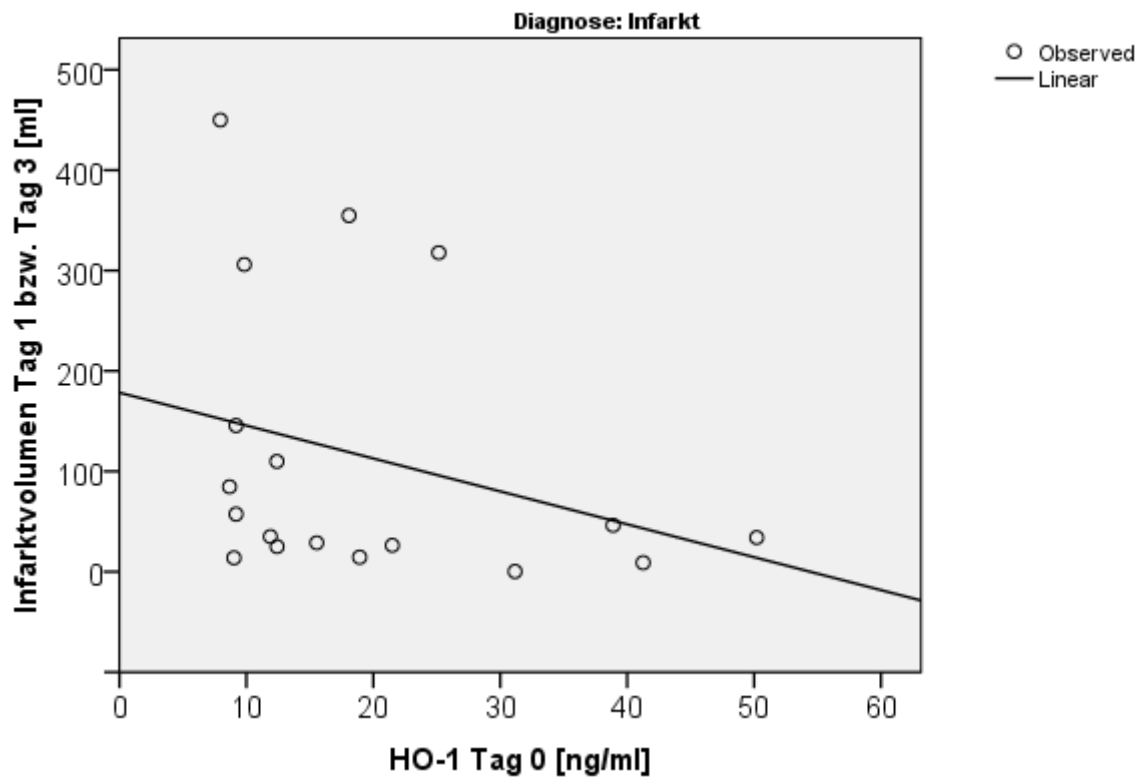


Abbildung 11: Zusammenhang zwischen Infarktvolumen und Konzentration der HO-1 an Tag 0 (Korrelationskoeffizient $r = -0,29$)

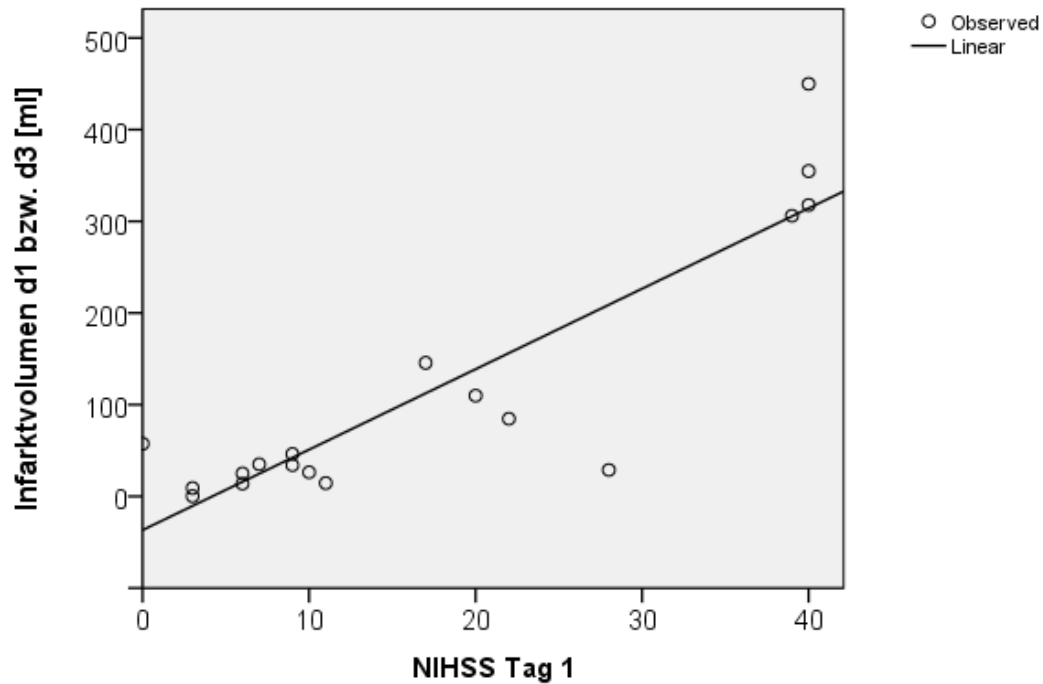


Abbildung 12: Zusammenhang zwischen Infarktvolumen und Höhe der NIHSS an Tag 1 (Korrelationskoeffizient $r=0,79$)

Das Volumen der Hirnblutung einer Patientin konnte nicht berechnet werden, da sie aufgrund der Größe der Blutung aus einem externen Klinikum zur operativen Hämatomentlastung übernommen worden war und nur die postoperativen CT-Bilder vorlagen. Ähnliches liegt bei einem Patienten vor, der zwei Tage nach Übernahme aus einem externen Krankenhaus verstarb, sodass die Daten von 34 Patienten in die nachfolgenden Berechnungen eingingen. Das mittlere Volumen der Hirnblutungen bei Aufnahme betrug $44,1 \text{ cm}^3$ mit einer Standardabweichung von $39,9$ bei einer Spannweite von $0,84$ bis $163,8 \text{ cm}^3$. Sowohl in den einfachen als auch den multivariablen Analysen hatte das Blutungsvolumen keinen Einfluss auf die Konzentration der HO-1 (für Tag 0 Abbildung 13). Zwischen der Schlaganfallsschwere gemessen an der NIHSS an Tag 0, 1 und 3 und dem Blutungsvolumen bestand jeweils eine relevante Anhängigkeit (für Tag 0 siehe Abbildung 14).

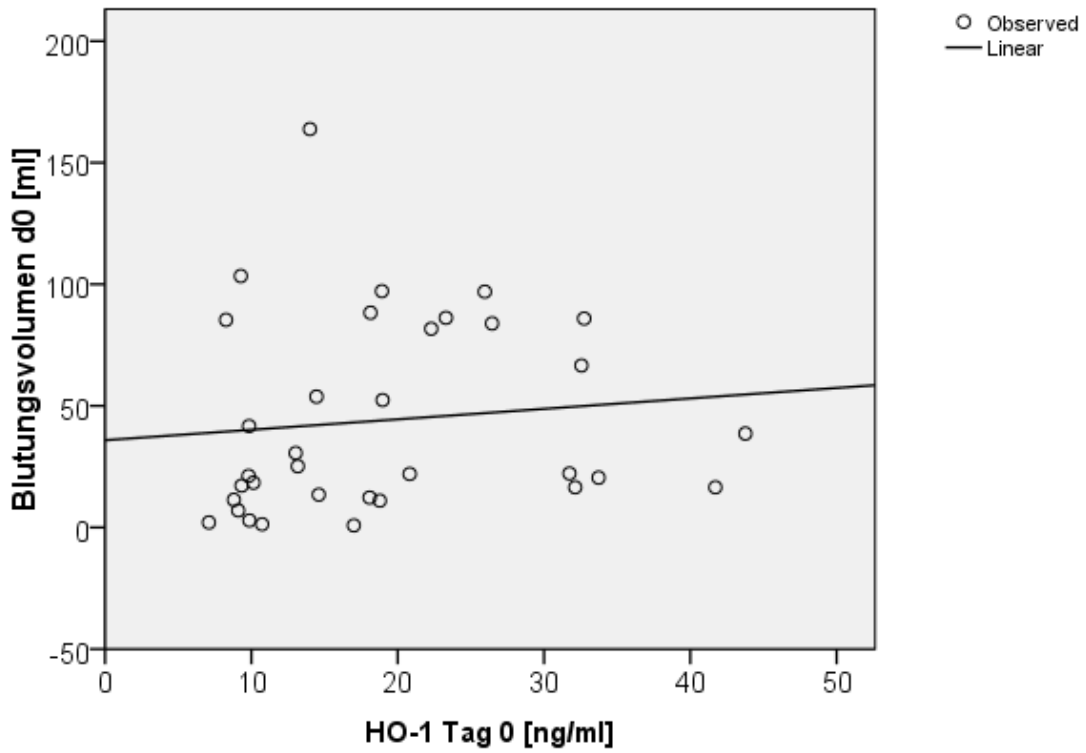


Abbildung 13: Zusammenhang zwischen Blutungsvolumen an Tag 0 und Konzentration der HO-1 an Tag 0 (Korrelationskoeffizient $r = 0,11$)

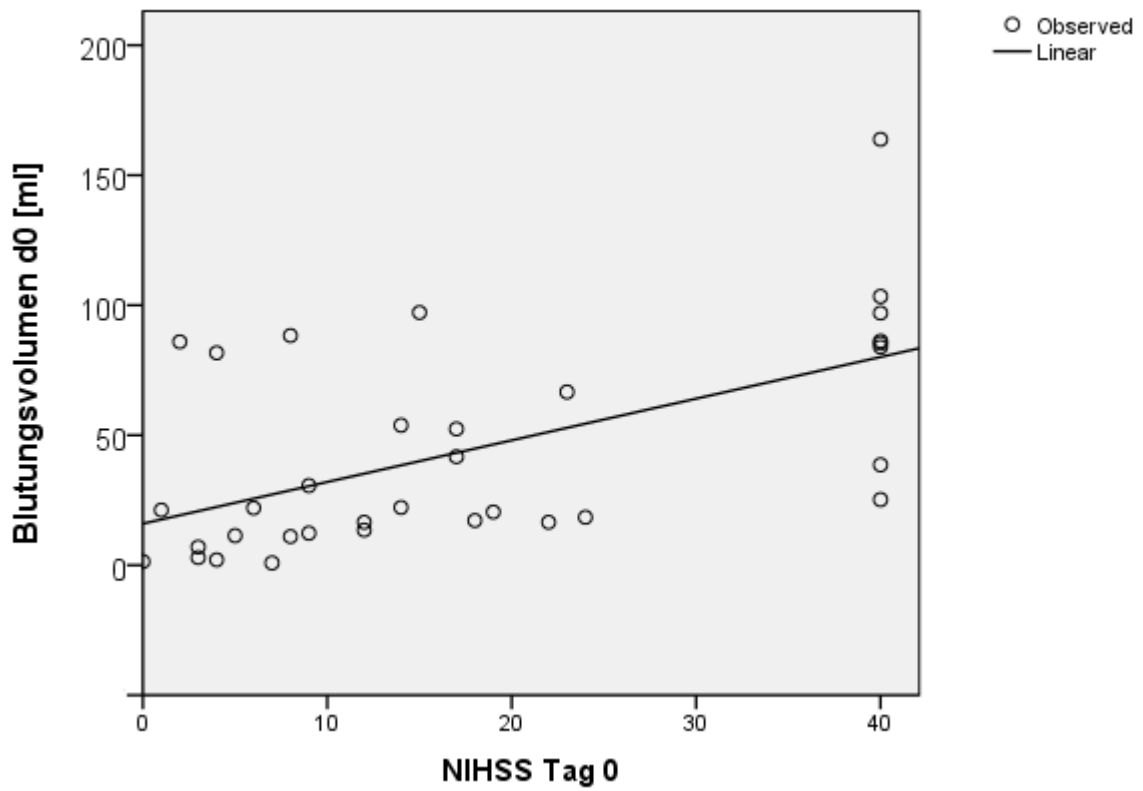


Abbildung 14: Zusammenhang zwischen Blutungsvolumen an Tag 0 und Höhe der NIHSS an Tag 0 ($r = 0,32$)

Weitere Einflussgrößen in der explorativen einfachen Analyse waren Ventrikeleinbruch und –drainage, jedoch nicht die Einnahme eines Statins, arterielle Hypertonie oder Therapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten. Nach multivariabler Regression blieb nur bei der Höhe des NIHSS-Wertes eine Abhängigkeit bestehen.

Aussagekräftige zerebrale Schnittbilder jedes Patienten sind im Anhang zu finden.

5 Diskussion

5.1 Konzentration der HO-1

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass es bei Patienten mit akutem Hirninfarkt und mit akuter Hirnblutung bis zum dritten Tag nach dem akuten Ereignis zu einem geringen Anstieg der Konzentration der Hämoxxygenase-1 im Serum kommt. In der Gruppe der Hirnblutungspatienten war dieser Konzentrationsanstieg statistisch signifikant.

Bei intensivmedizinisch behandelten Patienten kann es durch die Volumenersatztherapie zu Verdünnungseffekten im Serum kommen. Um diese nicht zu vernachlässigen, bezogen wir die Höhe der Hämoxxygenase-1 auch auf die Gesamteiweißkonzentration. Dabei ließen sich in beiden Diagnosegruppen zu allen drei untersuchten Zeitpunkten signifikante Anstiege dieses Quotienten feststellen. Dieser, wenn auch geringe Konzentrationsanstieg der HO-1 stimmt mit tierexperimentellen Daten überein: Im Tiermodell transientscher Ischämie konnte gezeigt werden, dass es zu einer erhöhten Expression der HO-1-mRNA im Rattengehirn kommt [48, 49]. Auch bei permanenter fokaler oder transientscher globaler zerebraler Ischämie ließ sich im Rattenmodell in Neuronen und Gliazellen ein Anstieg des HO-1-Proteins verzeichnen [50], der in einem anderen Modell jedoch auf Astrozyten und Mikroglia beschränkt blieb [51].

Beschorner et al. konnten zeigen, dass es im Hirngewebe von Menschen, die an einem Hirninfarkt oder an einer traumatischen Hirnverletzung gestorben waren, zu einer Expression der HO-1 kommt, die sich bereits nach sechs Stunden nachweisen ließ, innerhalb der ersten 24 Stunden zunahm und auch nach sechs Monaten noch nachweisbar war [54].

Was die Regulation der Hämoxxygenase-1 bei Hirnblutungen betrifft, lassen sich bisher nur in experimentellen Studien Daten finden. So konnten Wu et al. in einem Rattenmodell immunhistologisch demonstrieren, dass es durch Hämoglobin zu einer Hochregulation der HO-1 kommt. Die HO-1 war ab Tag 1 in der Perihämatomzone erhöht, erreichte ihren Peak am dritten Tag und war nach 28 Tagen noch immer nachweisbar [56]. In Experimenten an Schweinen ließ sich nach intrazerebralen Infusionen von Vollblut oder Plasma eine verstärkte Induktion der HO-1 aufzeigen [57]. Dabei war ihre Genexpression nach zwei und nach vier Stunden ausgeprägter als nach der ersten Stunde. Dass die

HO-1 auch durch subarachnoidales Hämoglobin induziert werden kann, konnten Turner et al. im Rattenhirn darlegen [58].

Die in dieser Studie fehlende Signifikanz der HO-1-Induktion in der Infarktgruppe könnte in der Größe dieses Patientenkollektivs begründet sein. In unserer Studie wurden 19 Patienten mit Hirninfarkt aufgenommen verglichen mit 36 Hirnblutungspatienten, was einerseits damit zusammen hing, dass viele Hirninfarktpatienten die Aufnahmekriterien eines Symptombeginns von sechs Stunden vor Krankenhausaufnahme nicht erfüllten und andererseits damit, dass auf unserer neurologischen Intensivstation überdurchschnittlich viele Patienten mit intrazerebraler Blutung behandelt werden.

In dieser Studie war bei Blutungspatienten, die wegen einer Hypercholesterinämie Simvastatin eingenommen haben, die Konzentration der HO-1 nicht höher als bei den Patienten ohne Hypercholesterinämie (und ohne Statin-Therapie). Dies deutet darauf hin, dass es in diesem Patientenkollektiv zu keiner signifikanten Induktion der HO-1 durch eine Statin-Einnahme in den üblichen therapeutischen Dosierungen kommt. Es ist denkbar, dass bei höheren Dosen oder bei anderen Statinen eine Induktion der HO-1 nachweisbar ist. In experimentellen Studien, die eine Induktion der HO-1 durch Statine aufzeigen konnten, wurden im Maus- oder Rattenmodell auch häufig hohe Dosen verabreicht, die zu Plasmaspiegeln der Statine führen, die sich im Menschen bei oraler Gabe nicht erzielen lassen [137, 140, 141].

Die vor einem akuten Schlaganfall eingenommenen Statine könnten einen Einfluss auf die Höhe der Konzentration der HO-1 haben. So bestand in Diagnosegruppe 1 (Hirninfarkt) an Tag 0 ein Trend zu höheren HO-1-Konzentrationen und höherem HO-1/Gesamteiweiß-Quotienten, wenn Statine Teil der Vormedikation waren. Nach dem Adjustieren anderer Einflussfaktoren ließ sich jedoch an keinem der drei untersuchten Tage ein unabhängiger Einfluss der vorherigen Einnahme von Statinen im gesamten Patientenkollektiv auf die Höhe des genannten Quotienten nachweisen.

Die Therapieadhärenz der Patienten, die eine vorangegangene Therapie mit einem Statin angegeben hatten, konnte nicht genau ermittelt werden. Das LDL-Cholesterin war niedriger als in der Gruppe der Patienten, die zuvor kein Statin eingenommen hatten, was für eine Therapieadhärenz spricht.

Weitere unabhängige Einflussfaktoren auf die Höhe der Hämoxigenase-1 waren das Gesamtbilirubin und die Neuronenspezifische Enolase (NSE). Die Höhe des Gesamtbilirubins am Aufnahmetag und Tag 1 war ein Faktor mit signifikantem Einfluss auf die Höhe der HO-1 am jeweiligen Tag. Da Bilirubin das Endprodukt des von der Hämoxigenase katalysierten Hämabbaus darstellt, lässt sich dieser Zusammenhang rein pathophysiologisch erklären. Die Höhe der NSE, eines Markers für neuronale Schädigung, wies eine Assoziation mit der Höhe der HO-1 auf. Grund dafür mag die Freisetzung bzw. Induktion des jeweiligen Enzyms bei neuronaler Schädigung sein [148]. Dies weist darauf hin, dass die Konzentration der HO-1 bei Zellschädigung ansteigt.

5.2 Einflussfaktoren auf die Schlaganfallschwere

Patienten mit Hirninfarkt, nicht jedoch Patienten mit Hirnblutung, hatten einen klinisch relevant niedrigeren Wert auf der NIHSS an allen Untersuchungstagen, wenn sie vor Aufnahme mit einem Statin behandelt worden waren.

Die Daten für die Gruppe der Patienten mit Hirninfarkt decken sich mit denen anderer Studien. In einer prospektiven Studie an Infarktpatienten von Reeves et al. war die prämorbid Einnahme eines Statins assoziiert mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für ein schlechtes Outcome (Modified Rankin Scale [149] von ≥ 4 bei Entlassung), wenn auch nur in der weißen Patientenpopulation [91]. Die retrospektive Analyse von Patienten mit ischämischem Schlaganfall von Elkind et al. konnte aufzeigen, dass die Mortalität bei mit Statinen vorbehandelten Patienten signifikant niedriger war und es noch im Krankenhaus seltener zu klinischen Verschlechterungen kam [93]. Ähnliches konnten Hassan et al. demonstrieren [94]. In der Kohortenstudie von Greisenegger et al. fand sich nur bei Patienten, die mit einem HMG-CoA-Reduktasehemmer vorbehandelt worden waren und die an einem Diabetes mellitus litten, eine signifikante Risikoreduktion für ein schlechtes Outcome eine Woche nach dem Auftreten eines akuten ischämischen zerebrovaskulären Ereignisses [95]. In der prospektiven Kohortenstudie von Stead et al., in der bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall gleichzeitig die Lipidspiegel im Serum gemessen worden waren, ließ sich kein signifikanter Unterschied in der Schlaganfallschwere bei mit Statinen vorbehandelten Patienten aufzeigen, jedoch war die tägliche Einnahme eines HMG-CoA-Reduktasehemmers bei Patienten mit idealen LDL-Cholesterinspiegeln unter 100 mg/dl mit einem besseren Outcome verbunden [96]. Dieser Effekt ließ sich jedoch in einer Beobachtungsstudie von Martinez-Sanchez et al. nach Adjustierung von Alter, Geschlecht und Schlaganfallsubtyp nicht mehr nachweisen [92]. In einer Metaanalyse von zwölf Studien, die die vorherige Einnahme von Statinen und deren Einfluss auf das klinische Outcome nach ischämischem Schlaganfall untersuchten, ließ sich aufzeigen, dass die prämorbid Statin-Behandlung mit einer signifikant erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine bessere klinische Funktion verbunden ist [97]. Allerdings ließ sich bei Eichel et al. nach multipler logistischer Regression kein statistisch signifikanter Einfluss einer vorherigen Statin-Behandlung auf das klinische Outcome mehr nachweisen [118].

Ein möglicher Grund für die fehlende Signifikanz in der Gruppe der Hirnblutungspatienten könnte in dem hohen Anteil an analgosedierten, intubierten und beatmeten Patienten begründet liegen (32,7% vs. 21% der Patienten mit Hirninfarkt). Trotz milder Analgosedierung ist die Bewusstseinslage dieser Patienten oft kritisch, sodass es zu einer deutlichen Erhöhung des NIHSS kommt.

Im Tiermodell experimenteller intrazerebraler Blutungen ließ sich hingegen zeigen, dass die frühzeitige Gabe niedriger Dosen von Atorvastatin über die Förderung von Synaptogenese und Reduzierung des Zellverlusts im betroffenen Areal zu einem verbesserten klinischen Outcome führt [110], was in ähnlichen Rattenmodellen von Jung et al. ebenso dargelegt werden konnte [44] wie auch bei Untersuchungen von Karki et al. [111]. Dort erhöhte die Behandlung mit Atorvastatin nach

experimentellen intrazerebralen Blutungen den zerebralen Blutfluss, schwächte Apoptosevorgänge ab, verringerte Leukozyteninfiltration und Langzeithirnatrophie und führte damit zu einem verbesserten funktionellen Outcome.

Auch in klinischen Studien am Menschen wird zunehmend der Zusammenhang zwischen vorheriger Statin-Einnahme auf das Outcome bei Hirnblutungen untersucht. So konnten Naval et al. demonstrieren, dass die Einnahme von Statinen mit einer erniedrigten Sterblichkeit und einer 12-fach erhöhten Überlebenswahrscheinlichkeit verbunden war [114]. In einer prospektiven Beobachtungsstudie an Patienten mit intrazerebralen Blutungen war in der Gruppe der mit Statinen vorbehandelten Patienten nicht nur das neurologische Defizit bei Eintreffen ins Krankenhaus gemessen auf der NIHSS signifikant geringer, sondern auch die Wahrscheinlichkeit für ein gutes Outcome bei Entlassung höher im Vergleich zu Patienten, die zuvor keine Statine eingenommen hatten [115]. Jedoch lassen sich aus dieser Studie keine Angaben zum Anteil der komatösen Patienten entnehmen; die NIHSS-Scores wurden in lediglich drei Schweregrade kategorisiert (NIHSS 0-10, 10-15, >15).

Weitere Einflussfaktoren auf die Höhe des NIHSS-Scores in der Hirnblutungsgruppe sind Ventrikeleinbruch und -drainage. Diese Patienten haben in der Regel eine tiefe Hirnblutung, die die Pyramidenbahn stark schädigt und somit stärkere Symptome verursacht. Häufig sind diese Patienten zusätzlich intubiert und maschinell beatmet, sodass sie einen deutlich erhöhten Score auf der NIHSS erlangen.

In der Hirninfarktgruppe erreichten diejenigen Patienten, die eine intravenöse Thrombolyseerapie erhielten, im Verlauf signifikant bessere NIHSS-Werte. Dies stimmt mit den Ergebnissen der Thrombolysestudien überein [150-152].

Als weiterer Einflussfaktor auf die NIHSS wurde das c-reaktive Protein ermittelt. Das lässt sich darin begründen, dass nicht wenige Patienten während ihrer Behandlung auf einer Stroke Unit eine (nosokomiale) Infektion erleiden, wodurch sich auch ihr neurologischer Befund verschlechtert [7, 153].

Hinsichtlich der Einflussfaktoren ist die Aussagekraft der Studie limitiert. Neben der niedrigen Fallzahl, v.a. in der Hirninfarktgruppe, und der hohen Anzahl an analgosedierten Patienten ist die fehlende Untersuchung anderer möglicher Einflussfaktoren wie beispielsweise der Höhe des Blutglukosespiegels, des arteriellen Blutdrucks oder intensivmedizinischer Scores zu nennen. Des Weiteren liegen Daten nur bis zum dritten Tag nach Auftreten eines Hirninfarkts oder einer Hirnblutung vor.

5.3 Läsionsgröße in CT bzw. MRT

In dieser Studie ließ sich kein Zusammenhang zwischen dem Infarkt- oder Blutungsvolumen und der HO-1-Konzentration nachweisen, gleichwohl gab es einen Zusammenhang zwischen der Höhe der

Konzentration der HO-1 und der NSE als Marker für die neuronale Schädigung. Warum dies so ist, muss offen bleiben. Der NIHSS korrelierte hingegen in beiden Diagnosegruppen mit der Größe der Läsion. Dies ist pathophysiologisch erklärbar, da ein größerer Infarkt oder eine größere Blutung in der Regel auch größere klinische Auswirkungen nach sich ziehen.

Die vorherige Einnahme eines Statins war kein unabhängiger Einflussfaktor auf das Volumen des Infarktareals oder der Blutung. Dies lässt sich möglicherweise durch die geringe Probandenzahl in diesen Gruppen begründen. Shook et al. konnten jedoch in einer retrospektiven Studie an Schlaganfallpatienten mit Territorialinfarkten im Versorgungsgebiet der A. cerebri media darlegen, dass die mit Statinen vorbehandelten Patienten ein um 42% reduziertes Infarktvolumen aufwiesen im Vergleich zu Patienten, die vor dem Auftreten des Infarkts keine Statine eingenommen hatten [127].

Im Gegensatz zu unseren Daten konnte in einem Mausmodell (einstündiger Verschluss der A. cerebri media, nachfolgend 23-stündige Reperfusion) gezeigt werden, dass das Infarktvolumen signifikant um 38% kleiner in den mit Atorvastatin vorbehandelten Mäusen im Vergleich zu den Kontrollen war [41].

Bei einem Rattenmodell mit vergleichbar induzierter Ischämie verringerte sowohl die prä- als auch die postiktale Gabe von Simva- und Atorvastatin signifikant das Volumen des Infarktareals [124]. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen zwei Studien an Ratten, die u.a. den Einfluss von Pravastatin auf das Infarktvolumen nach temporärem Verschluss der A. cerebri media untersuchten [108, 125]. Intravenös verabreichtes Rosuvastatin führte in einem vergleichbaren Rattenmodell ebenfalls zu einer signifikanten Verkleinerung des Infarktareals [43]. In einem weiteren Rattenmodell konnte gezeigt werden, dass nach einer einwöchigen Behandlung mit Simva- oder Atorvastatin vier Wochen nach einer experimentellen Hirnblutung das Blutungsareal signifikant kleiner war als bei den mit Salzlösung behandelten Kontrolltieren [111].

5.4 Schlussfolgerung

Nach akutem Hirninfarkt oder akuter Hirnblutung kommt es zu einer geringen Erhöhung der Konzentration der Hämoxxygenase-1 im Serum. Obwohl Statine die HO-1 im Tiermodell induzieren können, ließ sich dieser Effekt in dieser Beobachtungsstudie nicht verifizieren. Aufgrund des Studiendesigns (monozentrische Beobachtungsstudie) und der geringen Fallzahl sollte dem Ergebnis, dass der niedrigere NIHSS bei Hirninfarktpatienten mit vorheriger Statin-Einnahme zumindest teilweise HO-1-assoziiert ist, weiter nachgegangen werden. Die Studie kann nicht beantworten, ob die Serumkonzentration der HO-1 repräsentativ für die lokalen (zerebralen) HO-1-Konzentrationen ist, ob sich die Hämoxxygenase-1 möglicherweise durch andere Statine oder höhere Tagesdosen von Simvastatin induzieren lässt oder ob eine höhere HO-1-Konzentration mit einem besseren klinischen Outcome assoziiert wäre. Da die Höhe der HO-1 auch nicht mit dem Infarkt- und Blutungsvolumen korrelierte, scheint in Zusammenschau aller Daten die Konzentration der HO-1 innerhalb der ersten drei Tage nach akutem Schlaganfall nicht als prognostischer Marker geeignet zu sein.

6 Zusammenfassung

Die Hämoxigenase-1 (HO-1) ist das Schlüsselenzym des Hämabbaus, ihre Produkte weisen neuroprotektive Eigenschaften auf und sie ist in Tiermodellen durch zerebrale Ischämie, Hämorrhagie und HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine) induzierbar. Statine selbst besitzen neben ihrer Cholesterin senkenden Wirkung weitere, sog. pleiotrope Fähigkeiten, deren Mechanismen noch nicht vollständig verstanden sind. In dieser Arbeit wurde die Konzentration der HO-1 im Serum von Schlaganfallpatienten gemessen. Es wurden 55 Patienten eingeschlossen, darunter 19 mit einem Hirninfarkt und 36 mit einer Hirnblutung. Die Konzentration der HO-1 im Serum wurde am Aufnahmetag sowie nach 24 und 72 Stunden mit einem kommerziell erhältlichen ELISA gemessen. Zusätzlich wurden an jedem Tag verschiedene Laborparameter und die Schwere des Schlaganfalls mit der NIH Stroke Scale bestimmt. Außerdem erhielt jeder Patient routinemäßig bei Aufnahme eine zerebrale Bildgebung. Die medikamentöse Sekundärprophylaxe beinhaltete bei den Patienten mit Hirninfarkt entsprechend den Leitlinien Statine; Patienten mit Hirnblutung und Hypercholesterinämie (n=12) erhielten indikationsgerecht 40 mg Simvastatin. Die Infarkt- und die Blutungspatienten unterschieden sich nicht signifikant in den untersuchten Komorbiditäten oder der Höhe der Laborparameter. Es konnte gezeigt werden, dass es bei akutem Schlaganfall bis zum dritten Tag nach dem Auftreten der Symptome zu einem geringen Anstieg der Konzentration der Hämoxigenase-1 kommt. Bei den Infarktpatienten ist der Anstieg jedoch nur beim Quotienten HO-1/ Gesamteiweiß im Serum statistisch signifikant. Es zeigte sich eine Tendenz zu höheren HO-1-Konzentrationen bei Patienten, die bereits vor dem Hirninfarkt Statine eingenommen hatten. Die vorherige Einnahme von Statinen war bei Infarktpatienten mit einem niedrigeren NIHSS bei Aufnahme assoziiert. Dieses Ergebnis deckt sich mit denen anderer Veröffentlichungen. In der Gruppe der Hirnblutungspatienten gab es keinen Unterschied in der Höhe der Hämoxigenase-1-Konzentration zwischen Patienten mit und ohne Statin-Therapie. Die Statin-Therapie hatte auch keinen Einfluss auf den NIHSS. Die Größe des Infarkt- bzw. Blutungsareals hatte keinen messbaren Einfluss auf die Höhe der HO-1. Es ließen sich aber klinisch relevante Zusammenhänge zwischen der Schwere des Schlaganfalls gemessen auf der NIHSS und dem Infarkt- und Blutungsvolumen bestätigen, wobei ein klinisch schwererer Schlaganfall mit einem größeren Infarkt- bzw. Blutungsvolumen korrelierte. Trotz der Limitationen stimmen die Ergebnisse dieser Studie mit den für die Leitlinienempfehlungen zur Therapie von Schlaganfällen relevanten Studien überein. Der in dieser Arbeit gefundene Zusammenhang zwischen geringerer Schwere des Schlaganfalls bei Patienten mit Statintherapie vor dem Insult bestätigt das Konzept einer konsequenten Statintherapie bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risikoprofil.

7 Literaturverzeichnis

1. WHO, *Making a difference. The World Health Report 1999*. Health Millions, 1999. **25**(4): p. 3-5.
2. Rosamond, W., et al., *Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee*. Circulation, 2008. **117**(4): p. e25-146.
3. Lloyd-Jones, D., et al., *Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association*. Circulation, 2010. **121**(7): p. e46-e215.
4. Kolominsky-Rabas, P.L. and P.U. Heuschmann, *Incidence, etiology and long-term prognosis of stroke*. Fortschr Neurol Psychiatr, 2002. **70**(12): p. 657-62.
5. Poeck, K. and W. Hacke, *Neurologie*. Vol. 12. Auflage. 2006: 12. Aufl., Springer, Heidelberg, 2006, S.172-175.
6. Kohrmann, M., et al., *Thrombolysis for ischemic stroke: an update*. Nervenarzt, 2007. **78**(4): p. 393-405.
7. Davenport, R.J., et al., *Complications after acute stroke*. Stroke, 1996. **27**(3): p. 415-20.
8. NINDS, *Priorities for clinical research in intracerebral hemorrhage: report from a National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop*. Stroke, 2005. **36**(3): p. e23-41.
9. Fletcher, G.F., et al., *Efficacy of drug therapy in the secondary prevention of cardiovascular disease and stroke*. Am J Cardiol, 2007. **99**(6C): p. 1E-35E.
10. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP), *Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report*. Circulation, 2002(106): p. 3143-3421.
11. Food and Drug Administration. *Center for Drug Evaluation and Research New and generic drug approvals, 1998-2003*. Available at: <http://www.fda.gov/cder/approval/index.htm> Accessed April 22, 2003
12. Böhm, M., et al. *Positionspapier zur Statintherapie*. 2007 Clin Res Cardiol Suppl
13. Tenhunen, R., H.S. Marver, and R. Schmid, *The enzymatic conversion of heme to bilirubin by microsomal heme oxygenase*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1968. **61**(2): p. 748-55.
14. Ryter, S.W. and R.M. Tyrrell, *The heme synthesis and degradation pathways: role in oxidant sensitivity. Heme oxygenase has both pro- and antioxidant properties*. Free Radic Biol Med, 2000. **28**(2): p. 289-309.
15. Immenschuh, S. and G. Ramadori, *Gene regulation of heme oxygenase-1 as a therapeutic target*. Biochem Pharmacol, 2000. **60**(8): p. 1121-8.
16. Maines, M.D., *The heme oxygenase system: a regulator of second messenger gases*. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 1997. **37**: p. 517-54.
17. Cruse, I. and M.D. Maines, *Evidence suggesting that the two forms of heme oxygenase are products of different genes*. J Biol Chem, 1988. **263**(7): p. 3348-53.
18. Saito-Ohara, F., et al., *Assignment of the mouse heme oxygenase genes: heme oxygenase-1 (Hmox1) to chromosome 10 band C1 and heme oxygenase-2 (Hmox2) to chromosome 16 band B1*. Cytogenet Cell Genet, 1997. **77**(3-4): p. 180-1.
19. McCoubrey, W.K., Jr., T.J. Huang, and M.D. Maines, *Isolation and characterization of a cDNA from the rat brain that encodes hemoprotein heme oxygenase-3*. Eur J Biochem, 1997. **247**(2): p. 725-32.

20. Scapagnini, G., et al., *Gene expression profiles of heme oxygenase isoforms in the rat brain*. Brain Res, 2002. **954**(1): p. 51-9.
21. Shibahara, S., *Heme oxygenase—Regulation and physiological implication in heme metabolism*. In: *Regulation of Heme Protein Synthesis* (Ed. Fujita H). AlphaMed Press, Dayton, OH, 1994: p. pp. 103–116.
22. Lee, P.J., et al., *Overexpression of heme oxygenase-1 in human pulmonary epithelial cells results in cell growth arrest and increased resistance to hyperoxia*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1996. **93**(19): p. 10393-8.
23. Abraham, N.G., et al., *Transfection of the human heme oxygenase gene into rabbit coronary microvessel endothelial cells: protective effect against heme and hemoglobin toxicity*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1995. **92**(15): p. 6798-802.
24. Abraham, N.G., et al., *The physiological significance of heme oxygenase*. Int J Biochem, 1988. **20**(6): p. 543-58.
25. Willis, D., et al., *Heme oxygenase: a novel target for the modulation of the inflammatory response*. Nat Med, 1996. **2**(1): p. 87-90.
26. Tosaki, A. and D.K. Das, *The role of heme oxygenase signaling in various disorders*. Mol Cell Biochem, 2002. **232**(1-2): p. 149-57.
27. Poss, K.D. and S. Tonegawa, *Reduced stress defense in heme oxygenase 1-deficient cells*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1997. **94**(20): p. 10925-30.
28. Yachie, A., et al., *Oxidative stress causes enhanced endothelial cell injury in human heme oxygenase-1 deficiency*. J Clin Invest, 1999. **103**(1): p. 129-35.
29. Yachie, A., et al., *Heme oxygenase-1 production by peripheral blood monocytes during acute inflammatory illnesses of children*. Exp Biol Med (Maywood), 2003. **228**(5): p. 550-6.
30. Lee, B.S., et al., *Pharmacological modulation of heat shock factor 1 by antiinflammatory drugs results in protection against stress-induced cellular damage*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1995. **92**(16): p. 7207-11.
31. Morris, S.D., et al., *Specific induction of the 70-kD heat stress proteins by the tyrosine kinase inhibitor herbimycin-A protects rat neonatal cardiomyocytes. A new pharmacological route to stress protein expression?* J Clin Invest, 1996. **97**(3): p. 706-12.
32. Dwyer, B.E., R.N. Nishimura, and S.Y. Lu, *Differential expression of heme oxygenase-1 in cultured cortical neurons and astrocytes determined by the aid of a new heme oxygenase antibody. Response to oxidative stress*. Brain Res Mol Brain Res, 1995. **30**(1): p. 37-47.
33. Mydlarski, M.B., J.J. Liang, and H.M. Schipper, *Role of the cellular stress response in the biogenesis of cysteamine-induced astrocytic inclusions in primary culture*. J Neurochem, 1993. **61**(5): p. 1755-65.
34. Maines, M.D., et al., *Neuronal overexpression of heme oxygenase-1 correlates with an attenuated exploratory behavior and causes an increase in neuronal NADPH diaphorase staining*. J Neurochem, 1998. **70**(5): p. 2057-69.
35. Panahian, N., M. Yoshiura, and M.D. Maines, *Overexpression of heme oxygenase-1 is neuroprotective in a model of permanent middle cerebral artery occlusion in transgenic mice*. J Neurochem, 1999. **72**(3): p. 1187-203.
36. Fukuda, K., et al., *Induction of heme oxygenase-1 (HO-1) in glia after traumatic brain injury*. Brain Res, 1996. **736**(1-2): p. 68-75.
37. Verma, A., et al., *Carbon monoxide: a putative neural messenger*. Science, 1993. **259**(5093): p. 381-4.
38. Otterbein, L.E., et al., *Carbon monoxide has anti-inflammatory effects involving the mitogen-activated protein kinase pathway*. Nat Med, 2000. **6**(4): p. 422-8.

39. Coceani, F., *Carbon monoxide in vasoregulation: the promise and the challenge*. Circ Res, 2000. **86**(12): p. 1184-6.
40. Laufs, U., et al., *Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors*. Circulation, 1998. **97**(12): p. 1129-35.
41. Laufs, U., et al., *Atorvastatin upregulates type III nitric oxide synthase in thrombocytes, decreases platelet activation, and protects from cerebral ischemia in normocholesterolemic mice*. Stroke, 2000. **31**(10): p. 2442-9.
42. Endres, M., et al., *Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1998. **95**(15): p. 8880-5.
43. Prinz, V., et al., *Intravenous rosuvastatin for acute stroke treatment: an animal study*. Stroke, 2008. **39**(2): p. 433-8.
44. Jung, K.H., et al., *HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, promotes sensorimotor recovery, suppressing acute inflammatory reaction after experimental intracerebral hemorrhage*. Stroke, 2004. **35**(7): p. 1744-9.
45. Heeba, G., et al., *Anti-atherogenic effect of statins: role of nitric oxide, peroxynitrite and haem oxygenase-1*. Br J Pharmacol, 2009. **156**(8): p. 1256-66.
46. Maulik, N., H.S. Sharma, and D.K. Das, *Induction of the haem oxygenase gene expression during the reperfusion of ischemic rat myocardium*. J Mol Cell Cardiol, 1996. **28**(6): p. 1261-70.
47. Sharma, H.S., et al., *Coordinated expression of heme oxygenase-1 and ubiquitin in the porcine heart subjected to ischemia and reperfusion*. Mol Cell Biochem, 1996. **157**(1-2): p. 111-6.
48. Takeda, A., et al., *Increased expression of heme oxygenase mRNA in rat brain following transient forebrain ischemia*. Brain Res, 1994. **666**(1): p. 120-4.
49. Paschen, W., et al., *Hemeoxygenase expression after reversible ischemia of rat brain*. Neurosci Lett, 1994. **180**(1): p. 5-8.
50. Geddes, J.W., et al., *Permanent focal and transient global cerebral ischemia increase glial and neuronal expression of heme oxygenase-1, but not heme oxygenase-2, protein in rat brain*. Neurosci Lett, 1996. **210**(3): p. 205-8.
51. Koistinaho, J., et al., *Long-term induction of haem oxygenase-1 (HSP-32) in astrocytes and microglia following transient focal brain ischaemia in the rat*. Eur J Neurosci, 1996. **8**(11): p. 2265-72.
52. Kourembanas, S., et al., *Mechanisms by which oxygen regulates gene expression and cell-cell interaction in the vasculature*. Kidney Int, 1997. **51**(2): p. 438-43.
53. Morita, T., et al., *Carbon monoxide controls the proliferation of hypoxic vascular smooth muscle cells*. J Biol Chem, 1997. **272**(52): p. 32804-9.
54. Beschorner, R., et al., *Long-term expression of heme oxygenase-1 (HO-1, HSP-32) following focal cerebral infarctions and traumatic brain injury in humans*. Acta Neuropathol, 2000. **100**(4): p. 377-84.
55. Kadoya, C., et al., *Preischemic but not postischemic zinc protoporphyrin treatment reduces infarct size and edema accumulation after temporary focal cerebral ischemia in rats*. Stroke, 1995. **26**(6): p. 1035-8.
56. Wu, J., et al., *Iron and iron-handling proteins in the brain after intracerebral hemorrhage*. Stroke, 2003. **34**(12): p. 2964-9.
57. Wagner, K.R., et al., *Protein oxidation and heme oxygenase-1 induction in porcine white matter following intracerebral infusions of whole blood or plasma*. Dev Neurosci, 2002. **24**(2-3): p. 154-60.
58. Turner, C.P., et al., *Heme oxygenase-1 is induced in glia throughout brain by subarachnoid hemoglobin*. J Cereb Blood Flow Metab, 1998. **18**(3): p. 257-73.

59. Kuroki, M., et al., *Effect of vasospasm on heme oxygenases in a rat model of subarachnoid hemorrhage*. Stroke, 1998. **29**(3): p. 683-8; discussion 688-9.
60. Istvan, E.S. and J. Deisenhofer, *Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase*. Science, 2001. **292**(5519): p. 1160-4.
61. Takemoto, M. and J.K. Liao, *Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2001. **21**(11): p. 1712-9.
62. Kostner, G.M., et al., *HMG CoA reductase inhibitors lower LDL cholesterol without reducing Lp(a) levels*. Circulation, 1989. **80**(5): p. 1313-9.
63. Vaughan, C.J., A.M. Gotto, Jr., and C.T. Basson, *The evolving role of statins in the management of atherosclerosis*. J Am Coll Cardiol, 2000. **35**(1): p. 1-10.
64. Tolman, K.G., *The liver and lovastatin*. Am J Cardiol, 2002. **89**(12): p. 1374-80.
65. Regazzi, M.B., et al., *Altered disposition of pravastatin following concomitant drug therapy with cyclosporin A in transplant recipients*. Transplant Proc, 1993. **25**(4): p. 2732-4.
66. Marcoff, L. and P.D. Thompson, *The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review*. J Am Coll Cardiol, 2007. **49**(23): p. 2231-7.
67. Nawarskas, J.J., *HMG-CoA reductase inhibitors and coenzyme Q10*. Cardiol Rev, 2005. **13**(2): p. 76-9.
68. Qu, H., et al., *The effect of statin treatment on circulating coenzyme Q10 concentrations: an updated meta-analysis of randomized controlled trials*. Eur J Med Res, 2018. **23**(1): p. 57.
69. Schwartz, G.G., et al., *Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial*. JAMA, 2001. **285**(13): p. 1711-8.
70. Nissen, S.E., et al., *Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial*. JAMA, 2004. **291**(9): p. 1071-80.
71. LaRosa, J.C., et al., *Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease*. N Engl J Med, 2005. **352**(14): p. 1425-35.
72. Karalis, D.G., et al., *Comparison of efficacy and safety of atorvastatin and simvastatin in patients with dyslipidemia with and without coronary heart disease*. Am J Cardiol, 2002. **89**(6): p. 667-71.
73. Koren, M.J. and D.B. Hunninghake, *Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the alliance study*. J Am Coll Cardiol, 2004. **44**(9): p. 1772-9.
74. Newman, C.B., et al., *Safety of atorvastatin derived from analysis of 44 completed trials in 9,416 patients*. Am J Cardiol, 2003. **92**(6): p. 670-6.
75. Josan, K., S.R. Majumdar, and F.A. McAlister, *The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials*. Cmaj, 2008. **178**(5): p. 576-84.
76. Davidson, M.H., *Treatment of the elderly with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors: focus on drug interactions*. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2001. **6**(3): p. 219-29.
77. Browning, D.R. and R.M. Martin, *Statins and risk of cancer: a systematic review and metaanalysis*. Int J Cancer, 2007. **120**(4): p. 833-43.
78. Bonovas, S., et al., *Statins and cancer risk: a literature-based meta-analysis and meta-regression analysis of 35 randomized controlled trials*. J Clin Oncol, 2006. **24**(30): p. 4808-17.
79. Waters, D.D., *Safety of high-dose atorvastatin therapy*. Am J Cardiol, 2005. **96**(5A): p. 69F-75F.

80. Group, S.S.S.S., *Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*. *Lancet*, 1994. **344**(8934): p. 1383-9.
81. Shepherd, J., S. Cobbe, and I. Ford, *Screening experience and baseline characteristics in the West of Scotland Coronary Prevention Study*. *The WOSCOPS Study Group*. *West of Scotland Coronary Prevention Study*. *Am J Cardiol*, 1995. **76**(7): p. 485-91.
82. Collins, R., et al., *Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions*. *Lancet*, 2004. **363**(9411): p. 757-67.
83. Collins, R., et al., *MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial*. *Lancet*, 2002. **360**(9326): p. 7-22.
84. Plehn, J.F., et al., *Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study*. *The Care Investigators*. *Circulation*, 1999. **99**(2): p. 216-23.
85. Baigent, C., et al., *Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins*. *Lancet*, 2005. **366**(9493): p. 1267-78.
86. O'Regan, C., et al., *Statin therapy in stroke prevention: a meta-analysis involving 121,000 patients*. *Am J Med*, 2008. **121**(1): p. 24-33.
87. Crouse, J.R., 3rd, R.P. Byington, and C.D. Furberg, *HMG-CoA reductase inhibitor therapy and stroke risk reduction: an analysis of clinical trials data*. *Atherosclerosis*, 1998. **138**(1): p. 11-24.
88. Feher, A., et al., *Statintherapy in the primary and the secondary prevention of ischaemic cerebrovascular diseases*. *Int J Cardiol*, 2010. **148**(2): p. 131-8.
89. Amarenco, P., et al., *High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack*. *N Engl J Med*, 2006. **355**(6): p. 549-59.
90. Alvarez-Sabin, J., et al., *Prior statin use may be associated with improved stroke outcome after tissue plasminogen activator*. *Stroke*, 2007. **38**(3): p. 1076-8.
91. Reeves, M.J., et al., *Effect of pretreatment with statins on ischemic stroke outcomes*. *Stroke*, 2008. **39**(6): p. 1779-85.
92. Martinez-Sanchez, P., et al., *The beneficial effect of statins treatment by stroke subtype*. *Eur J Neurol*, 2009. **16**(1): p. 127-33.
93. Elkind, M.S., et al., *Lipid-lowering agent use at ischemic stroke onset is associated with decreased mortality*. *Neurology*, 2005. **65**(2): p. 253-8.
94. Hassan, Y., et al., *Statin use prior to ischemic stroke onset is associated with decreased in-hospital mortality*. *Fundam Clin Pharmacol*, 2011. **25**(3): p. 388-94.
95. Greisenegger, S., et al., *Effect of pretreatment with statins on the severity of acute ischemic cerebrovascular events*. *J Neurol Sci*, 2004. **221**(1-2): p. 5-10.
96. Stead, L.G., et al., *Statins in ischemic stroke: just low-density lipoprotein lowering or more?* *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2009. **18**(2): p. 124-7.
97. Biffi, A., et al., *Statin treatment and functional outcome after ischemic stroke: case-control and meta-analysis*. *Stroke*, 2011. **42**(5): p. 1314-9.
98. Milionis, H.J., et al., *Statin therapy after first stroke reduces 10-year stroke recurrence and improves survival*. *Neurology*, 2009. **72**(21): p. 1816-22.
99. Vecchione, C. and R.P. Brandes, *Withdrawal of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors elicits oxidative stress and induces endothelial dysfunction in mice*. *Circ Res*, 2002. **91**(2): p. 173-9.
100. Blanco, M., et al., *Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study*. *Neurology*, 2007. **69**(9): p. 904-10.

101. Endres, M. and U. Laufs, *Discontinuation of statin treatment in stroke patients*. Stroke, 2006. **37**(10): p. 2640-3.
102. Montaner, J., et al., *Simvastatin in the acute phase of ischemic stroke: a safety and efficacy pilot trial*. Eur J Neurol, 2008. **15**(1): p. 82-90.
103. Moonis, M., et al., *HMG-CoA reductase inhibitors improve acute ischemic stroke outcome*. Stroke, 2005. **36**(6): p. 1298-300.
104. Elkind, M.S., et al., *High-dose lovastatin for acute ischemic stroke: results of the phase I dose escalation neuroprotection with statin therapy for acute recovery trial (NeuSTART)*. Cerebrovasc Dis, 2009. **28**(3): p. 266-75.
105. Fuentes, B., P. Martinez-Sanchez, and E. Diez-Tejedor, *Lipid-lowering drugs in ischemic stroke prevention and their influence on acute stroke outcome*. Cerebrovasc Dis, 2009. **27 Suppl 1**: p. 126-33.
106. Prinz, V. and M. Endres, *Statins and stroke: prevention and beyond*. Curr Opin Neurol, 2011. **24**(1): p. 75-80.
107. Squizzato, A., et al., *Statins for acute ischemic stroke*. Cochrane Database Syst Rev, 2011(8): p. CD007551.
108. Sugiura, S., et al., *Postischemic administration of HMG CoA reductase inhibitor inhibits infarct expansion after transient middle cerebral artery occlusion*. Brain Res, 2007. **1181**: p. 125-9.
109. Endres, M., et al., *Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke (Teil 1)*. AWMF-Registernummer 030/133, 2015.
110. Seyfried, D., et al., *Improvement in neurological outcome after administration of atorvastatin following experimental intracerebral hemorrhage in rats*. J Neurosurg, 2004. **101**(1): p. 104-7.
111. Karki, K., et al., *Simvastatin and atorvastatin improve neurological outcome after experimental intracerebral hemorrhage*. Stroke, 2009. **40**(10): p. 3384-9.
112. FitzMaurice, E., et al., *Effect of statins on intracerebral hemorrhage outcome and recurrence*. Stroke, 2008. **39**(7): p. 2151-4.
113. Woo, D., et al., *Hypercholesterolemia, HMG-CoA reductase inhibitors, and risk of intracerebral hemorrhage: a case-control study*. Stroke, 2004. **35**(6): p. 1360-4.
114. Naval, N.S., et al., *Prior statin use reduces mortality in intracerebral hemorrhage*. Neurocrit Care, 2008. **8**(1): p. 6-12.
115. Leker, R.R., et al., *Prior use of statins improves outcome in patients with intracerebral hemorrhage: prospective data from the National Acute Stroke Israeli Surveys (NASIS)*. Stroke, 2009. **40**(7): p. 2581-4.
116. Gomis, M., et al., *Outcome of intracerebral haemorrhage patients pre-treated with statins*. Eur J Neurol, 2009. **17**(3): p. 443-8.
117. Biffi, A., et al., *Statin use and outcome after intracerebral hemorrhage: case-control study and meta-analysis*. Neurology, 2011. **76**(18): p. 1581-8.
118. Eichel, R., et al., *Prior use of statins and outcome in patients with intracerebral haemorrhage*. Eur J Neurol, 2009. **17**(1): p. 78-83.
119. Uyttenboogaart, M., et al., *Lipid profile, statin use, and outcome after intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke*. J Neurol, 2008. **255**(6): p. 875-80.
120. Meier, N., et al., *Prior statin use, intracranial hemorrhage, and outcome after intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke*. Stroke, 2009. **40**(5): p. 1729-37.
121. Miedema, I., et al., *Statin use and functional outcome after tissue plasminogen activator treatment in acute ischaemic stroke*. Cerebrovasc Dis, 2010. **29**(3): p. 263-7.
122. Georgiadis, A.L., et al., *Premorbid use of statins is associated with higher recanalization rates in patients with acute ischemic stroke undergoing endovascular treatment*. J Neuroimaging, 2009. **19**(1): p. 19-22.

123. Tseng, M.Y., et al., *Effects of acute pravastatin treatment on intensity of rescue therapy, length of inpatient stay, and 6-month outcome in patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Stroke, 2007. **38**(5): p. 1545-50.
124. Sironi, L., et al., *Treatment with statins after induction of focal ischemia in rats reduces the extent of brain damage*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003. **23**(2): p. 322-7.
125. Berger, C., et al., *Neuroprotection by pravastatin in acute ischemic stroke in rats*. Brain Res Rev, 2008. **58**(1): p. 48-56.
126. Lu, D., et al., *Atorvastatin reduction of intracranial hematoma volume in rats subjected to controlled cortical impact*. J Neurosurg, 2004. **101**(5): p. 822-5.
127. Shook, S.J., et al., *Statin use is independently associated with smaller infarct volume in nonlacunar MCA territory stroke*. J Neuroimaging, 2006. **16**(4): p. 341-6.
128. Sytkowski, P.A., W.B. Kannel, and R.B. D'Agostino, *Changes in risk factors and the decline in mortality from cardiovascular disease. The Framingham Heart Study*. N Engl J Med, 1990. **322**(23): p. 1635-41.
129. Hulley, S., et al., *HDL-cholesterol levels in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) by the MRFIT Research Group 1,2*. Lipids, 1979. **14**(1): p. 119-123.
130. Kureishi, Y., et al., *The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals*. Nat Med, 2000. **6**(9): p. 1004-10.
131. Spoelgen, R., et al., *Interaction of the cytosolic domains of sorLA/LR11 with the amyloid precursor protein (APP) and beta-secretase beta-site APP-cleaving enzyme*. J Neurosci, 2006. **26**(2): p. 418-28.
132. Yang, Z., et al., *HMG-CoA reductase inhibition improves endothelial cell function and inhibits smooth muscle cell proliferation in human saphenous veins*. J Am Coll Cardiol, 2000. **36**(5): p. 1691-7.
133. Huhle, G., et al., *Reduction of platelet activity markers in type II hypercholesterolemic patients by a HMG-CoA-reductase inhibitor*. Thromb Res, 1999. **95**(5): p. 229-34.
134. Inoue, I., et al., *Lipophilic HMG-CoA reductase inhibitor has an anti-inflammatory effect: reduction of mRNA levels for interleukin-1beta, interleukin-6, cyclooxygenase-2, and p22phox by regulation of peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) in primary endothelial cells*. Life Sci, 2000. **67**(8): p. 863-76.
135. Essig, M., et al., *3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors increase fibrinolytic activity in rat aortic endothelial cells. Role of geranylgeranylation and Rho proteins*. Circ Res, 1998. **83**(7): p. 683-90.
136. Grosser, N., et al., *Rosuvastatin upregulates the antioxidant defense protein heme oxygenase-1*. Biochem Biophys Res Commun, 2004. **325**(3): p. 871-6.
137. Hsu, M., et al., *Tissue-specific effects of statins on the expression of heme oxygenase-1 in vivo*. Biochem Biophys Res Commun, 2006. **343**(3): p. 738-44.
138. Rodriguez-Yanez, M., et al., *Statins and stroke*. Ther Adv Cardiovasc Dis, 2008. **2**(3): p. 157-66.
139. Grosser, N., et al., *The antioxidant defense protein heme oxygenase 1 is a novel target for statins in endothelial cells*. Free Radic Biol Med, 2004. **37**(12): p. 2064-71.
140. Lee, T.S., et al., *Simvastatin induces heme oxygenase-1: a novel mechanism of vessel protection*. Circulation, 2004. **110**(10): p. 1296-302.
141. Gueler, F., et al., *Statins attenuate ischemia-reperfusion injury by inducing heme oxygenase-1 in infiltrating macrophages*. Am J Pathol, 2007. **170**(4): p. 1192-9.
142. Loboda, A., et al., *Atorvastatin prevents hypoxia-induced inhibition of endothelial nitric oxide synthase expression but does not affect heme oxygenase-1 in human microvascular endothelial cells*. Atherosclerosis, 2006. **187**(1): p. 26-30.

143. Ali, F., et al., *Induction of the cytoprotective enzyme heme oxygenase-1 by statins is enhanced in vascular endothelium exposed to laminar shear stress and impaired by disturbed flow*. J Biol Chem, 2009. **284**(28): p. 18882-92.
144. Chen, K., K. Gunter, and M.D. Maines, *Neurons overexpressing heme oxygenase-1 resist oxidative stress-mediated cell death*. J Neurochem, 2000. **75**(1): p. 304-13.
145. Böhm, M., et al., *Positionspapier zur Statintherapie*. Clin Res Cardiol Suppl, 2007. **2**: p. 8-15.
146. Brott, T., et al., *Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale*. Stroke, 1989. **20**(7): p. 864-70.
147. Bruno, A., C. Saha, and L.S. Williams, *Using change in the National Institutes of Health Stroke Scale to measure treatment effect in acute stroke trials*. Stroke, 2006. **37**(3): p. 920-1.
148. Anand, N. and L.G. Stead, *Neuron-specific enolase as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review*. Cerebrovasc Dis, 2005. **20**(4): p. 213-9.
149. Bonita, R. and R. Beaglehole, *Recovery of motor function after stroke*. Stroke, 1988. **19**(12): p. 1497-500.
150. Hacke, W., et al., *Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS)*. Jama, 1995. **274**(13): p. 1017-25.
151. Hacke, W., et al., *Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators*. Lancet, 1998. **352**(9136): p. 1245-51.
152. Hacke, W., et al., *Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke*. N Engl J Med, 2008. **359**(13): p. 1317-29.
153. Johnston, K.C., et al., *Medical and neurological complications of ischemic stroke: experience from the RANTTAS trial. RANTTAS Investigators*. Stroke, 1998. **29**(2): p. 447-53.

8 Anhang

8.1 National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) (deutsche Version)

1a	Bewusstseinslage (Vigilanz)	(0) Wach, unmittelbar antwortend. (1) Benommen, aber durch geringe Stimulation zum Befolgen von Aufforderungen, Antworten oder Reaktionen zu bewegen. (2) Somnolent, bedarf wiederholter Stimulation um aufmerksam zu sein, oder ist soporös und bedarf starker oder schmerzhafter Stimulation zum Erzielen von Bewegungen. (3) Koma, antwortet nur mit motorischen oder vegetativen Reflexen oder reagiert gar nicht, ist schlaff und ohne Reflexe.
1b	Orientierung	Frage nach Monat und Alter (0) beide Fragen richtig beantwortet. (1) eine Frage richtig beantwortet. (2) keine Frage richtig beantwortet.
1c	Befolgung von Aufforderungen	Aufforderung die Augen und die nicht paretische Hand zu öffnen und zu schließen (0) beide Aufforderungen richtig befolgt. (1) eine Aufforderung richtig befolgt. (2) keine Aufforderung richtig befolgt.
2	Blickbewegungen (Okulomotorik)	(0) Normal. (1) Partielle Blickparese = wenn die Blickrichtung von einem oder beider Augen anormal ist, jedoch keine forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese besteht (e. g. Augenmuskelparese). <i>Auch bei unzureichender Kooperation 1 Punkt.</i> (2) Forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese, die durch Ausführen des okulozephalen Reflexes nicht überwunden werden kann.
3	Gesichtsfeld	(0) keine Einschränkung. (1) partielle Hemianopsie. (2) komplette Hemianopsie. (3) bilaterale Hemianopsie (Blindheit oder kortikale Blindheit).
4	Fazialisparese	(0) normal. (1) gering (abgeflachte Nasolabialfalte, Asymmetrie beim Lächeln). (2) partiell (vollständige oder fast vollständige Parese des unteren Gesichts). (3) vollständig auf einer oder beiden Seiten (fehlende Bewegungen oberer und unterer Teil des Gesichts).
5	Motorik Arme getrennt für links und rechts z. B. bei Tetraparese	(0) kein Absinken (der Arm wird über 10 Sekunden in der 90°/45° Position gehalten) (1) Absinken (der Arm wird zunächst bei 90°/45° gehalten, sinkt aber im Verlauf von 10 Sek. ab. (2) Anheben gegen Schwerkraft möglich (der Arm kann die 90°/45° Position nicht erreichen oder halten, sinkt auf die Liegefläche ab, kann aber gegen Schwerkraft angehoben werden) (3) Kein (aktives) Anheben gegen Schwerkraft, Arm fällt nach (passivem) Anheben sofort auf die Liegefläche. (4) Keine Bewegung. <i>Anmerkung: bei Amputation oder Gelenkversteifung. 0 Punkte; bei Plegie erhält Skala 7 0 Punkte.</i>
6	Motorik Beine getrennt für links und rechts z. B. bei Tetraparese	(0) Kein Absinken (das Bein bleibt über 5 Sekunden in der 30° Position). (1) Absinken (das Bein sinkt am Ende der 5 Sekundenperiode, berührt aber die Liegefläche nicht). (2) Aktive Bewegung gegen die Schwerkraft (das Bein sinkt binnen 5 Sek. auf die Liegefläche ab, kann aber gegen die Schwerkraft gehoben werden). (3) Kein (aktives) Anheben gegen die Schwerkraft, das Bein fällt nach passivem Anheben sofort auf die Liegefläche. (4) Keine Bewegung. <i>Anmerkung: bei Amputation oder Gelenkversteif. 0 Punkte; bei Plegie erhält Skala 7 0 Punkte.</i>
7	Extremitätenataxie	(0) fehlend. (1) in einer Extremität vorhanden. (2) in zwei Extremitäten vorhanden. <i>Anmerkung: wird bei Verständigungsschwierigkeiten oder Plegie als fehlend (0 Punkt.) gewertet. wird bei Angabe von Koma (s. Skala 1a) als fehlend (0 Punkte.) gewertet.</i>
8	Sensibilität	(0) Normal; kein Sensibilitätsverlust. (1) Leichter bis mittelschwerer Sensibilitätsverlust; Patient empfindet Nadelstiche auf der betroffenen Seite als stumpf, oder er nimmt diese nur als Berührung wahr. (2) Schwerer bis vollständiger Sensibilitätsverlust; Patient nimmt die Berührung von Gesicht, Arm und Bein nicht wahr.
9	Sprache	(0) normal; keine Aphasie. (1) Leichte bis mittelschwere Aphasie; deutliche Einschränkung der Wortflüssigkeit oder des Sprachverständnisses, keine relevante Einschränkung von Umfang oder Art des Ausdruckes. Die Einschränkung des Sprachvermögens und/oder des Sprachverständnisses macht die Unterhaltung schwierig bis unmöglich. (2) Schwere Aphasie; die Kommunikation findet über fragmentierte Ausdrucksformen statt. Der Untersucher muss das Gesagte in großem Umfang interpretieren, nachfragen oder erraten. Der Untersucher trägt im Wesentlichen die Kommunikation. (3) Stumm, globale Aphasie; Sprachproduktion oder Sprachverständnis nicht verwertbar (auch Koma).
10	Dysarthrie	(0) Normal. (1) Leicht bis mittelschwer; der Patient spricht zumindest einige Worte verwaschen und kann nur mit Schwierigkeiten verstanden werden. (2) Schwer, anarthrisch; verwaschene Sprache des Patienten unverständlich, beruht nicht auf einer Aphasie.
11	Neglekt	(0) Keine Anomalität. (1) Visuelle, taktile, auditive oder personenbezogene Unaufmerksamkeit oder Auslöschung bei Überprüfung von gleichzeitiger bilateraler Stimulation in einer der sensiblen Qualitäten. (2) Schwere halbseitige Unaufmerksamkeit. Kein Erkennen der eigenen Hand oder Orientierung nur zu einer Seite des Raumes.

nach: <http://www.neurologie-wittlich.de/seiten/doku/NIHSS.pdf#page=1&zoom=60,0,842>

8.2 Zerebrale Schnittbilder der Infarkt-Patienten



Abbildung 15: Patient 1

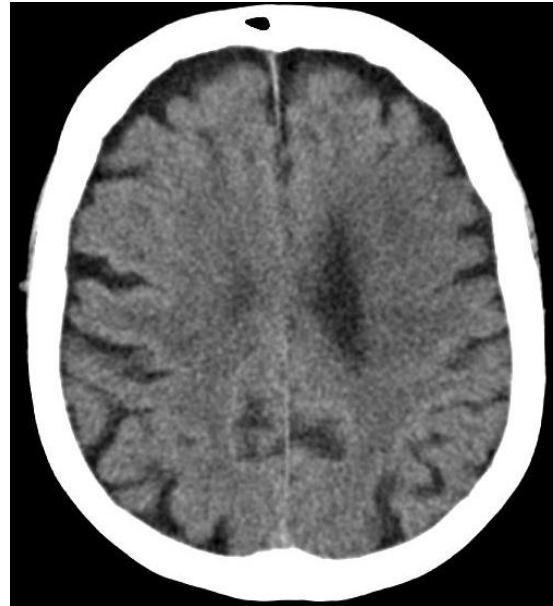


Abbildung 16: Patient 2



Abbildung 17: Patient 3

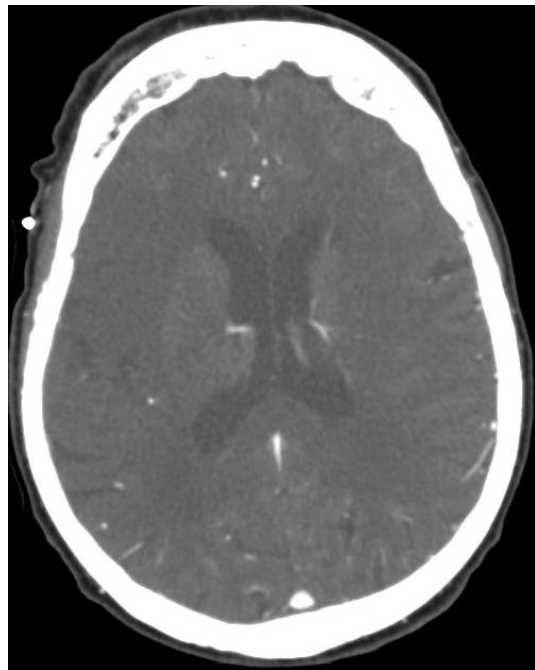


Abbildung 18: Patient 4



Abbildung 19: Patient 5



Abbildung 20: Patient 6



Abbildung 21: Patient 7



Abbildung 22: Patient 8

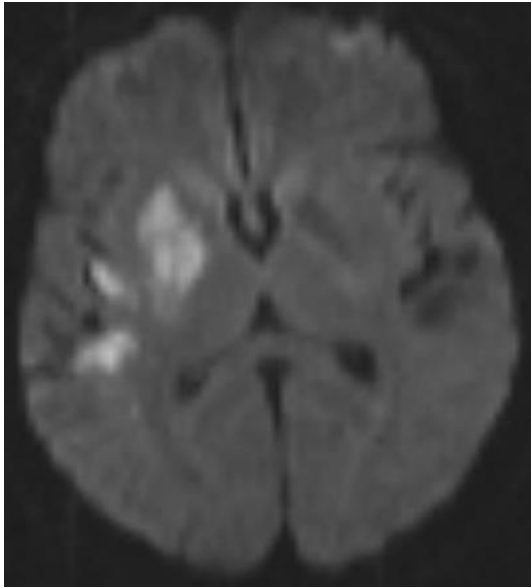


Abbildung 23: Patient 9

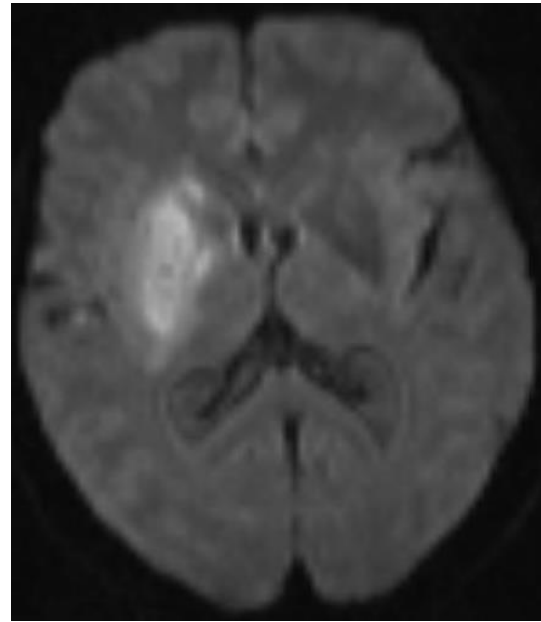


Abbildung 24: Patient 10



Abbildung 25: Patient 11

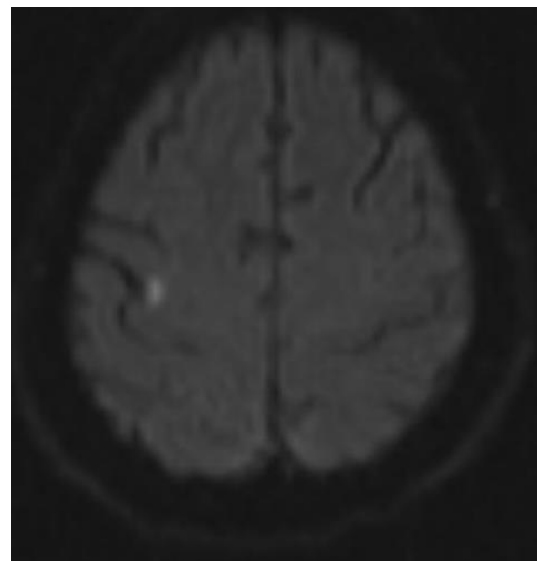


Abbildung 26: Patient 12



Abbildung 27: Patient 13

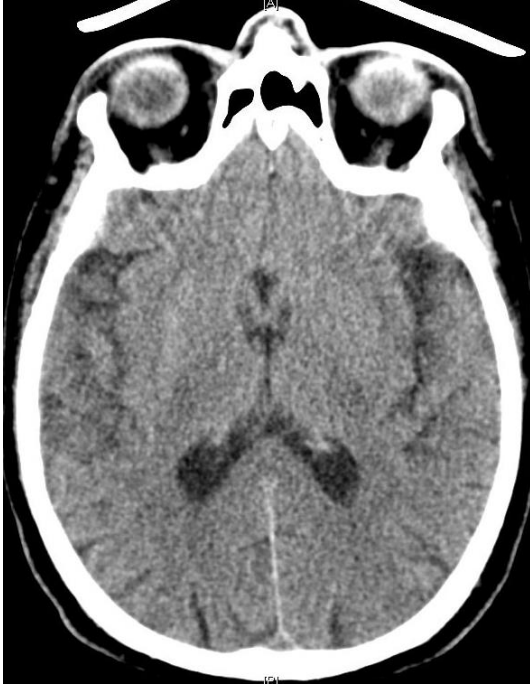


Abbildung 28: Patient 14



Abbildung 29: Patient 15



Abbildung 30: Patient 16



Abbildung 31: Patient 17



Abbildung 32: Patient 18



Abbildung 33: Patient 19

8.3 Zerebrale Schnittbilder der Blutungs-Patienten



Abbildung 34: Patient 20

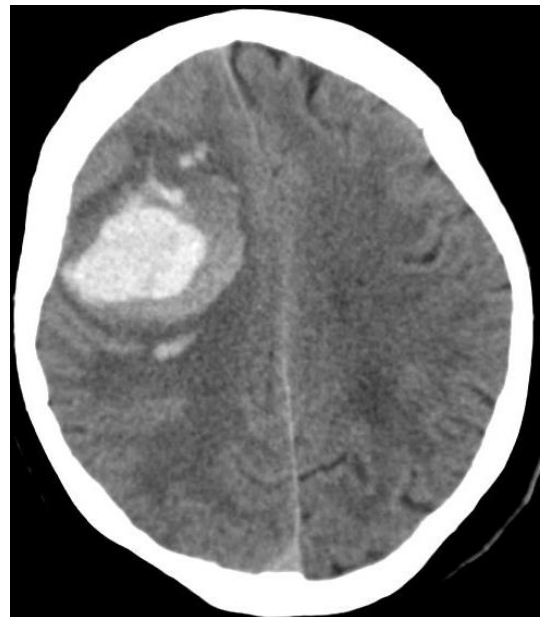


Abbildung 35: Patient 21

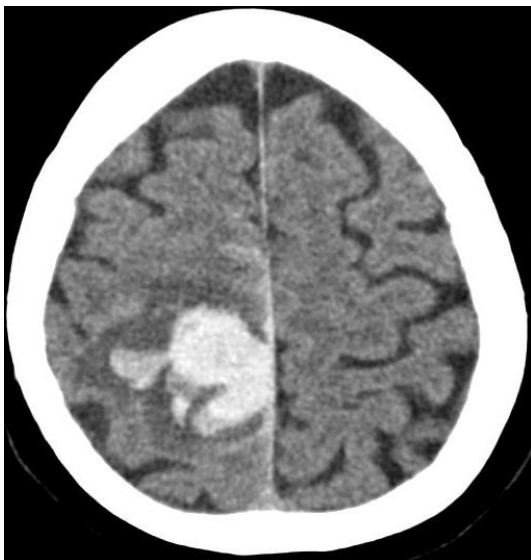


Abbildung 36: Patient 22



Abbildung 37: Patient 23



Abbildung 38: Patient 24



Abbildung 39: Patient 25

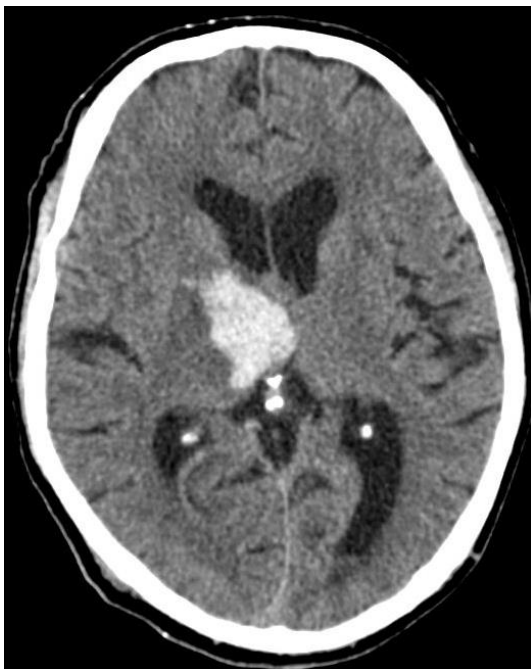


Abbildung 40: Patient 26



Abbildung 41: Patient 27



Abbildung 42: Patient 28



Abbildung 43: Patient 29

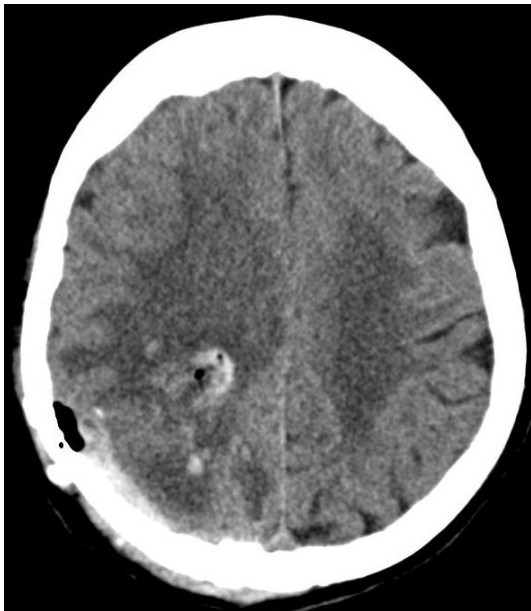


Abbildung 44: Patient 30 (postoperativ)



Abbildung 45: Patient 31



Abbildung 46: Patient 32



Abbildung 47: Patient 33



Abbildung 48: Patient 34



Abbildung 49: Patient 35

kein internes cCT vor Versterben
des Patienten vorliegend



Abbildung 50: Patient 36

Abbildung 51: Patient 37



Abbildung 52: Patient 38



Abbildung 53: Patient 39



Abbildung 54: Patient 40



Abbildung 55: Patient 41

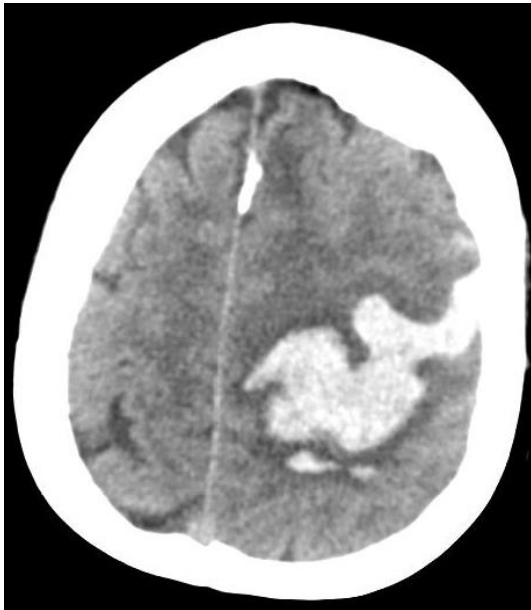


Abbildung 56: Patient 42

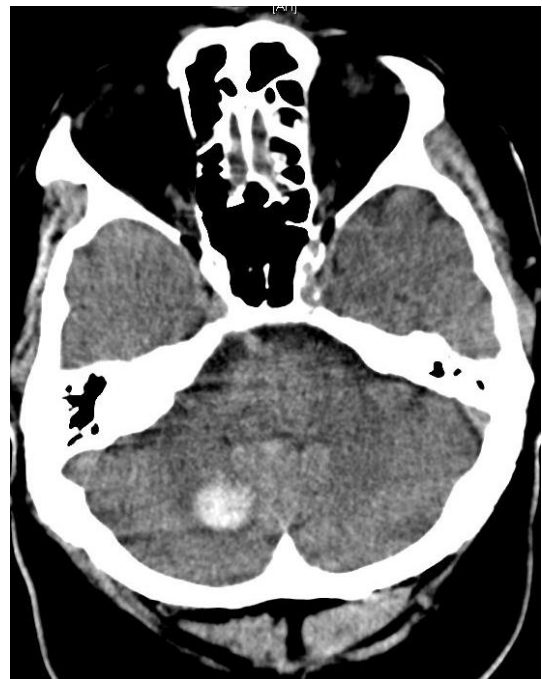


Abbildung 57: Patient 43



Abbildung 58: Patient 44



Abbildung 59: Patient 45



Abbildung 60: Patient 46

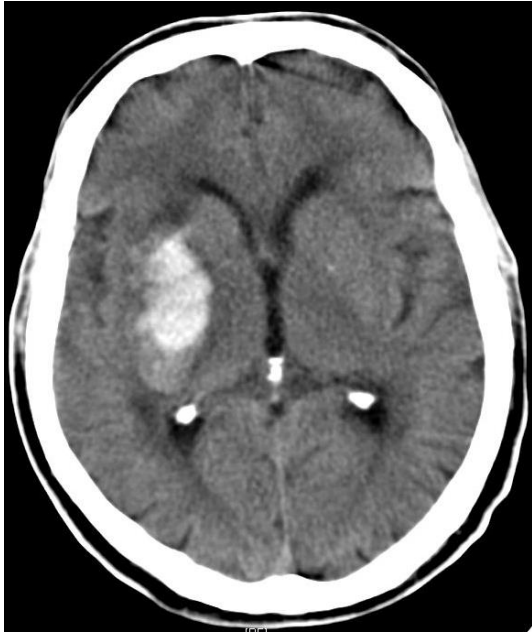


Abbildung: Patient 47



Abbildung 62: Patient 48



Abbildung: Patient 49



Abbildung 64: Patient 50

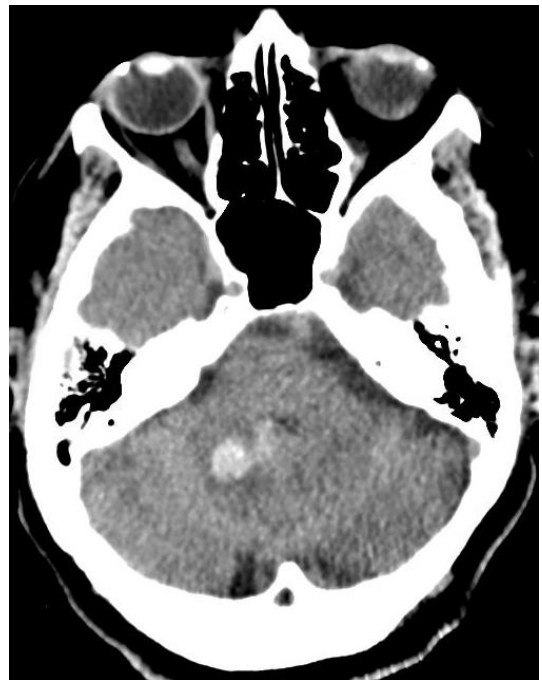


Abbildung 65: Patient 51



Abbildung 66: Patient 52



Abbildung 67: Patient 53

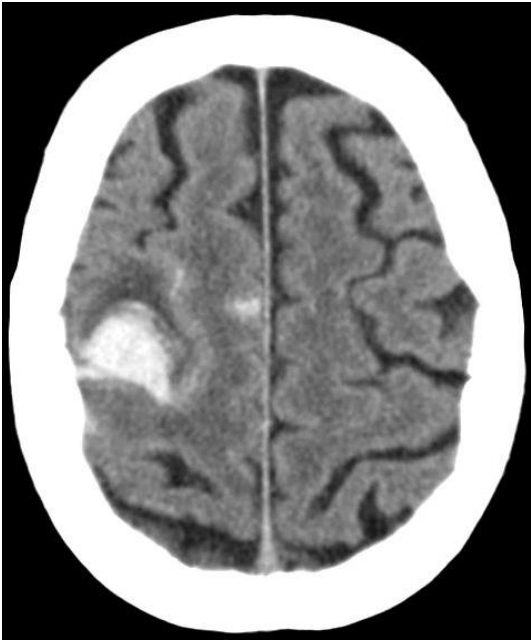


Abbildung 68: Patient 54

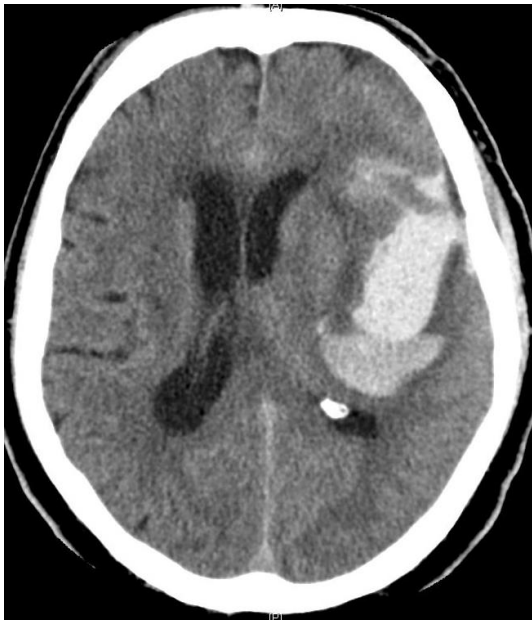


Abbildung 69: Patient 55

8.4 Tabelle 12: Den Berechnungen zugrunde liegende Daten (Auszug)

Patn.Nr.	Geschlecht	Alter	Diagnose	Lyse	Tod	VE	Statin	Statin alt	HO 1 d0 [ng/ml]	EW d0 [g/l]	HO1 d1 [ng/ml]	EW d1 [g/l]	HO1 d3 [ng/ml]	EW d3 [g/l]	NIHSS d0	NIHSS d1	NIHSS d3	Läsionsvolumen [ml]
1	männlich	50	Infarkt	ja			nein		14.66	68	11.87	63	13.81	57	9	4	4	
2	weiblich	76	Infarkt	nein			nein		50.2	74	49.8	64	45.71	69	12	9	9	34
3	männlich	89	Infarkt	ja			nein		15.54	49	17.02	45	13.5	50	24	28	27	28.9
4	weiblich	83	Infarkt	nein			nein		8.67	58	9.425	47	10.855	45	10	22	14	84.6
5	männlich	95	Infarkt	ja			nein		9.185	70	10.49	65	10.825	60	25	17	20	145.6
6	männlich	89	Infarkt	nein			nein		18.92	61	17.565	58	20.495	54	11	11	13	14.5
7	weiblich	81	Infarkt	nein			nein		12.4	66	15.18	66	22.43	59	18	20	40	109.9
8	männlich	68	Infarkt	ja			nein		11.89	61	11.93	54	11.67	54	16	7	7	35
9	weiblich	71	Infarkt	ja			nein		9.02	59	11.18	51	11.71	54	17	6	4	13.8
10	weiblich	57	Infarkt	ja			nein		12.42	47	20.66	40	22.86	49	15	6	2	25
11	weiblich	82	Infarkt	nein			ja		38.89	67	39.98	63	43.84	62	9	9	7	46.2
12	männlich	62	Infarkt	nein			ja		31.16	68	27.74	64	29.01	70	4	3	3	0.3
13	weiblich	74	Infarkt	nein			ja		41.26	66	40.51	68	36.13	79	3	3	3	9
14	männlich	72	Infarkt	ja			ja		9.185	60	9.835	57	10.405	61	7	0	1	57.4
15	weiblich	68	Infarkt	ja			nein		9.835	55	9.72	54	12.74	49	22	39	40	306
16	männlich	53	Infarkt	ja			nein		7.945	46	8.295	47	9.455	49	21	40	40	450
17	weiblich	67	Infarkt	nein			ja		21.495	68	23.175	66	24.97	62	13	10	8	26.3
18	männlich	80	Infarkt	nein			nein		25.155	83	24.785	58	24.9	54	22	40	40	317.8
19	weiblich	57	Infarkt	ja			nein		18.08	66	18.725	52	21.665	50	25	40	40	354.8
20	weiblich	85	Blutung			nein	nein	nein	17	74	14.4	62	16.56	56	7	7	6	0.84
21	weiblich	77	Blutung			ja	nein	nein	9.84	59	16.37	46	34.27	43	17	39	39	41.7
22	weiblich	69	Blutung			nein	nein	nein	20.82	69	19.18	62	23.78	69	6	6	6	22
23	weiblich	71	Blutung			ja	nein	nein	25.95	70	24.2	55	29.91	57	40	40	40	96.96
24	männlich	70	Blutung			ja	nein	nein	10.14	70	10.015	55	8.935	53	24	40	40	18.41
25	männlich	71	Blutung			nein	nein	nein	8.8	63	9.35	73	8.51	61	5	4	4	11.36
26	männlich	61	Blutung			ja	nein	nein	18.08	68	18.11	62	20.65	62	9	14	40	12.3
27	männlich	84	Blutung			ja	nein	nein	13.17	45	15.73	47	18.93	50	40	40	17	25.2

Patn.Nr.	Geschlecht	Alter	Diagnose	Lyse	Tod	VE	Statin	alt	HO 1 d0	EW d0	HO1 d1	EW d1	HO1 d3	EW d3	NIHSS d0	NIHSS d1	NIHSS d3	Läsions- volumen
28	männlich	50	Blutung			ja	nein	nein	18.14	67	19.8	60	16.93	58	8	8	40	88.3
29	weiblich	84	Blutung			ja	nein	nein	31.74	60	25.45	52	29.24	56	14	15	15	22.2
30	weiblich	70	Blutung			nein	nein	nein	32.98	60	32.04	55	30.22	57	10	40	40	
31	weiblich	71	Blutung			nein	nein	nein	9.335	68	10.065	65	11.078	65	18	15	13	17.2
32	männlich	49	Blutung		ja	ja	nein	nein	14	65	16.955	55			40	40		163.8
33	männlich	70	Blutung			ja	nein	nein	9.275	70	11.59	58	14.56	62	40	40	40	103.4
34	weiblich	63	Blutung			ja	nein	nein	26.45	65	27.555	51	27.21	52	40	40	40	83.9
35	männlich	57	Blutung			nein	nein	nein	22.29	76	21.75	64			4	6		81.7
36	männlich	53	Blutung		ja	ja	nein	nein	27.485	63	29.53	56			40	40		
37	männlich	79	Blutung			ja	nein	nein	18.92	67	21.535	50	21.02	47	15	40	40	97.2
38	männlich	78	Blutung		ja	ja	nein	nein	43.76	64		48			40	40		38.6
39	weiblich	81	Blutung			nein	nein	nein	18.775	64	18.775	58	19.86	52	8	9	7	11
40	weiblich	68	Blutung			ja	nein	nein	14.45	62	19.53	44	22.55	43	14	39	40	53.8
41	weiblich	52	Blutung			nein	nein	nein	9.805	66	9.275	59			1	2	2	21.2
42	weiblich	72	Blutung			ja	nein	nein	18.965	59	18.26	57		60	17	15	18	52.4
43	weiblich	68	Blutung			nein	nein	nein	7.098	78	8.62	63	10.52	59	4	8	10	2.07
44	weiblich	66	Blutung			nein	ja	ja	9.1	74	8	74	8	70	3	3	3	6.99
45	weiblich	70	Blutung			ja	ja	ja	32.74	62	37.73	59	28.81	61	2	40	40	85.93
46	weiblich	81	Blutung			nein	ja	nein	10.73	71	10.95	56	11.29	73	0	0	0	1.35
47	weiblich	69	Blutung			nein	ja	nein	32.13	73	32.47	50	37.25	46	22	40	40	16.5
48	weiblich	69	Blutung			ja	ja	nein	33.73	73	35.9	44	41.61	54	19	20	40	20.47
49	männlich	72	Blutung			ja	ja	nein	32.56	63	30.17	64	30.63	70	23	25	12	66.6
50	männlich	62	Blutung			ja	ja	ja	41.71	75	46.73	66	53.3	80	12	11	9	16.5
51	weiblich	85	Blutung			ja	ja	ja	9.865	60	11.235	54	11.615	49	3	10	6	2.91
52	männlich	76	Blutung			ja	ja	ja	8.265	60	9.215	63	10.18	62	40	40	40	85.37
53	männlich	79	Blutung			ja	ja	ja	13.025	64	14.655	54	16.45	53	9	10	11	30.6
54	männlich	71	Blutung			nein	ja	ja	14.605	54	22.535	57	27.755	53	12	13	12	13.5
55	männlich	73	Blutung			nein	ja	ja	23.295	75	24.07	58	21.62	48	40	40	40	86.2

VE: Ventrikelrhythmus, EW: Eiweiß

9 Thesen

1. Bei akutem Hirninfarkt und akuter intrazerebraler Blutung kommt es bis zum dritten Tag nach dem Auftreten zu einem signifikanten Anstieg der Hämoxigenase-1-Konzentration im Serum.
2. Die indikationsgerechte Gabe von 40 mg Simvastatin täglich bei Patienten mit Hypercholesterinämie hat keinen Einfluss auf die Höhe der Konzentration der Hämoxigenase-1 bei Hirnblutungspatienten.
3. Die vorherige Einnahme eines Statins geht bei Hirninfarktpatienten mit tendenziell höheren Konzentrationen der HO-1 einher.
4. Die vorherige Einnahme von HMG-CoA-Reduktasehemmern ist bei Hirninfarktpatienten mit einem geringeren NIHSS-Score (Maß für die Schwere des Schlaganfalles) assoziiert.
5. Weitere Einflussfaktoren auf die Höhe der NIHSS sind Ventrikeleinbruch und –drainage bei Blutungspatienten, die Thrombolysetherapie bei Infarktpatienten und die Höhe von Entzündungsparametern wie dem c-reaktiven Protein im gesamten Patientenkollektiv.
6. Für die Größe des Infarkts oder der Hirnblutung ließ sich kein signifikanter Einfluss auf die Konzentration der HO-1 nachweisen.
7. Die vorherige Einnahme eines Statins hat keinen Einfluss auf die Größe des Infarkts oder der Hirnblutung.
8. Bei zunehmender Größe des Infarkt- und des Hirnblutungsareals nimmt die klinische Schwere des Schlaganfalls gemessen an der NIHSS zu.
9. In Zusammenschau aller Daten scheint die Konzentration der HO-1 innerhalb der ersten drei Tage nach akutem Schlaganfall nicht als ein prognostischer Marker geeignet zu sein.

Lebenslauf

Persönliche Daten

geboren am: 11.06.1983

geboren in: Rathenow

Familienstand: ledig, 2 Kinder

Schulbildung

1994-2003 Gymnasium „Rudolf Hildebrand“, Stendal, Abschluss: Abitur (Note 1,0)

Hochschulausbildung

2003 – 2010 Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

September 2005 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note „gut“)

September 2006 – März 2007 Auslandssemester im Rahmen des Austauschprogramms

Erasmus an der Université Henri Poincaré Nancy, Frankreich

Frühjahr 2010 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note „gut“)

Praktisches Jahr

02/2009 – 06/2009 Neurologie (Universitätsklinikum Halle/Saale)

06/2009 – 09/2009 Chirurgie (Hôpital neuchâtelois de Pourtalès, Neuchâtel, Schweiz)

09/2009 – 01/2010 Innere Medizin (Paul-Gerhardt-Stift, Lutherstadt Wittenberg)

Berufserfahrung

12/2010 – 12/2011 Assistenzärztin in der Inneren Medizin am Paul-Gerhardt-Stift, Lutherstadt Wittenberg, Prof. Dr. med. P. Jehle

seit 01/2012 Assistenzärztin in der Neurologie am Universitätsklinikum Magdeburg, Prof. Dr. med. H.-J. Heinze

Hobbys und Interessen

Astronomie

Fremdsprachen und Reisen

Selbständigkeitserklärung und Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertation selbst und ohne die Hilfe Dritter verfasst habe und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe. Die aus fremden Quellen wissentlich direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder anderer Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich erkläre, dass ich keinerlei frühere Promotionsversuche unternommen habe und dass an keiner anderen Fakultät oder Universität ein Promotionsverfahren anhängig ist.

Magdeburg, den 25.06.2019

Juliane Wilcke

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. S. Zierz danke ich für die Ermöglichung der Promotion in der Klinik und Poliklinik für Neurologie. Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Dr. T. Müller für die Überlassung des Themas sowie für die Unterstützung während der Durchführung der Studie und insbesondere für die kritische Diskussion dieser Arbeit mit viel konstruktiver Kritik.

Ich danke allen Mitarbeitern des neurologischen Muskellabors für die geduldige Einarbeitung in die Laborarbeit sowie tatkräftige Unterstützung, insbesondere gilt dabei mein Dank Frau Karina Sandmann und Frau Dr. rer. nat. Manuela Knappe.

Weiterhin nicht vergessen möchte ich Dr. med. K. Stock, Chefarzt der Klinik für Radiologie und Neuroradiologie des Städtischen Klinikums Dessau, für die Unterstützung bei den radiologischen Berechnungen sowie Herrn apl. Prof. Dr. A. Wienke, Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik, für die hervorragende Beratung und Hilfe bei all meinen statistischen Fragestellungen.

Ferner danke ich meinen Eltern, ohne die ein sorgenloses Medizinstudium nicht möglich gewesen wäre. Besonderer Dank gilt auch Helge, der mich insbesondere in der abschließenden Phase tatkräftig und geduldig unterstützt hat.