

Aus der Klinik für Neurologie  
der Universität zu Lübeck  
Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Münte

# **Insulintherapie bei akutem Hirninfarkt (Intensive versus konventionelle Insulintherapie beim akuten ischämischen Hirninfarkt )**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck  
- Sektion Medizin-

vorgelegt von

Maximilian Eisler

Aus Göttingen

Lübeck 2014

1. **Berichterstatter: Prof. Dr. med. Günter Seidel**
- 
2. **Berichterstatter: Prof. Dr. med. Morten Schütt**

**Tag der mündlichen Prüfung: 23.4.2015**

**Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 23.4.2015**

**Promotionskommission der Sektion Medizin**

# Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis .....	5
Tabellenverzeichnis .....	6
Abkürzungsverzeichnis .....	7
1 Einleitung und Fragestellung .....	8
1.1 Schlaganfall: Definition, Ätiologie, Symptome .....	8
1.2 Hirninfarkt: Epidemiologie und sozio-ökonomische Faktoren .....	9
1.3 Hirninfarkt: Diagnostik und Therapie .....	10
1.4 Hirninfarkt und Blutglukose .....	12
1.5 Fragestellung der vorliegenden Arbeit.....	13
2 Methodik .....	15
2.1 Studiendesign .....	15
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien .....	15
2.2 Datenerhebung .....	16
2.2.1 Allgemeine Datenerhebung.....	16
2.2.2 Blutdruck und Herzfrequenz.....	17
2.2.3 Bildgebende Diagnostik .....	17
2.2.4 Klinische Bewertungssysteme.....	18
2.2.4.1 National Institutes of Health Stroke Scale.....	18
2.2.4.2 Modified Rankin Score .....	18
2.2.4.3 Barthel Index .....	18
2.3 Therapieschemata .....	19
2.3.1 Konventionelles Behandlungsschema der Hyper-/Hypoglykämie in der Frühphase eines ischämischen Hirninfarkts .....	19
2.3.1.1 Ziel .....	19
2.3.1.2 Behandlung einer Hyperglykämie .....	19
2.3.1.3 Behandlung einer Hypoglykämie .....	20
2.3.2 Intensiviertes Behandlungsschema der Hyper-/Hypoglykämie in der Frühphase eines ischämischen Hirninfarkts .....	21
2.3.2.1 Ziel des IBS.....	21
2.3.2.2 Behandlung einer Euglykämie .....	21
2.3.2.3 Behandlung der Hyperglykämie.....	21
2.3.2.4 Behandlung der Hypoglykämie.....	23
2.4 Statistische Berechnungen.....	24
2.5 Ethikkommission .....	25
3 Ergebnisse .....	26
3.1 Allgemein .....	26
3.1.1 Charakteristika der Patientengruppen .....	26
3.1.2 Laborparameter bei Aufnahme.....	26
3.1.3 Klinische Bewertungssysteme.....	27
3.2 Kumulative Dauer in Euglykämie.....	28

3.2.1	Dauer der Euglykämie nach 24 Stunden .....	28
3.2.2	Dauer der Euglykämie nach 72 Stunden .....	29
3.3	Dauer der Hypoglykämie nach 24, 48 und 72 Stunden .....	31
3.4	Kumulative Dauer der Hyperglykämie .....	31
3.4.1	Dauer der Hyperglykämie nach 24 Stunden .....	31
3.4.2	Dauer der Hyperglykämie nach 48 Stunden .....	31
3.4.3	Dauer der Hyperglykämie nach 72 Stunden .....	32
3.5	Anzahl der Messungen des Blutzucker-Spiegels.....	33
3.6	Infarktgröße nach 72 Stunden .....	34
3.7	Veränderungen der neurologischen Ausfälle und des Grades der Behinderung..	35
3.7.1	NIHSS Änderungen im Vergleich zum Ausgangsscore nach 24 und 72 Stunden .....	35
3.7.2	Änderungen des mRS nach 24 und 72 Stunden .....	37
3.7.3	Änderungen des BI nach 24 und 72 Stunden .....	39
4	Diskussion.....	42
4.1	Allgemeine Diskussion .....	42
4.2	Kumulative Dauer der Episoden in Euglykämie, Hyperglykämie und Hypoglykämie .....	42
4.3	Anzahl der Messungen der Blutglukose .....	43
4.4	Vergleich des Infarktolumens .....	44
4.5	Vergleich des neurologischen Befundes und des Behinderungsgrade .....	44
4.6	Themenrelevante Studien .....	45
4.7	Methodenkritische Anmerkungen .....	48
5	Fazit .....	50
6	Zusammenfassung.....	51
7	Literaturverzeichnis .....	53
8	ANHANG.....	58
9	Danksagung .....	68
10	Curriculum vitae .....	69
11	Abstract Nummer 629, Neurowoche 2014:.....	70

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm Studiendesign .....	16
Abbildung 2: Dauer der euglykämischen Phase in Minuten, ermittelt 24 Stunden nach Therapiebeginn, in der IBS- versus KBS-Gruppe. Der Box Plot zeigt Median, Interquartilbereich, Minimum und Maximum. ....	28
Abbildung 3: Dauer der euglykämischen Phase in Minuten, ermittelt 48 Stunden nach Therapiebeginn, in der IBS- versus KBS-Gruppe. Der Box Plot zeigt Median, Interquartilbereich, Minimum und Maximum .....	29
Abbildung 4: Dauer der euglykämischen Phase in Minuten, ermittelt 72 Stunden nach Therapiebeginn, in der IBS- versus KBS-Gruppe. Der Box Plot zeigt Median, Interquartilbereich, Minimum und Maximum. ....	30
Abbildung 5: Dauer der hyperglykämischen Phase in Minuten, ermittelt 24 Stunden nach Therapiebeginn, in der IBS- versus KBS-Gruppe. Der Box Plot zeigt Median, Interquartilbereich, Minimum und Maximum .....	31
Abbildung 6: Dauer der hyperglykämischen Phase in Minuten, ermittelt 48 Stunden nach Therapiebeginn, in der IBS- versus KBS-Gruppe. Der Box Plot zeigt Median, Interquartilbereich, Minimum und Maximum. ....	32
Abbildung 7: Dauer der hyperglykämischen Phase in Minuten, ermittelt 72 Stunden nach Therapiebeginn, in der IBS- versus KBS-Gruppe. Der Box Plot zeigt Median, Interquartilbereich, Minimum und Maximum. ....	33
Abbildung 8: Anzahl der Plasma-Glukosemessungen ermittelt 72 Stunden nach Therapiebeginn, in der IBS- versus KBS-Gruppe. Der Box Plot zeigt Median, Interquartilbereich, Minimum und Maximum. ....	34
Abbildung 9: Infarktvolumina in mm <sup>3</sup> in der IBS- versus KBS-Gruppe 72 Stunden nach Therapiebeginn. Der Box Plot zeigt Median, Interquartilbereich, Minimum und Maximum. ....	35
Abbildung 10: Differenz des NIHSS ermittelt 24 Stunden nach Therapiebeginn im Vergleich zum Ausgangswert, in der IBS- versus KBS-Gruppe. Der Box Plot zeigt Median, Interquartilbereich, Minimum und Maximum. ....	36
Abbildung 11: Differenz des NIHSS ermittelt 72 Stunden nach Therapiebeginn im Vergleich zum Ausgangswert, in der IBS- versus KBS-Gruppe. Der Box Plot zeigt Median, Interquartilbereich, Minimum und Maximum. ....	36
Abbildung 12: Differenz des mRS ermittelt 24 Stunden nach Therapiebeginn im Vergleich zum Ausgangswert, in der IBS- versus KBS-Gruppe. Der Box Plot zeigt Median, Interquartilbereich, Minimum und Maximum. ....	38
Abbildung 13: Differenz des mRS ermittelt 72 Stunden nach Therapiebeginn im Vergleich zum Ausgangswert, in der IBS- versus KBS-Gruppe. Der Box Plot zeigt Median, Interquartilbereich, Minimum und Maximum. ....	38
Abbildung 14: Differenz des BI ermittelt 24 Stunden nach Therapiebeginn im Vergleich zum Ausgangswert, in der IBS- versus KBS-Gruppe. Der Box Plot zeigt Median, Interquartilbereich, Minimum und Maximum. ....	40
Abbildung 15: Differenz des BI ermittelt 72 Stunden nach Therapiebeginn im Vergleich zum Ausgangswert, in der IBS- versus KBS-Gruppe. Der Box Plot zeigt Median, Interquartilbereich, Minimum und Maximum. ....	40

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Basisdaten .....	17
Tabelle 2:	Therapieschema .....	20
Tabelle 3:	Applizierung Normal-Insulin .....	22
Tabelle 4:	Applizierung mit Insulinperfusor .....	23
Tabelle 5:	Protokoll der Behandlung einer Hypoglykämie .....	24
Tabelle 6:	Anzahl, Geschlechtsverteilung und Altersverteilung in der IBS- versus KBS-Gruppe.....	26
Tabelle 7:	Blutglukose, Laktat, HBA1c in der IBS- versus KBS-Gruppe.....	27
Tabelle 8:	NIHSS, mRS, BI in der IBS- versus KBS-Gruppe.....	28
Tabelle 9:	Dauer der Euglykämie, IBS- versus KBS-Gruppe nach 24,48,72 Stunden	30
Tabelle 10:	Dauer der Hyperglykämie in der IBS- versus KBS- Gruppe nach 24, 48, 72 Stunden .....	33
Tabelle 11:	Anzahl der Plasma-Glukosemessungen in der IBS- versus KBS-Gruppe insgesamt nach 72 Stunden.....	34
Tabelle 12:	Infarktvolumen in der IBS-versus KBS- Gruppe .....	35
Tabelle 13:	Differenz des NIHSS in der IBS- versus KBS-Gruppe nach 24 und 72 Stunden .....	37
Tabelle 14:	Differenz des mRS in der IBS- versus KBS- Gruppe nach 24 und 72 Stunden .....	39

## **Abkürzungsverzeichnis**

aPTT – Thromboplastinzeit

BE - Broteinheit

BI – Barthel Index

BZ – Blutzucker

CCT – Craniale Computertomographie

CT – Computertomographie

EKG – Elektrokardiogramm

IBS – Intensiviertes Behandlungs Schema

IE – internationale Einheiten

INR – International Normalised Ratio

KBS – Konventionelles Behandlungs Schema

mRS – modified Rankin Score

MRT – Magnetresonanztomographie

NIBD – Nicht-invasiver-Blutdruck

NIHSS – National Institute of Health Stroke Scale

pAVK – Periphere Arterielle Verschlusskrankheit

TIA - Transitorische ischämische Attacke

TEE – Transösophageale Echokardiographie

TTE – Trans-Thorakale-Echographie

UKSH – Universitäts Klinikum Schleswig-Holstein

# 1 Einleitung und Fragestellung

## 1.1 Schlaganfall: Definition, Ätiologie, Symptome

Die WHO definiert den Schlaganfall als plötzliche Unterbrechung der Blutzufuhr zum Gehirn in Folge eines Verschlusses oder Zerreißen eines Blutgefäßes. Dadurch wird die Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen unterbrochen und das Gehirngewebe geschädigt.

80 Prozent der plötzlichen zerebralen Funktionsstörungen werden durch Gefäßverschlüsse verursacht (ischämischer Schlaganfall). Die weitaus häufigste Ursache für solche Gefäßverschlüsse ist die Arteriosklerose. Weiter kommen Dissektionen der intrakraniellen Arterien, gefäßnahe Entzündungen oder Embolien, sowohl kardiogen als auch aortal, in Frage. Thrombotische oder thromboembolische Verschlüsse einer zerebralen Arterie führen zu einer kritischen Reduktion des zerebralen Blutflusses im abhängigen Stromgebiet. Durch die Beeinträchtigung des Energiestoffwechsels führen komplexe Schadenskaskaden zum Gewebsuntergang. Die durch Glutamat vermittelte Exzitotoxizität, Peri-Infarkt Depolarisation, Inflammation und Apoptose stellen pathogenetisch die Hauptschadensmechanismen dar (Dirnagl et al., 1999).

Mit 15 Prozent wird der weitaus geringere Teil der Schlaganfälle durch intrazerebrale Blutungen ausgelöst (hämorrhagischer Schlaganfall).

Ein schwerer Schlaganfall kann unbehandelt zum Tode führen. Erfolg oder Misserfolg der Versorgung von Hirninfarktpatienten hängt ganz entscheidend vom Faktor Zeit ab („time is brain“). Die Erkenntnis, dass rasches Handeln und Therapieerfolg miteinander korrelieren, basiert auf der Entdeckung der „Penumbra“, einer Zone prinzipiell rettbar Gewebes um den Kerninfarktbereich, dessen Versorgung durch Kollateralen noch zum Teil gewährleistet ist, jedoch nicht über längere Zeit aufrecht erhalten werden kann. Hierbei ist ein Strukturstoffwechsel der Neurone noch erhalten bei ausgefallenem Funktionsstoffwechsel. Eine therapeutische Intervention sollte konsequenterweise schnell erfolgen, mit dem Ziel, irreversible Schäden möglichst zu vermeiden, die strukturelle Gewebs-Integrität und den Energiestoffwechsel dauerhaft wiederherzustellen bzw. zu stabilisieren. Mittlerweile herrscht Konsens darüber, dass ein individuelles therapeutisches „Zeitfenster“ existiert, anfänglich auf circa acht Stunden geschätzt (Frühphase/Akutphase), in dem die Hauptschadenskaskaden noch aufgehalten und pathologische Prozesse revertiert werden können (Pulsinelli, 1992).

Hohes Alter und das männliche Geschlecht werden als unbeeinflussbare Risikofaktoren für einen Hirninfarkt bezeichnet. Dem gegenüber stehen die beeinflussbaren Risikofaktoren (Diener, 2012):



- Arterieller Hypertonus
- Einnahme von Kontrazeptiva
- Zigarettenkonsum
- Migräne
- pAVK
- Diabetes mellitus
- chronischer Alkoholmissbrauch
- koronare Herzkrankheit
- Hyperlipidämie
- Thrombophilie
- Vorhofflimmern

Die klinische Ausfallsymptomatik ist abhängig vom betroffenen Hirnareal, mit folgenden klassischen Untersuchungsbefunden (in absteigender Häufigkeit):

Plötzliche auftretende Paresen, Hypästhesien, Dysarthrien, Aphasien, Ataxien und Okulomotorikstörungen (Nolte, 2009). Komplexe kognitive Defizite wie Wahrnehmungsstörungen, Gedächtnisstörungen und Störungen exekutiver Leistungen sind häufig festzustellen. Auch psychische Auffälligkeiten wie Antriebstörungen und Depressionen sind keine Seltenheit.

Ebenso kann der zeitliche Verlauf sehr variabel sein. Die Symptome können wenige Minuten bis zu 24 Stunden andauern (TIA) oder dauerhaft anhalten (vollendeter Schlaganfall). Das Risiko, einen manifesten Schlaganfall zu erleiden, ist in den ersten Tagen nach einer TIA besonders hoch. Ebenso sind in der Bildgebung, insbesondere im MRT mit diffusionsgewichteten Sequenzen, in einem Teil der TIAs bereits Infarkte zu erkennen (Daffertshofer et al., 2004). Insgesamt ist eine TIA daher ebenfalls als ein zerebrovaskulärer Notfall anzusehen, was eine weitgehend identische Diagnostik und Rezidivprävention erfordert (Diener, 2012).

## **1.2 Hirninfarkt: Epidemiologie und sozio-ökonomische Faktoren**

In der „westlichen Welt“ ist der Schlaganfall nach Herz-Kreislauf- und Krebserkrankungen mit über 65.000 Todesfällen die dritthäufigste Todesursache (Mankovsky und Ziegler, 2004), in Deutschland steht der Schlaganfall laut Statistischem Bundesamt 2010 an fünfter Stelle.

Die Inzidenz ischämischer Schlaganfälle in Deutschland liegt bei circa 200 Schlaganfällen pro 100.000 Einwohner und Jahr. Sie ist stark altersabhängig und steigt von 4 pro 100.000 bei den 25 bis 34 jährigen auf über 2000 pro 100.000 Einwohner bei den über 85

jährigen an. In Deutschland erleiden jährlich ca. 150.000 Menschen einen Schlaganfall (Kolominsky-Rabas et al., 2006). Die Prävalenz wird auf 700-800 pro 100.000 Einwohner geschätzt (Diener, 2012). Obwohl die Sterblichkeitsrate in den letzten zehn Jahren gesunken ist, versterben immer noch 14 Prozent der Männer und etwa 20 Prozent der Frauen in den ersten 30 Tagen nach einem Schlaganfall (Carandang et al., 2006).

Annähernd eine Million Menschen müssen in Deutschland mit den Folgen und damit verbundenen Einschränkungen leben (Luders und Schrader, 2009). Tatsächlich ist der Schlaganfall die häufigste Einzelursache für eine psychische oder physische Behinderung im hohen Lebensalter (Wolf et al., 1992). Der Zustand kompletter Pflegebedürftigkeit ist nicht selten. Zu 90 Prozent findet die Behandlung der Patienten im Krankenhaus statt. Etwa ein Viertel der Patienten ist nach der Entlassung aus dem Krankenhaus schwer und ein Sechstel schwerstpflegebedürftig (Bonita et al., 1984). Nur etwa 40 Prozent der Patienten mit einem Schlaganfall weisen nach einem Jahr keine weitreichenden Spätfolgen auf (Ward et al., 2005).

Der Schlaganfall und seine Folgen stellen auch unter ökonomischen Aspekt eine enorme Belastung dar. Schlaganfallpatienten repräsentieren in den westlichen Industrieländern die teuerste aller Krankheitsgruppen (Poeck, 1988). Vom Invalidierungsgrad abhängig betragen die Kosten der Schlaganfallfolgen zwischen 10.000 bis 150.000 Euro (Evers et al., 2004). Dabei ist alleine die akute Behandlung im Krankenhaus mit etwa 7.500 Euro pro Patient zu veranschlagen. Deutschland liegt damit etwas unter dem europäischen Durchschnitt (Epstein et al., 2008). Insgesamt wird der Anteil der Ausgaben der gesetzlichen Pflege- und Krankenversicherung für die Behandlungs- und Pflegekosten eines Schlaganfalls auf circa 3 Prozent geschätzt (Evers et al., 2004). Bis zum Jahre 2025 entspricht dies einem Gesamtbetrag von 57,1 Milliarden Euro (Kolominsky-Rabas et al., 2006). Durch diese hohe sozioökonomische Bedeutung wird die Notwendigkeit intensiver Forschung in diesem Bereich deutlich (Mears et al., 2006).

### **1.3 Hirninfarkt: Diagnostik und Therapie**

Der Schlaganfall ist immer als medizinischer Notfall anzusehen. Ein engmaschiges Behandlungs- und Versorgungsnetzwerk, als auch eine öffentliche Aufklärung sind erforderlich. Die Versorgung akuter Schlaganfallpatienten sollte dabei aus einer viergliedrigen Kette bestehen (Diener, 2012)

1. Unverzögliches Erkennen und Reagieren auf Schlaganfallsymptome,
2. Umgehende Alarmierung des Rettungsdienstes,
3. Schneller Transport mit Voranmeldung in eine für Schlaganfälle spezialisierte Einrichtung (Stroke Unit),

#### 4. Rasche zielgerichtete Diagnostik.

Das Konzept „time is brain“ sollte allen Beteiligten der Versorgungskette bekannt sein. In den ersten Stunden nach Beginn einer Ischämie ist folgender zeitlicher Ablauf angestrebt (Diener, 2012):

- Innerhalb von 10 Minuten: ärztliche Begutachtung,
- nach 25 Minuten: CCT mit Auswertung nach 20 Minuten,
- nach spätestens 60 Minuten: Behandlungsbeginn,
- nach spätestens 3 Stunden: Monitorüberwachung

Zur klinischen Diagnostik gehört eine ausführliche Anamnese sowie eine neurologische Untersuchung. Weitere unentbehrliche diagnostische Mittel sind cranielle Computer Tomographie, Ultraschall der hirnversorgenden Arterien, kardiale Diagnostik (EKG, TEE, TTE) und Laboruntersuchungen. Die Bildgebung ist ein elementarer Punkt in der Diagnostik. Mittels CCT sollte zwischen einem hämorrhagischen und ischämischen Schlaganfall unterschieden werden (Nolte et al., 2011). Aufgrund der zeitlichen Variabilität der Ausdehnung eines Hirninfarktes sind gegebenenfalls Kontroll-CCTs erforderlich. Als Ursachenfindung und Darstellung der arteriellen Versorgungssituation des Gehirns sollten neurosonologische Methoden so früh wie möglich zur Anwendung kommen. Die kardiale Diagnostik gehört zu den Routine-Untersuchungen in einer Notfallsituation und dient beim Hirninfarkt besonders der Detektierung möglicher Emboliequellen. Während der stationären Versorgung gehört die Untersuchung von Blutbild, aPTT, INR, Elektrolyten, Kreatinin und kardialen Enzymen zum Standard. Der Blutzucker sollte bereits vom Rettungsdienst gemessen und in der Klinik weiter regelmäßig kontrolliert werden. Zur genaueren Erfassung von Diffusion und Perfusion des Parenchyms (Mismatchdiagnostik zur Detektion des Penumbra-equivalents mit Darstellung des nekrotischen Gebietes (Infarkt) und des perfusionverzögerten Gewebes für einen Infarkt) kann ein MRT als fakultatives diagnostisches Mittel in Erwägung gezogen werden. Dennoch bleibt festzuhalten, dass auch nach ausführlicher Diagnostik noch immer 30-40 % der Schlaganfälle ungeklärt bleiben (Guercini et al., 2008).

Fünf Hauptbestandteile bestimmen die Therapie eines Patienten mit akutem Schlaganfall (Diener, 2012):

1. Eine Basistherapie, bestehend aus Monitoring und Behandlung vitaler Parameter wie Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Sauerstoffsättigung, Blutzucker und Elektrolyte.
2. Eine spezifische Therapie wie eine rekanalisierende Therapie. Als entscheidendes Verfahren im Rahmen eines ischämischen Insultes hat sich hier die Thrombolyse

weltweit etabliert und zu einer Besserung des Krankheitsverlaufes geführt (Hacke et al., 2004). Allerdings ist diese Therapie nur nach einer Risiko-Nutzen-Abwägung, neuerdings in einem engen Zeitrahmen von 4,5 Stunden sinnvoll. Durch Thrombektomie können Thromben in bestimmter Lokalisationen extrahiert werden (Lees et al., 2010).

3. Eine frühe Sekundärprophylaxe.
4. Die Behandlung von Komplikationen.
5. Die Durchführung einer frühen rehabilitativen Therapie.

#### **1.4 Hirninfarkt und Blutglukose**

Vor über 20 Jahren wurde zum ersten Mal ein Zusammenhang zwischen dem Blutzuckerspiegel in der Akutphase eines ischämischen Schlaganfalls mit dessen Verlauf beschrieben. Demnach korrelierte ein erhöhter Blutzuckerspiegel bei Aufnahme gemessen mit einem schlechteren Outcome (Helgason 1988).

Die erste große randomisiert kontrollierte Studie, welche sich mit der Frage einer intensivierten Behandlung der Hyperglykämie mit Insulin beschäftigte, wurde in Belgien im Jahr 2001 durchgeführt (Van den Berghe et al., 2001). Evaluiert wurden Patienten, denen nach chirurgischer Therapie bereits bei einem Blutzucker von 80-110 mg/dl oder erst ab einem Wert über 215 mg/dl Insulin appliziert wurde. Die Mortalität der behandelten Patienten versus der nicht behandelten Kontrollgruppe verminderte sich um 3,4%. Auf Grund der Datenlage wurde nachfolgend bei allen kritisch kranken Patienten, inklusive bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall, eine Normoglykämie angestrebt.

In den folgenden Jahren belegten mehrere Studien in der Akutphase des Hirninfarktes, dass eine Assoziation besteht zwischen erhöhter Blutglukose und einem schlechteren klinischen Outcome, gekoppelt mit einer erhöhten Mortalität (McCormick et al, 2008). Ribo et al. verwies auf eine niedrigere Rekanalisierungsrate bei verschlossener basaler Hirnarterie, wenn akut (aber nicht chronisch) eine erhöhte Blutglukose gemessen wurde (> 158 mg/dl bei Aufnahme). Gepaart war dieses Ergebnis mit einem erhöhten NIHSS und damit auch einem schlechteren funktionellen Outcome. Auch nach Anpassung von Alter und weiterer Risikofaktoren blieb als einziger unabhängiger antifibrinolytischer Faktor die Blutglukose übrig (Ribo et al., 2005).

Zu berücksichtigen ist weiterhin, dass die akute Hyperglykämie auch signifikant mit der Größe des Infarktolumens assoziiert ist. So konnte bei akutem Arteria-cerebri-media-Infarkt bei gleichzeitig erhöhter Blutglukose ein signifikant erhöhtes Volumen in MR-gewichteten Aufnahmen des Infarktareals nachgewiesen werden. Bei Patienten mit normaler Blutglukose war dies nicht der Fall (17,9% vs. 14,1%) (Ribo et al., 2005)

Die Bedeutung der Blutglukose zeigt sich nicht zuletzt darin, dass ein erhöhter Spiegel eine höhere Komplikationsrate bei der Thrombolysebehandlung, einen daraus resultierenden längeren Krankenhausaufenthalt und erhöhte Mortalität nach sich zieht . (Bruno et al., 2002).

Die zitierten Beobachtungsstudien lassen die Notwendigkeit einer strikten Blutglukoseeinstellung in der Akutphase des Hirninfarktes deutlich werden. Auch wenn Hirn- und Serumglukosekonzentration nicht notwendigerweise linear zusammenhängen müssen (Schlenk et al., 2008), besteht kein Zweifel an den positiven Effekten der Senkung der Blutglukose mit Insulin.

Dennoch ist das genaue Therapieschema nicht klar definiert und festgelegt.

Anhand der randomisierten prospektiven Therapiestudie GIST-UK unter Einschluss von 933 Patienten mit ischämischen Schlaganfall konnte keine eindeutiger Serumglukose-Grenzwert ermittelt werden , wenn Patienten mit einer Glukose-Kalium-Insulin Infusion zur Normalisierung des Blutzucker-Spiegels therapiert wurden (Gray et al., 2007). Höchstwahrscheinlich lässt sich jedoch der Krankheitsverlauf durch eine Absenkung auf einen Bereich knapp oberhalb der Normoglykämie positiv beeinflussen. Leuven et al. berichten diesbezüglich, dass bei Dreiviertel der Patienten eine Reduktion der Mortalität bereits im Zielbereich von 110 - 150 mg/dl Blutzucker zu erreichen ist. Ähnliches lässt sich aus der NICE-SUGAR-Studie ableiten. Einiges spricht dafür, dass ein Blutzucker-Spiegel unterhalb von etwa 155 mg/dl einen besseren Verlauf nach einem Infarkt erwarten lässt (Fuentes et al.,2009).

Die Leitlinienempfehlungen zur kritischen Blutzuckerobergrenze fallen dem zu Folge national und international unterschiedlich aus. In der aktuellen Leitlinie in Deutschland von 2012 sollte ein Blutzuckerspiegel > 200 mg/dl mit Insulin behandelt werden (Diener, 2012). In den europäischen Leitlinien hingegen wurde dagegen ein Cut-Off-Wert von 180 mg/dl festgelegt, ab dem eine Behandlung einsetzen solle. In den amerikanischen Empfehlungen wiederum wird ein Zielbereich zwischen 140 mg/dl und 180 mg/dl angegeben (Veltkamp et al., 2012).

## **1.5 Fragestellung der vorliegenden Arbeit**

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei Therapieschemata zur Behandlung einer Hyperglykämie nach akutem Hirninfarkt verglichen. Dazu wurde ein bereits etabliertes konventionelles Schema, der Stroke-Unit des UKSH, Campus Lübeck, einem neu entwickelten dynamischen und intensivierten Schema gegenübergestellt. Die Entwicklung des neuen dynamischen Schemas erfolgte in intensiver interdisziplinärer Zusammenarbeit mit den Endokrinologen der Universität zu Lübeck, insbesondere mit Herrn Prof. Dr.

Morten Schütt. Ziel war die Einstellung des Blutzuckers auf Werte zwischen 120 - 150 mg/dl in den ersten 72 Stunden nach akutem Hirninfarkt, mit Therapiestart innerhalb der ersten 6 Stunden nach Symptombeginn. Im Einzelnen galt es zu klären, wie sich beide Therapieschemata auswirken:

- 1) auf die Therapiesicherheit
    - a) auf die kumulative Dauer der Episoden in Euglykämie
    - b) auf die kumulative Dauer der Hypoglykämie
    - c) auf den personellen und finanziellen Aufwand, damit verbunden auf die Anzahl der benötigten Blutzucker-Messungen
  - 2) auf die Surrogatmarker Infarktgröße/Blutung, anhand der Auswertung der bildgebenden Verfahren, bezogen auf symptomatische Blutungen und Infarktgröße in den ersten 72 Stunden ( $\pm 6$  Stunden)
  - 3) auf das klinische Outcome: NIHSS-Index, Barthel Index und modified Rankin Score, jeweils im Vergleich zum Ausgangsscore nach 24 ( $\pm 2$ ) Stunden und 72 ( $\pm 6$ ) Stunden
- Zu evaluieren war in erster Linie, ob das intensivierete Therapieschema eine effektivere Methode ist, Hirninfarkt-Patienten in der Akutphase in eine Euglykämie zu bringen und auch dort zu halten, ohne eine schädliche Hypoglykämie auszulösen. Daneben musste sich das neue Schema in der Praxis des Stationsalltags behaupten.

## **2 Methodik**

### **2.1 Studiendesign**

Die vorgelegte Arbeit basiert auf einer retrospektiven anonymisierten Datenanalyse der Krankenakten von Patienten, die zwischen dem 15.01.2009 und dem 30.05.2010 stationär aufgenommen wurden. Alle Patienten wurden auf der Stroke Unit der neurologischen Klinik des UKSH Campus Lübeck mit einem Einzugsgebiet von ca. 500.000 Einwohnern behandelt.

Mit Hilfe einer digitalen Abfrage aus der Abteilungs-Datenbank wurden von sämtlichen in diesem Zeitraum aufgenommenen Patienten solche mit der Diagnose „Schlaganfall durch Verschluss eines Blutgefäßes im Gehirn“ selektioniert (Diagnoseschlüssel ICD 10: I 63). Zur Bewertung und Analyse der Patientendaten wurden sowohl Krankenakten aus dem Archiv der neurologischen Klinik des UKSH Campus Lübeck, als auch das klinische Informationssystem ORBIS herangezogen.

#### **2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

In die Studie wurden solche Patienten aufgenommen, die dem Diagnoseschlüssel ICD 10: I 63 zugeordnet waren und gleichzeitig folgende Einschlusskriterien erfüllten:

- Ein akuter supratentorieller Hirninfarkt mit einem NIHSS von 4-25 Punkten
- Beginn der Therapie mit einem Zeitfenster von 0-6 Stunden nach Symptombeginn
- Patientenalter zwischen 18 und 80 Jahren
- Blutzucker bei Aufnahme über 150 mg/dl.

Aus der Gruppe wurden nachfolgend Patienten mit folgenden Kriterien von der Studie ausgeschlossen:

- Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1
- Patienten mit einem Modified Rankin Score vor Infarkt >3 Punkte
- Patienten im Koma oder Sopor
- Patienten mit schwerer Komorbidität, wie beispielsweise Sepsis, akuter Myokardinfarkt, dekompensierter Herz- und/oder Niereninsuffizienz.

Nach den oben genannten Kriterien wurde folgendes Studiendesign entwickelt (als Flussdiagramm dargestellt) (Abbildung 1):

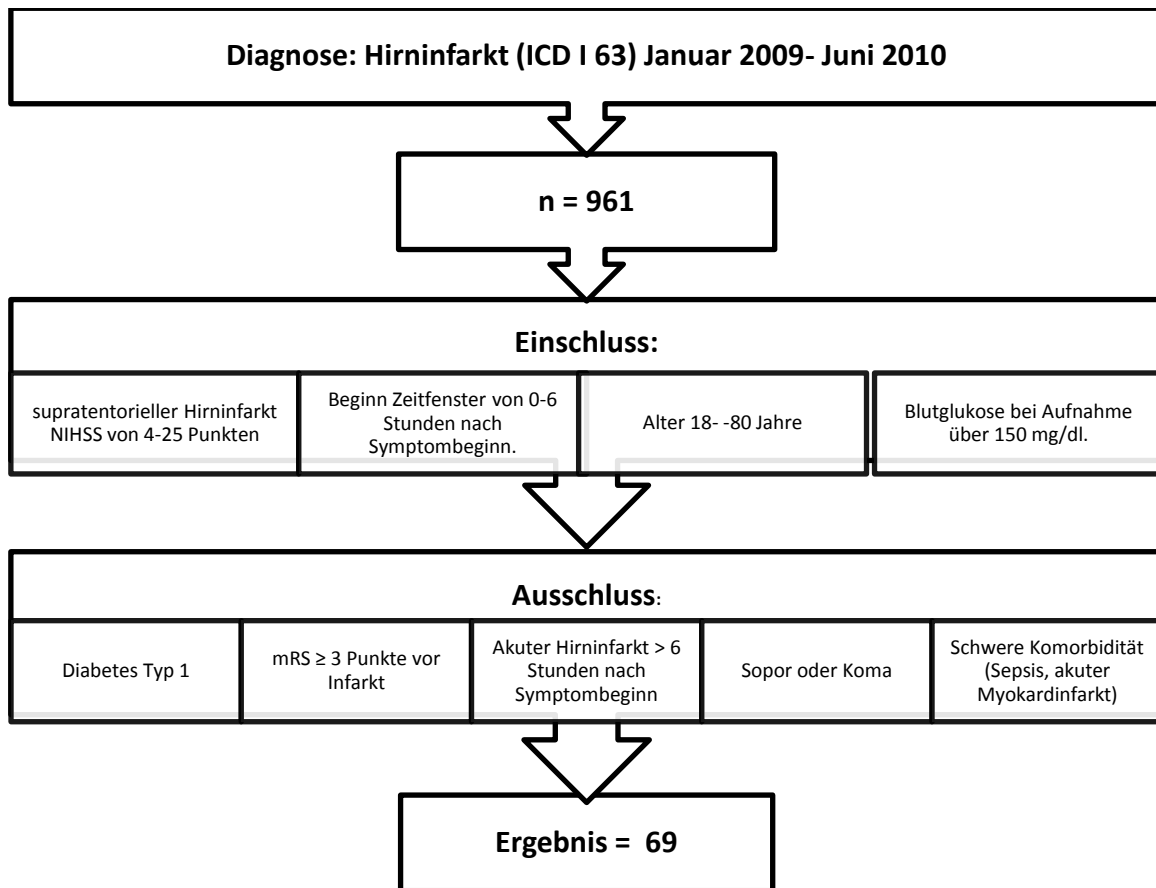


Abbildung 1: Flussdiagramm Studiendesign

## 2.2 Datenerhebung

### 2.2.1 Allgemeine Datenerhebung

Die während des stationären Aufenthalts auf der Stroke Unit angelegten und im Archiv abgelegten Patientenakten wurden im Rahmen der retrospektiven Studie nach Entlassung der Patienten aus der Universitätsklinik für die Analyse und Gruppenselektion herangezogen. Zur Vervollständigung der Patientendaten wurde auch auf das klinische Informationssystem ORBIS zurückgegriffen. Anschließend wurden die Patientendaten mit Hilfe eines Daten-Schlüssels anonymisiert. Die Daten wurden in eine spezielle dafür angefertigte „Case Report Form“ eingetragen. Zusätzlich zum Alter und Geschlecht, wurden folgende medizinische Parameter zu bestimmten Zeiten dokumentiert (siehe Tabelle 1)



Tabelle 1: Basisdaten

<b>Zeitpunkt (nach Symptombeginn)</b>	<b>Labor-Parameter</b>	<b>Apparative Diagnostik</b>		<b>Klinik</b>
Einschluss	HBA1c Glukose Laktat	CCT	Blutdruck-stündlich und Herzfrequenz kontinuierlich in den ersten 24h	NIHSS-, Barthel Index und modified Rankin Score
24h Stunden ( $\pm$ 2h)				NIHSS-, Barthel Index und modified Rankin Score
72 Stunden ( $\pm$ 6h)		CCT		NIHSS-, Barthel Index und modified Rankin Score
3 Monaten ( $\pm$ 14d)				Barthel Index und modified Rankin Score

### 2.2.2 Blutdruck und Herzfrequenz

Bei allen Patienten erfolgte eine stündliche Kontrolle von Blutdruck und Herzfrequenz. Durchgeführt wurde diese jeweils vom speziell ausgebildetem Pflegepersonal der Station mittels NIBD und einer EKG Ableitung nach Eindhoven am Routinemonitor. Für die Datenanalyse wurden Blutdruck und Herzfrequenz während der ersten 24 Stunden nach Aufnahme der Patienten registriert.

### 2.2.3 Bildgebende Diagnostik

Zur diagnostischen Auswertung wurden sowohl CT-, als auch MRT-Bilder verwendet. Die CT-Analyse erfolgte im Rahmen der Routinediagnostik. Unmittelbar nach Aufnahme des Patienten wurde dabei die erste CT-Untersuchung durchgeführt. Allerdings demarkiert sich ein frischer Hirninfarkt erst nach 12-24 Stunden (Masuhr, 2004), daher erfolgte in der Regel eine weitere Kontrolluntersuchung zur Darstellung der definitiven Infarktgröße bis 72 Stunden nach Aufnahme. Zur Bestimmung der Infarktvolumina wurde die Philips CT-Konsole des Instituts für Neuroradiologie, UK SH Campus Lübeck, nach Anleitung von Oberarzt Dr. med. Hittinger benutzt. Das 72 Stunden CT diente als Basis für die

Patientenbegutachtung. Lagen keine CT-gestützten Daten vor, wurde zur Begutachtung das jeweilige MRT herangezogen. Mit dem Software Programm „View Forum“ wurde die Infarktfläche auf jedem Schichtbild umfahren und gemessen, danach jeweils mit der Schichtdicke (zwischen 4 mm, 6 mm und 8 mm des 32-Zeilen CT) multipliziert und zum Infarktvolumen summiert. Selbiges Verfahren wurde bei der Auswertung der Infarktvolumina im MRT verwendet.

#### **2.2.4 Klinische Bewertungssysteme**

Zur klinischen Bewertung der Patienten wurden drei verschiedene Arten von Bewertungssystemen verwendet, welche jeweils bei Aufnahme, nach 24 Stunden und nach 72 Stunden angewendet wurden. Hierbei handelt es sich um die klinischen Bewertungssysteme NIHSS, modified Rankin Score und Barthel Index.

##### **2.2.4.1 National Institutes of Health Stroke Scale**

Der NIHSS dient der Bestimmung des neurologischen Zustandes von Patienten mit ischämischem Hirninfarkt. Er setzt sich aus 11 Items zusammen. Für jedes Item werden null bis maximal vier Punkte vergeben. Additiv können somit insgesamt null bis maximal 42 Punkte vergeben werden. Werte unter sieben Punkte sind mit einem niedrigen Krankheitsgrad und einer guten Erholung verbunden (Adams et al., 1999). Werte über 16 Punkte korrelieren mit einer schweren Behinderung bis hin zu einem letalen Verlauf.

##### **2.2.4.2 Modified Rankin Score**

Der mRS wurde anhand einer für Schlaganfallpatienten modifizierten Tabelle erhoben. Der mRS ist ein häufig angewandtes, in sieben Grade (0-6) unterteiltes Bewertungssystem und dient der Bestimmung der allgemeinen Behinderung, des sogenannten „handicap in terms of disability“. Die Fremdbeurteilungsskala des mRS erfasst dabei das ganze Spektrum der körperlichen Einschränkungen. Je höher der Wert, desto ausgeprägter die Behinderung. Wird dem Wert „Null“ der Zustand „keine Behinderung“ zugeordnet, so entspricht der Wert 5 dem Zustand „permanente Hilfe erforderlich“. Der Tod eines Patienten wird durch einen mRS von 6 ausgedrückt. Der mRS stellt eine sinnvolle Ergänzung zum Barthel Index dar (Kwon et al., 2004).

##### **2.2.4.3 Barthel Index**

Als international anerkanntes Messinstrument erfasst der BI die Selbstständigkeit der Patienten im Alltag oder dient zur Festlegung der Pflegebedürftigkeit. Berücksichtigt werden zehn Aspekte bezüglich der Fähigkeit, gewisse Alltagsfunktionen eigenständig durchzuführen. Für jeden Parameter werden entweder 0, 5, 10 oder 15 Punkte vergeben, wobei ein hoher Punktwert mit einem hohen Grad an Selbstständigkeit einhergeht. Die maximal erreichbare Punktzahl der BI-Bewertung beträgt 100 Punkte. In diesem Fall ist der Patient in der Lage, alleine zu essen, sich fortzubewegen und seine eigene

Körperpflege zu betreiben. Allerdings bedeutet dies nicht zwangsläufig eine völlige Selbstständigkeit oder fehlende Hilfsbedürftigkeit. Auch ist der BI nicht geeignet, die Hilfsbedürftigkeit zu quantifizieren. Grund dafür ist eine unterschiedliche Wichtung der einzelnen zu erfassenden Parameter. Während der Behandlung eines ischämischen Hirninfarkts ist ein BI-Summenwert von unter 60 Punkten als schlechtes Ergebnis zu interpretieren, ein Wert über 95 Punkten hingegen als ein gutes (Sulter et al., 1999).

## **2.3 Therapieschemata**

### **2.3.1 Konventionelles Behandlungsschema der Hyper-/Hypoglykämie in der Frühphase eines ischämischen Hirninfarkts**

Das konventionelle Behandlungsschema (KBS) von Glukosestoffwechselstörungen bei Schlaganfallpatienten wurde aus den Leitlinien des UKSH zur Behandlung eines akuten Schlaganfalls entnommen. Das KBS wurde entwickelt, um sowohl Phasen der Hyper- als auch der Hypoglykämie bei akuten Hirninfarktpatienten gegenzusteuern. Dies geschah durch die subcutane oder intravenöse Applikation von Normal-Insulin Rapid (Sanofi-Aventis, Berlin, Deutschland) bzw. durch die orale oder intravenöse Gabe von Glucose (siehe 2.5.1.2 + 2.5.1.3). Die Therapiestrategie richtete sich dabei nach dem bei Aufnahme ermittelten Blutzuckerspiegel. Die Messung des Blutzuckers erfolgte entweder mit dem Streifentest „Glucostrip“ (Böhringer, Mannheim, Deutschland) auf der Stroke Unit oder mittels Hexokinase-Verfahren im Zentrallabor des Universitätsklinikums. Verwendet wurde hierzu Vollblut oder Kapillarblut. Das KBS wurde anschließend vom Pflegepersonal der Station 39SU des UKSH durchgeführt.

#### **2.3.1.1 Ziel**

Angestrebt war die dauerhafte Einstellung des Blutzucker-Spiegels zwischen 100 mg/dl und 150 mg/dl

#### **2.3.1.2 Behandlung einer Hyperglykämie**

Im Falle einer Hyperglykämie (BZ > 150 mg/dl) wurde sowohl bei Aufnahme, als auch im weiteren Verlauf je nach BZ-Wert fraktioniert Normal-Insulin Rapid subkutan verabreicht. Das Therapieschema sah wie folgt aus:

Tabelle 2: Therapieschema

BZ [mg/dl]	Normal-Insulin Rapid s.
>300	8 - 12 IE
>250	8 IE
>200	4 – 6 IE
>150	2 – 4 IE

Nach der Gabe von Insulin erfolgten einstündige BZ-Kontrollen mit dem Zielwert von 140 mg/dl. Alternativ konnte bei schwer einzustellendem BZ ein Insulin-Perfusor zur kontinuierlichen Applikation genutzt werden. Nach initialer Bolusgabe von 4 IE Normal-Insulin Rapid wurde die Flussgeschwindigkeit auf 2-4 IE Insulin pro Stunde eingestellt. Auch hier fand eine Dosiskorrektur in Abhängigkeit der stündlichen BZ-Kontrollen statt. Um unkontrollierte Schwankungen des Kalium Wertes im Serum zu verhindern, erfolgte zusätzlich eine kontinuierliche Kontrolle des Kalium Wertes mit einer eventuellen Korrektur.

### 2.3.1.3 Behandlung einer Hypoglykämie

Im Falle einer Hypoglykämie (BZ < 50mg/dl) wurde im KBS zwischen einem wachen und einem im Bewusstsein gestörten Patienten unterschieden:

- War der Patient wach und in der Lage zu schlucken, wurden initial 1-2 Stück Traubenzucker oder 4-8 Stück Würfelzucker, dann zwei Scheiben Brot oral angeboten.
- Im Falle einer Bewusstseinstrübung, eines Komas oder eines durch die Hypoglykämie induzierten epileptischen Anfalls wurden 40 ml Glucose 40%ig über einen zentralen Zugang intravenös appliziert. Die Prozedur wurde bis zum Erwachen des Patienten wiederholt. Anschließend wurde unter engmaschigen BZ-Kontrollen Glucose 10%ig infundiert. Bestand beim Anlegen eines zentralen Venenkatheters die Gefahr eines zu großen zeitlichen Verzuges, erfolgte die Injektion einer 20%igen Glucoselösung über einen peripheren venösen Zugang. Konnte ein venöser Zugang nicht hergestellt werden, wurde bei Bewusstlosigkeit Glukagon 1 mg als Fertigspritze intramuskulär verabreicht.

### **2.3.2 Intensiviertes Behandlungsschema der Hyper-/Hypoglykämie in der Frühphase eines ischämischen Hirninfarkts**

Das intensivierte Behandlungsschema (IBS) von Glukosestoffwechselstörungen bei Schlaganfallpatienten wurde aus der aktuellen Literatur zur Behandlung eines akuten Schlaganfalls entnommen (Krinsley, 2004). Die Entwicklung erfolgte in intensiver interdisziplinärer Zusammenarbeit mit den Endokrinologen der Universität zu Lübeck, insbesondere mit Herrn Prof. Dr. Morten Schütt. Das IBS wurde von dem Pflegepersonal der Station 39SU des UKSH am Campus Lübeck durchgeführt. Im Gegensatz zum KBS erfolgte beim IBS ein detaillierteres und höher frequentiertes Monitoring sowie eine differenziertere Abstufung des zu applizierenden Insulins bzw. Glukose. Die Messung des Blutzuckers erfolgte entweder mit dem Streifentest „Glucostrip“ (Böhringer, Mannheim, Deutschland) auf der Stroke Unit oder mittels Hexokinase-Verfahren im Zentrallabor des Universitätsklinikums. Verwendet wurde hierzu Vollblut oder Kapillarblut. Das IBS wurde anschließend vom Pflegepersonal der Station 39SU des UKSH durchgeführt.

#### **2.3.2.1 Ziel des IBS**

Angestrebt war die Einstellung des Blutzucker-Spiegels auf Werte zwischen 120 - 150 mg/dl sowie Vermeidung eines hypoglykämischen Zustandes in den ersten 72 Stunden nach Hirninfarkt.

#### **2.3.2.2 Behandlung einer Euglykämie**

Im Falle einer unter Insulintherapie schnell eintretenden Euglykämie oder eines zuerst entgleiten Plasma-Glukose-Spiegels war die Anzahl der BZ-Untersuchungen abhängig von der Ernährungsform:

1. Bei Nahrungskarenz wurde der BZ 4 mal täglich gemessen (6:00,12:00,18:00 und 24:00 Uhr).
2. Bei oraler Ernährung wurde der BZ jeweils 30 Minuten vor der Mahlzeit und drei Stunden danach gemessen.
3. Bei Sondenkost oder kompletter parenteraler Ernährung wurde der BZ 4 mal täglich ermittelt (6:00,12:00,18:00 und 24:00 Uhr).

Wurde anschließend nüchtern an 2 aufeinanderfolgenden Tagen ein Blutzucker unter 150 mg/dl unter der gleichen Kostform gemessen, so reduzierte sich die Kontroll-Untersuchung auf zwei Zeitpunkte (6:00 und 18:00 Uhr).

#### **2.3.2.3 Behandlung der Hyperglykämie**

Bei einer Hyperglykämie (BZ > 150 mg/dl) wurde zwischen einer subkutanen Insulininjektion und einer intravenösen Insulininjektion mittels Perfusor unterschieden.

Bei subkutaner Insulininjektion richtete sich der Abstand der BZ-Messungen nach der Ernährungsform:

1. Bei Nahrungskarenz oder Sondenernährung per nasogastraler Sonde erfolgte eine BZ-Messung alle 2 Stunden
2. bei oraler Ernährung alle 3 Stunden

Nach folgenden Abstufungen wurde Normal-Insulin appliziert:

Tabelle 3: Applizierung Normal-Insulin

BZ[mg/dl]	Normal-Insulin Dosis (s.c.)
< 150	Kein Insulin
150-174	2 IE
175-199	3 IE
200-249	4 IE
250-299	6 IE
> 300	8 IE

Im Falle von 2 aufeinanderfolgenden BZ-Messungen mit einem Wert von über 200 mg/dl wurde die Applikationsform von subkutanem Insulin auf einen intravenösen Perfusor umgestellt.

Wurde bei Patienten mit einem höheren Insulinbedarf mit dem oben vorgestellten Therapieschema keine Korrektur der BZ-Werte in Richtung auf den Zielbereich erreicht, erhöhte sich die Dosierung bis zum Erreichen des Zielwertes in 1 IE-Schritten. War auch so keine ausreichende Korrektur zu erzielen, wurde ein Diabetes Konsil angemeldet.

Bei Patienten mit oraler Kohlenhydrat-Aufnahme musste der ernährungsbedingte Anstieg des Blutzuckers berücksichtigt werden. Um diesem Effekt gegenzusteuern, wurde Insulin vor den Mahlzeiten verabreicht. Dazu wurden morgens 4 IE, mittags 2 IE und abends 3 IE Insulin subkutan appliziert. Wenn mit dieser Startdosis keine adäquate BZ-Einstellung erreicht werden konnte, wurde die Insulindosis bis zum Erreichen des Zielwertes in 1 IE Schritten erhöht. Im Falle keiner ausreichenden Korrektur wurde auch hier ein Diabetes Konsil angemeldet.

Bei Behandlung der Patienten mittels intravenösem Insulinperfusor wurde die Frequenz der BZ-Messungen auf eine einstündliche Kontrolle verkürzt und nach folgendem Schemata angepasst:

Tabelle 4: Applizierung mit Insulinperfusor

BZ [mg/dl]	Normal-Insulin Dosis (i.v. als Perfusor)
< 150	Infusions-Stop
150-174	1 IE / Stunde
175-199	2 IE / Stunde
200-249	3 IE / Stunde
250-299	4 IE / Stunde
300-399	6 IE / Stunde
>400	8 IE / Stunde

In Phasen ohne Kohlehydratzufuhr per Sondenkost oder oral und bei laufendem Insulinperfusor erfolgte eine kontinuierliche Gabe einer 10%igen Glukoselösung mit einer Flussgeschwindigkeit von 50 ml pro Stunde zur Vermeidung plötzlich auftretender hypoglykämischer Phasen.

Zusätzlich zur Insulintherapie erfolgte mindestens einmal am Tag eine Kontrolle der Kaliumkonzentration im Blutserum mit eventueller Korrektur.

#### **2.3.2.4 Behandlung der Hypoglykämie**

Bei einer Hypoglykämie (BZ < 100 mg/dl) änderte sich das Monitoring. Es wurde über einen Zeitraum von 2 Stunden alle 30 Minuten eine BZ-Messung vorgenommen. Die Behandlung einer Hypoglykämie erfolgte entweder mittels Glukoselösung intravenös oder einer oralen Kohlenhydratzufuhr, das genaue Protokoll lautete wie folgt:

Tabelle 5: Protokoll der Behandlung einer Hypoglykämie

BZ [mg/dl]	Maßnahmen
80-99	i.v. Bolus 10 ml 20% Glucose oder 1 BE per os
60-79	i.v. Bolus 20 ml 20% Glucose, anschließend Infusion 10% Glucoselösung 50 ml/h oder 3 BE per os
40-59	i.v. Bolus 40 ml 20% Glucose, anschließend Infusion 10% Glucoselösung 100 ml/h
< 40	i.v. Bolus 50 ml 20% Glucose, anschließend Infusion 10% Glucoselösung 150 ml/h alternativ Applikation von 1 Ampulle Glucagon s.c. oder i.v.

Die Glukoseinfusionslösung erfolgt fortlaufend bis zwei aufeinanderfolgende Messungen einen BZ > 100 mg/dl zeigten.

## 2.4 Statistische Berechnungen

Die erhobenen Daten wurden anonymisiert, codiert und anschließend mit dem Statistikprogramm SPSS Version 20 ausgewertet. Eine deskriptive Auswertung beschreibt das Patientenkollektiv. Im Ergebnisstil wurden Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten beschrieben. Für die Fragestellungen wurden die Dauer der Episoden von Eu- und Hypoglykämie der jeweiligen Patientengruppen in den verschiedenen Behandlungsschemata verglichen.

Zur Berechnung der kumulativen Dauer eines Patienten in Eu- oder Hypoglykämie wurde die Gesamtfläche unter der Blutzucker-Zeit-Kurve („Area Under The Curve“, AUC) bestimmt. Die Berechnung erfolgte mit der Trapezregel, bei der aus jeweils zwei Messzeitpunkten  $t_i$  und  $t_{i+1}$  mit den dazugehörigen Konzentrationen  $C_i$  und  $C_{i+1}$  die Fläche der einzelnen Trapeze bestimmt wird. In der Folge wurden die Flächeninhalte der einzelnen Trapeze addiert, um so die Gesamtfläche unter der Kurve zu erhalten. Für die Berechnung der AUC gilt:

$$AUC_{0-t_n} \approx \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{n-1} (t_{i+1} - t_i)(C_i + C_{i+1})$$

Folgende statistische Größen wurden berechnet:



Mittelwert, Median, die Spannweite mit Unter- und Obergrenze, der jeweilige Standardfehler und der Interquartilsabstand.

Zur Darstellung der Verteilung von Werten auf mehrere Gruppen wurden Box Plots erstellt.

Die Verteilungen der Werte in den jeweiligen Gruppen wurden als unverbundene Stichproben miteinander verglichen. Da eine Normalverteilung der Daten nicht angenommen werden konnte, die Fallzahlen der einzelnen Stichproben unterschiedlich und nie größer als 35 Patienten waren, wurde als Test der Rangsummentest nach Mann-Whitney (U-Test) angewandt. Aufgrund der geringen Fallzahlen und der verschiedenen Fragestellungen wurden die Ergebnisse explorativ interpretiert, d.h. ein signifikantes Ergebnis zeigt einen Hinweis auf Unterschied, aber keinen statistischen Beweis auf. Dementsprechend wurde das Signifikanzniveau nicht adjustiert bezüglich der Vielzahl der Tests.

Als Nullhypothese wurde formuliert, dass sich die beiden Vergleichsgruppen (KBS versus IBS) nicht voneinander unterscheiden.

## **2.5 Ethikkommission**

Die Ethikkommission der Universität zu Lübeck wurde mit einer „Anzeige einer retrospektiven anonymisierten Datenanalyse zweier Behandlungsschemata der Hyperglykämie in der Frühphase nach Hirninfarkt“ am 9 Juli 2012 informiert. Das Vorhaben wurde am 20. Juli 2012 zur Kenntnis genommen und genehmigt. Eine weitere Behandlung in einem normalen Annahmeverfahren wurde somit nicht mehr für notwendig erachtet. Das dazu gehörige Aktenzeichen lautet 12-122A.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Allgemein

#### 3.1.1 Charakteristika der Patientengruppen

Insgesamt wurden im zu prüfenden Zeitraum vom 15.01.2009 – 30.05.2010, 3075 Patienten in die Klinik für Neurologie im UKSH Campus Lübeck aufgenommen, 961 davon mit der Diagnose „Schlaganfall durch Verschluss eines Blutgefäßes im Gehirn“ (Diagnoseschlüssel ICD 10: I 63). Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien (s. Abschnitt 2.2.1) wurden 69 Patienten für die retrospektive Studie selektiert. Zwei Patientenkollektive wurden dabei gegenüber gestellt: 34 Patienten wurden mit dem KBS 35, Patienten mit dem IBS der Hyperglykämie in der Frühphase des Hirninfarkts behandelt. Die KBS-Gruppe schloss 11 Frauen (32,4 %) und 23 Männer (67,7 %) im Alter von 39-80 Jahren ein. Das mittlere Alter betrug 69,2 Jahre. Die IBS-Gruppe beinhaltete 17 Frauen (48,6 %) und 18 Männern (51,4 %) im Alter von 50-80 Jahren (Mittelwert: 72,1 Jahre). Zwischen den beiden Gruppen bestanden im Hinblick auf die Basisdaten keine statistischen Unterschiede. (Tabelle 6)

Tabelle 6: Anzahl, Geschlechtsverteilung und Altersverteilung in der IBS- versus KBS-Gruppe

		KBS	IBS	p-Werte
Anzahl (n)		34	35	0,891
Geschlecht	weiblich	11	17	0,763
	Männlich	23	18	0,657
Alter (Lebensjahr)	Mittelwert	69,2	72,1	0,886
	Minimum	39	50	
	Maximum	80	80	
	Median	72	73	

#### 3.1.2 Laborparameter bei Aufnahme

In Tabelle 7 sind die für den Glucosestoffwechsel relevanten Laborparameter bei Aufnahme dargestellt. Von den Patienten, welche mit dem KBS behandelt wurden, betrug der mittlere Blutglukose-Spiegel 202,0 mg/dl, der mittlere Laktatwert 2,2 mmol/l, der mittlere HBA1c 7,6 %. In der IBS-Gruppe betrug der mittlere Blutglukose-Spiegel 197,7 mg/dl, der mittlere Laktatwert 1,6 mmol/l, der mittlere HBA1c 7,7 %. Zwischen den beiden Gruppen bestanden bezüglich der ermittelten Laborparameter keine statistischen Unterschiede.

Tabelle 7: Blutglukose, Laktat, HBA1c in der IBS- versus KBS-Gruppe

		KBS	IBS	p-Werte
Aufnahme Blutglukose (mg/dl)	Mittelwert	202,0	197,7	0,761
	Minimum	150,0	150,0	
	Maximum	378,0	486,0	
	Median	176,5	180,0	
Aufnahme Laktat (mmol/l)	Mittelwert	2,1	1,6	0,646
	Minimum	1,0	1,0	
	Maximum	5,0	3,0	
	Median	2,0	1,5	
Aufnahme HBA1c (%)	Mittelwert	7,6	7,7	0,892
	Minimum	5,0	6,0	
	Maximum	11,0	13,0	
	Median	7,5	7,5	

### 3.1.3 Klinische Bewertungssysteme

Tabelle 8 verdeutlicht die statistischen Werte der klinischen Bewertungssysteme bei Aufnahme. Von den Patienten, welche mit dem KBS behandelt wurden, betrug der Median beim NIHSS 7,0 (moderater Schlaganfall), beim mRS 4,0 (höhergradige Beeinträchtigung, benötigt Hilfe bei der Körperpflege, kann nicht ohne Hilfe gehen), beim BI 10,0. Im Vergleich dazu betrug in der IBS-Gruppe der Median beim NIHSS 10,0, beim mRS 4,0, beim BI 10,0. Zwischen den beiden Patientengruppen ergaben sich bezüglich der Bewertungssysteme keine statistischen Unterschiede.

Tabelle 8: NIHSS, mRS, BI in der IBS- versus KBS-Gruppe

		KBS	IBS	p-Wert
Aufnahme NIHSS	Mittelwert	9,2	10,1	0,782
	Minimum	1,0	1,0	
	Maximum	20,0	20,0	
	Median	7,0	10,0	
Aufnahme modified Rankin Score	Mittelwert	4,2	4,0	0,873
	Minimum	3,0	3,0	
	Maximum	5,0	5,0	
	Median	4,0	4,0	
Aufnahme Barthel Index	Mittelwert	21,8	17,1	0,854
	Minimum	0,0	0,0	
	Maximum	100,0	95,0	
	Median	10,0	10,0	

## 3.2 Kumulative Dauer in Euglykämie

### 3.2.1 Dauer der Euglykämie nach 24 Stunden

Abbildung 2 demonstriert die zeitliche Dauer der Euglykämie (Startzeitpunkt: 24 Stunden), in Abhängigkeit vom Therapieregime (IBS versus KBS). Insgesamt erreichten nach 24 Stunden 24 KBS-Patienten sowie 21 IBS-Patienten die Euglykämie.

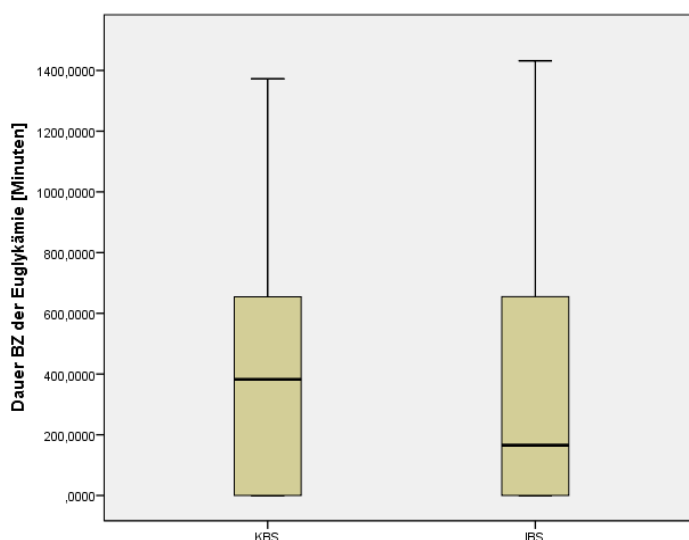


Abbildung 2: Dauer der euglykämischen Phase in Minuten, ermittelt 24 Stunden nach Therapiebeginn, in der IBS- versus KBS-Gruppe. Der Box Plot zeigt Median, Interquartilbereich, Minimum und Maximum.

Die mittlere Dauer der euglykämischen Phase, 24 Stunden nach Therapiebeginn, betrug in der KBS-Gruppe 387,8 +/- 61,8 Minuten (Minimum: 0,0; Maximum: 1372,5; Median: 382,5 Minuten), in der IBS-Gruppe 389,0 +/- 82,5 Minuten (Minimum: 0,0; Maximum:

1431,7; Median: 165,4; Minuten). Die Differenzen waren nicht signifikant (siehe Tabelle 9).

### Dauer der Euglykämie nach 48 Stunden

Abbildung 3 demonstriert die zeitliche Dauer der Patienten in Euglykämie (Startzeitpunkt: 48 Stunden), in Abhängigkeit vom Therapieregime (IBS versus KBS). Insgesamt erreichten nach 48 Stunden 30 Patienten unter KBS, 31 Patienten unter IBS die Euglykämie.

Die mittlere Dauer der euglykämischen Phase, 48 Stunden nach Therapiebeginn, betrug in der KBS-Gruppe 854,80 +/- 123,93 Minuten (Minimum: 0,00; Maximum: 2426,67; Median: 652,79 Minuten), in der IBS-Gruppe 950,60 +/- 148,97 Minuten (Minimum: 0,00; Maximum: 2871,72; Median: 544,41; Minuten). Die Differenzen waren nicht signifikant (siehe Tabelle 9).

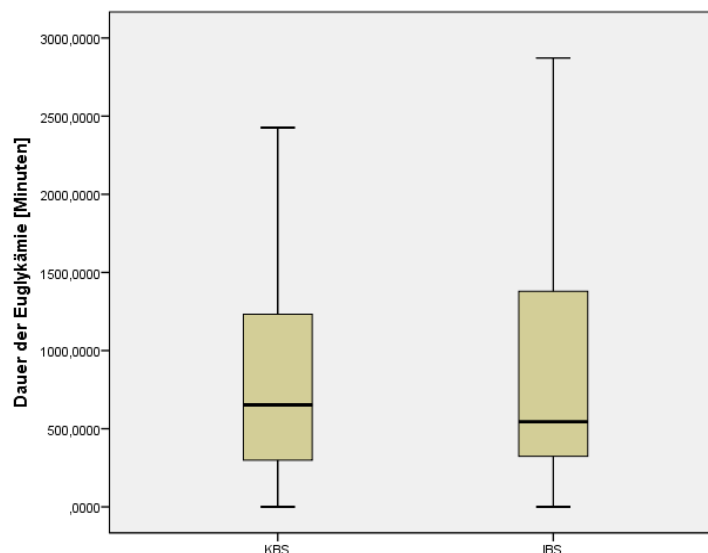


Abbildung 3: Dauer der euglykämischen Phase in Minuten, ermittelt 48 Stunden nach Therapiebeginn, in der IBS- versus KBS-Gruppe. Der Box Plot zeigt Median, Interquartilbereich, Minimum und Maximum

### 3.2.2 Dauer der Euglykämie nach 72 Stunden

Abbildung 4 demonstriert die zeitliche Dauer in Euglykämie (Startzeitpunkt: 72 Stunden), in Abhängigkeit vom Therapieregime (IBS versus KBS). Insgesamt erreichten nach 72 Stunden 32 Patienten die Euglykämie, wenn sie mittels KBS, 33 Patienten, wenn sie mittels IBS therapiert wurden.

Die mittlere Dauer der euglykämischen Phase, 72 Stunden nach Therapiebeginn, betrug in der KBS-Gruppe 1307,85 +/- 182,87 Minuten (Minimum: 0,00; Maximum: 5345,84; Median: 1005,46 Minuten), in der IBS-Gruppe 1474,43 +/- 214,17 Minuten (Minimum:

0,00; Maximum: 4251,72; Median: 1060,58 Minuten). Die Differenzen waren nicht signifikant (siehe Tabelle 9).

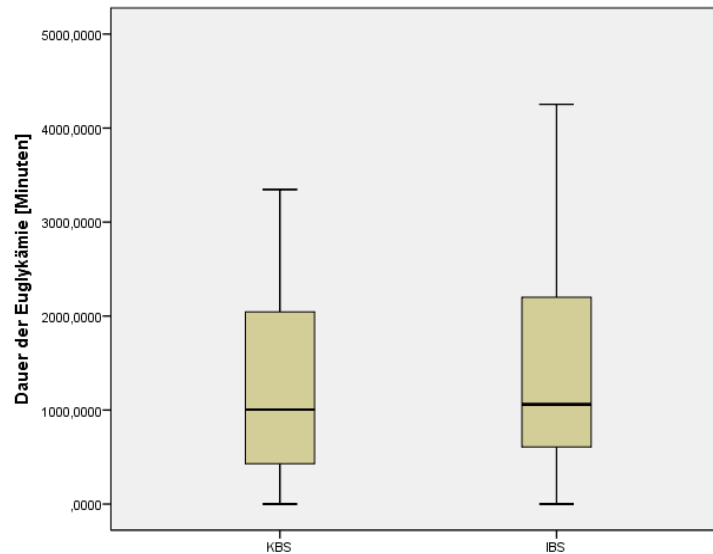


Abbildung 4: Dauer der euglykämischen Phase in Minuten, ermittelt 72 Stunden nach Therapiebeginn, in der IBS- versus KBS-Gruppe. Der Box Plot zeigt Median, Interquartilbereich, Minimum und Maximum.

Tabelle 9: Dauer der Euglykämie, IBS- versus KBS-Gruppe nach 24,48,72 Stunden

		KBS	IBS	p-Wert
Euglyk. 24 Stunden	Mittelwert	387,8	389,0	0,548
	Minimum	0,0	0,0	
	Maximum	1372,5	1431,7	
	Median	382,5	165,4	
Euglyk. 48 Stunden	Mittelwert	854,8	950,6	0,764
	Minimum	0,0	0,0	
	Maximum	2426,7	2871,7	
	Median	652,8	5444	
Euglyk. 72 Stunden	Mittelwert	1307,9	1474,4	0,623
	Minimum	0,0	0,0	
	Maximum	3345,8	4251,7	
	Median	1005,5	1060,6	

### 3.3 Dauer der Hypoglykämie nach 24, 48 und 72 Stunden

Neben der euglykämischen Phase wurde analog die Dauer der Hypoglykämie erfasst (Blutzucker < 60mg/dl). 24 Stunden nach Therapiestart befand sich von den konventionell behandelten Patienten (KBS-Gruppe) keiner, von den intensiviert behandelten Patienten (IBS-Gruppe) nur einer in einer hypoglykämischen Phase. Nach 48 Stunden durchlief jeweils ein Patient aus der IBS- und der KBS-Gruppe eine hypoglykämische Phase. Die Auswertung nach 72 Stunden ergab keinen Unterschied zur Datenlage nach 48 Stunden. Gruppendifferenzen konnten, bedingt durch die kleine Fallzahl, statistisch nicht erfasst und bewertet werden.

### 3.4 Kumulative Dauer der Hyperglykämie

#### 3.4.1 Dauer der Hyperglykämie nach 24 Stunden

Abbildung 5 vergleicht Patienten in Hyperglykämie (Startzeitpunkt: 24 Stunden) in Abhängigkeit vom Therapieregime (IBS versus KBS). Insgesamt trat bei 32 Patienten der KBS-Gruppe sowie bei 33 Patienten der IBS-Gruppe nach 24 Stunden eine Hyperglykämie ein.

Die mittlere Dauer der hyperglykämischen Phase, 24 Stunden nach Therapiebeginn, betrug in der KBS-Gruppe 800,0 +/- 85,9 Minuten (Minimum: 0,00; Maximum: 1440,0; Median: 809,1 Minuten), in der IBS-Gruppe 921,7 +/- 85,7 Minuten (Minimum: 0,00; Maximum: 1440,0; Median: 1081,7; Minuten). Die Differenzen waren nicht signifikant (siehe Tabelle 10).

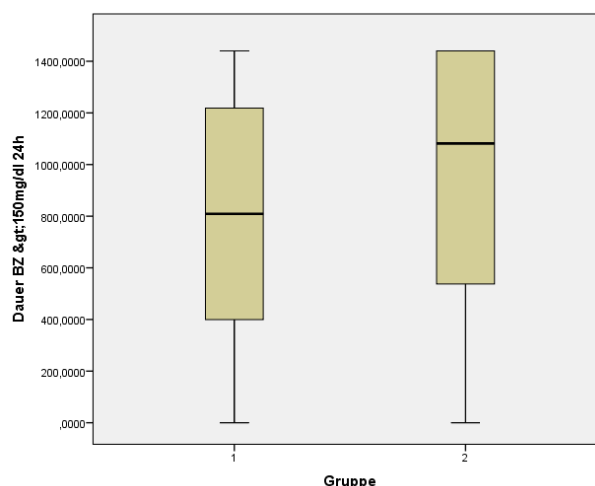


Abbildung 5: Dauer der hyperglykämischen Phase in Minuten, ermittelt 24 Stunden nach Therapiebeginn, in der IBS- versus KBS-Gruppe. Der Box Plot zeigt Median, Interquartilbereich, Minimum und Maximum

#### 3.4.2 Dauer der Hyperglykämie nach 48 Stunden

Abbildung 6 verdeutlicht die zeitliche Dauer der Patienten in Hyperglykämie (Startzeitpunkt: 48 Stunden) in Abhängigkeit vom Therapieregime (IBS versus KBS).

Insgesamt erreichten nach 48 Stunden 33 KBS-Patienten und 34 IBS-Patienten die Hyperglykämie.

Die mittlere Dauer der hyperglykämischen Phase, 48 Stunden nach Therapiebeginn, betrug in der KBS-Gruppe 1413,1 +/- 168,9 Minuten (Minimum: 0,00; Maximum: 2880,0; Median: 1367,2 Minuten), in der IBS-Gruppe 1633,5 +/- 165,9 Minuten (Minimum: 0,00; Maximum: 2880,0; Median: 1962,3; Minuten). Die Differenzen waren nicht signifikant (siehe Tabelle 10).

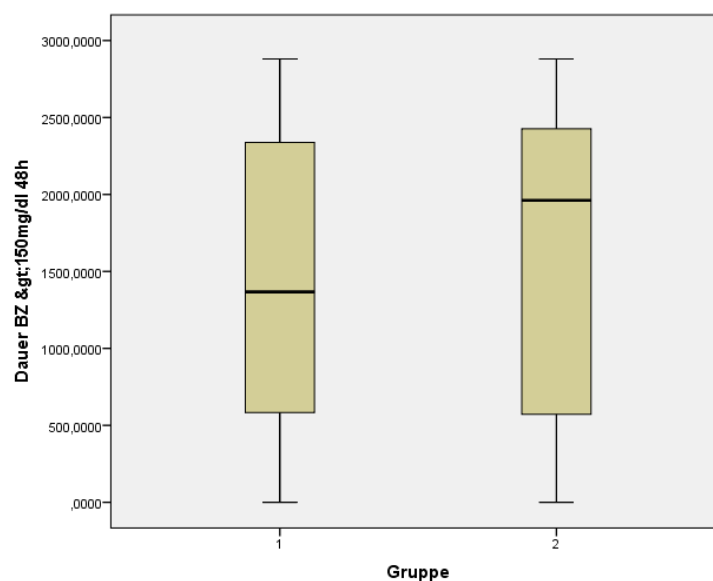


Abbildung 6: Dauer der hyperglykämischen Phase in Minuten, ermittelt 48 Stunden nach Therapiebeginn, in der IBS- versus KBS-Gruppe. Der Box Plot zeigt Median, Interquartilbereich, Minimum und Maximum.

### 3.4.3 Dauer der Hyperglykämie nach 72 Stunden

Abbildung 7 demonstriert die zeitliche Dauer der Patienten in Hyperglykämie (Startzeitpunkt: 72 Stunden) in Abhängigkeit vom Therapieregime (IBS versus KBS). Bei 33 Patienten wurde nach 72 Stunden Hyperglykämie nachgewiesen, wenn sie unter KBS-Bedingungen behandelt wurden. In der IBS-Gruppe waren es 34 Patienten.

Die mittlere Dauer der hyperglykämischen Phase, 72 Stunden nach Therapiebeginn, betrug in der KBS-Gruppe 1978,8 +/- 246,5 Minuten (Minimum: 0,00; Maximum: 4260,0; Median: 1811,6 Minuten), in der IBS-Gruppe 2334,6 +/- 239,1 Minuten (Minimum: 0,00; Maximum: 4260,0; Median: 2794,4; Minuten). Die Differenzen waren nicht signifikant (siehe Tabelle 10).



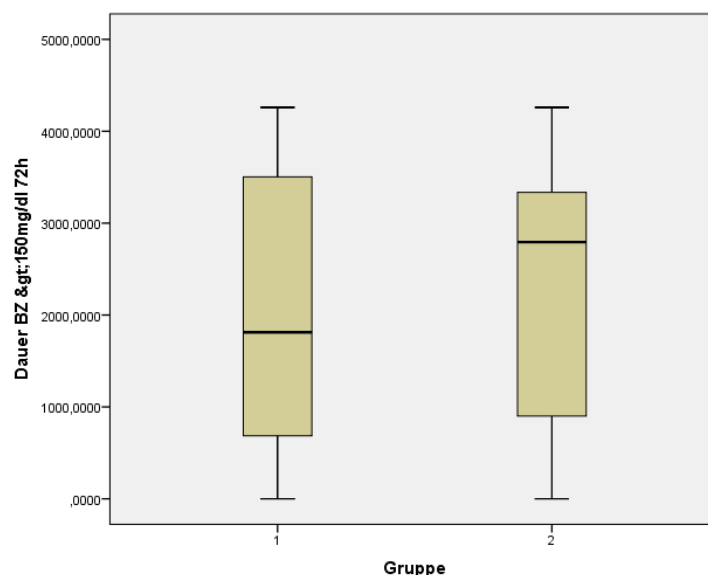


Abbildung 7: Dauer der hyperglykämischen Phase in Minuten, ermittelt 72 Stunden nach Therapiebeginn, in der IBS- versus KBS-Gruppe. Der Box Plot zeigt Median, Interquartilbereich, Minimum und Maximum.

Tabelle 10: Dauer der Hyperglykämie in der IBS- versus KBS- Gruppe nach 24, 48, 72 Stunden

		KBS	IBS	p-Wert
Hyperglyk. 24 Stunden	Mittelwert	800,0	921,7	0,313
	Minimum	0,0	0,0	
	Maximum	1440,0	1440,0	
	Median	809,1	1081,7	
Hyperglyk. 48 Stunden	Mittelwert	1413,1	1623,5	0,475
	Minimum	0,0	0,0	
	Maximum	2880,0	2880,0	
	Median	1367,2	1962,3	
Hyperglyk. 72 Stunden	Mittelwert	1978,8	2334,6	0,358
	Minimum	0,0	0,0	
	Maximum	4260,0	4260,0	
	Median	1811,6	2794,4	

### 3.5 Anzahl der Messungen des Blutzucker-Spiegels

Abbildung 8 demonstriert die Anzahl der Plasma-Glukose-Messungen in Abhängigkeit vom Therapieregime (IBS versus KBS).

Die mittlere Anzahl der Plasma-Glukose-Messungen betrug in der KBS-Gruppe 11,3 +/- 1,0 Messungen (Minimum: 4,0; Maximum: 29,0; Median: 11,0 Messungen), in der IBS-

Gruppe 16 +/- 1,1 Messungen (Minimum: 6,0; Maximum: 31,0; Median: 16,0; Messungen; siehe Tabelle 17).

Die statistische Analyse mittels Mann-Whitney-Test ergab eine signifikante Differenz zwischen der KBS- und der IBS-Gruppe (p=0,003, Tabelle 11)

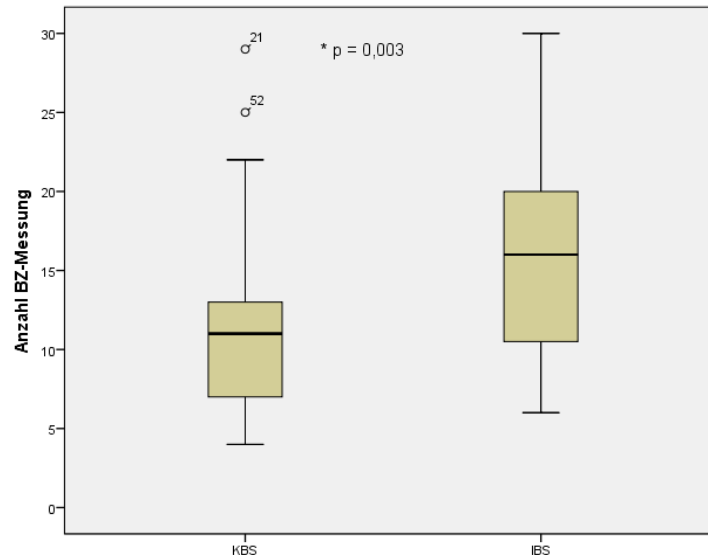


Abbildung 8: Anzahl der Plasma-Glukosemessungen ermittelt 72 Stunden nach Therapiebeginn, in der IBS- versus KBS-Gruppe. Der Box Plot zeigt Median, Interquartilbereich, Minimum und Maximum.

Tabelle 11: Anzahl der Plasma-Glukosemessungen in der IBS- versus KBS-Gruppe insgesamt nach 72 Stunden

		KBS	IBS	p-Wert
BZ-Messungen	Mittelwert	11,3	16,0	0,003
	Minimum	4,0	6,0	
	Maximum	29,0	30,0	
	Median	11,0	16,0	

### 3.6 Infarktgröße nach 72 Stunden

Das Infarktvolumen, gemessen im CT und MRT, 72 Stunden nach Beginn der Therapie (IBS-Gruppe versus KBS-Gruppe), ist in Abbildung 9 dargestellt.

Das mittlere Infarktvolumen betrug in der KBS-Gruppe 33813,0 +/- 7031,1 mm<sup>3</sup> (Minimum: 1332,0; Maximum: 123384,0; Median: 24670,0 mm<sup>3</sup>), in der IBS-Gruppe 77532,6 +/- 15727,5 mm<sup>3</sup> (Minimum: 2796,0; Maximum: 250838,0; Median: 56439,0; mm<sup>3</sup>)( siehe Tabelle 12).

Zwar differierte der Median beider Gruppen um 31769,0 mm<sup>3</sup> (24670,0 mm<sup>3</sup> versus 56439,0 mm<sup>3</sup>), die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant (Tabelle 12).

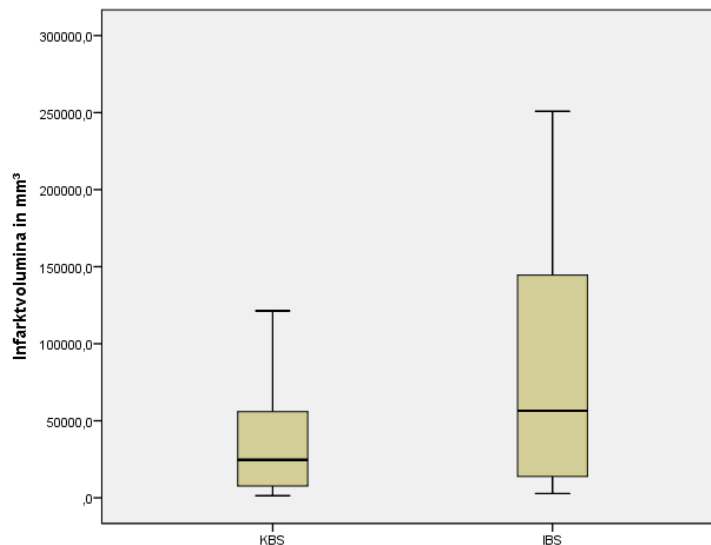


Abbildung 9: Infarkt volumina in mm<sup>3</sup> in der IBS- versus KBS-Gruppe 72 Stunden nach Therapiebeginn. Der Box Plot zeigt Median, Interquartilbereich, Minimum und Maximum.

Tabelle 12: Infarktvolumen in der IBS-versus KBS- Gruppe

		KBS	IBS	p-Wert
Infarktvolumen im mm <sup>3</sup>	Mittelwert	33813,0	77532,6	0,313
	Minimum	1332,0	2796,0	
	Maximum	121384,0	250838,0	
	Median	24670,0	56439,0	

### 3.7 Veränderungen der neurologischen Ausfälle und des Grades der Behinderung

#### 3.7.1 NIHSS Änderungen im Vergleich zum Ausgangsscore nach 24 und 72 Stunden

In den Abbildungen 10 und 11 sind die Änderungen des NIHSS nach 24 und 72 Stunden im Vergleich zum Ausgangsscore aufgezeigt, sowohl von den konventionell (KBS), als auch von den intensiviert behandelten Patienten (IBS).

Die mittlere NIHSS-Differenz im Vergleich zum Ausgangswert, ermittelt 24 Stunden nach Therapiebeginn, betrug in der KBS-Gruppe 0,5 +/- 0,4 (Minimum: -3,0; Maximum: 10,0; Median: 0,0), in der IBS-Gruppe 0,9 +/- 0,6 (Minimum: -2,0; Maximum: 14,9; Median: 0,0; Tabelle 13).

Die mittlere NIHSS-Differenz im Vergleich zum Ausgangswert, ermittelt 72 Stunden nach Therapiebeginn, betrug in der KBS-Gruppe 0,9 +/- 0,4 (Minimum: -6,0; Maximum: 10,0; Median: 0,0), in der IBS-Gruppe 0,0 +/- 0,5 (Minimum: -8,0; Maximum: 14,0; Median: 0,0; Tabelle 13).

Die Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen waren nicht signifikant (siehe Tabelle 13).

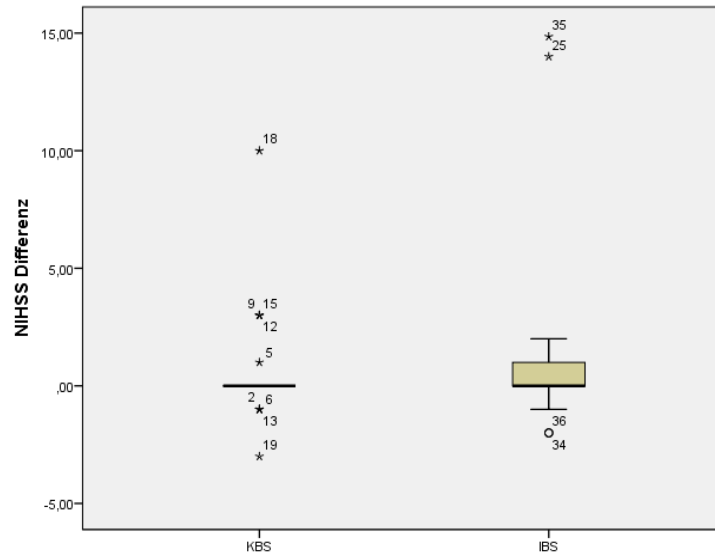


Abbildung 10: Differenz des NIHSS ermittelt 24 Stunden nach Therapiebeginn im Vergleich zum Ausgangswert, in der IBS- versus KBS-Gruppe. Der Box Plot zeigt Median, Interquartilbereich, Minimum und Maximum.

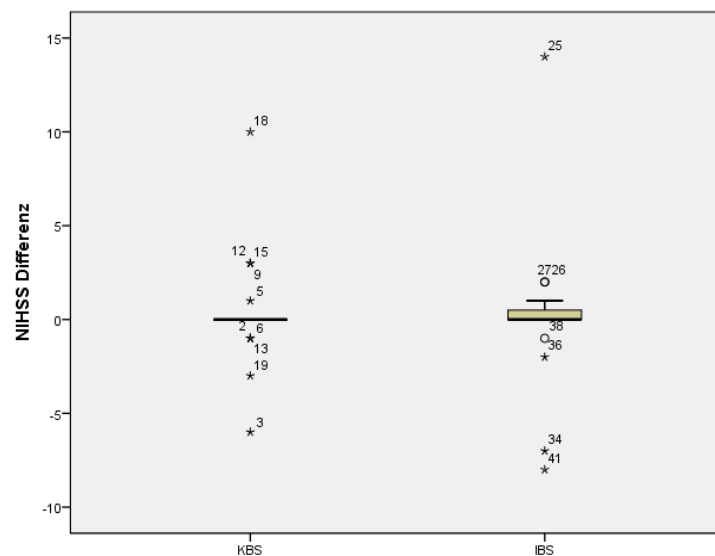


Abbildung 11: Differenz des NIHSS ermittelt 72 Stunden nach Therapiebeginn im Vergleich zum Ausgangswert, in der IBS- versus KBS-Gruppe. Der Box Plot zeigt Median, Interquartilbereich, Minimum und Maximum.

Tabelle 13: Differenz des NIHSS in der IBS- versus KBS-Gruppe nach 24 und 72 Stunden

		KBS	IBS	p-Wert
NIHSS 24 Stunden	Mittelwert	0,5	0,9	0,805
	Minimum	-3,0	-2,0	
	Maximum	10,0	14,9	
	Median	0,0	0,0	
NIHSS 72 Stunden	Mittelwert	0,9	-0,3	0,968
	Minimum	-6,0	-8,0	
	Maximum	10,0	14,0	
	Median	0,0	0,0	

### 3.7.2 Änderungen des mRS nach 24 und 72 Stunden

Abbildung 12 und 13 zeigt die Änderungen des mRS nach 24 und 72 Stunden im Vergleich zum Ausgangsscore, sowohl von den konventionell (KBS), als auch von den intensiviert behandelten Patienten (IBS).

Die mittlere mRS-Differenz im Vergleich zum Ausgangswert, ermittelt 24 Stunden nach Therapiebeginn, betrug in der KBS-Gruppe 0,3 +/- 0,3 (Minimum: -5,0; Maximum: 1,0; Median: 0,0), in der IBS-Gruppe 0,1 +/- 0,07 (Minimum: -1,0; Maximum: 0,0; Median: 0,0; Tabelle 14).

Die mittlere mRS-Differenz im Vergleich zum Ausgangswert, ermittelt 72 Stunden nach Therapiebeginn, betrug in der KBS-Gruppe 0,3 +/- 0,3 (Minimum: -5,0; Maximum: 1,0; Median: 0,0), in der IBS-Gruppe 0,1 +/- 0,07 (Minimum: -1,0; Maximum: 0,0; Median: 0,0; Tabelle 14).

Die Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen waren nicht signifikant (siehe Tabelle 14).

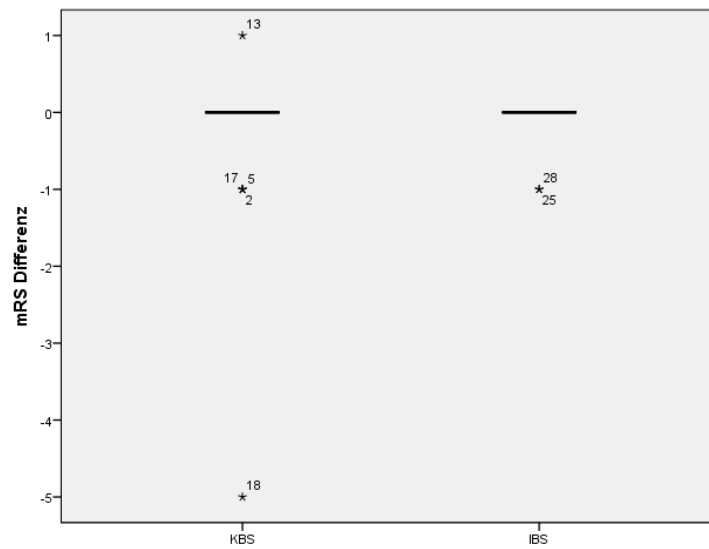


Abbildung 12: Differenz des mRS ermittelt 24 Stunden nach Therapiebeginn im Vergleich zum Ausgangswert, in der IBS- versus KBS-Gruppe. Der Box Plot zeigt Median, Interquartilbereich, Minimum und Maximum.

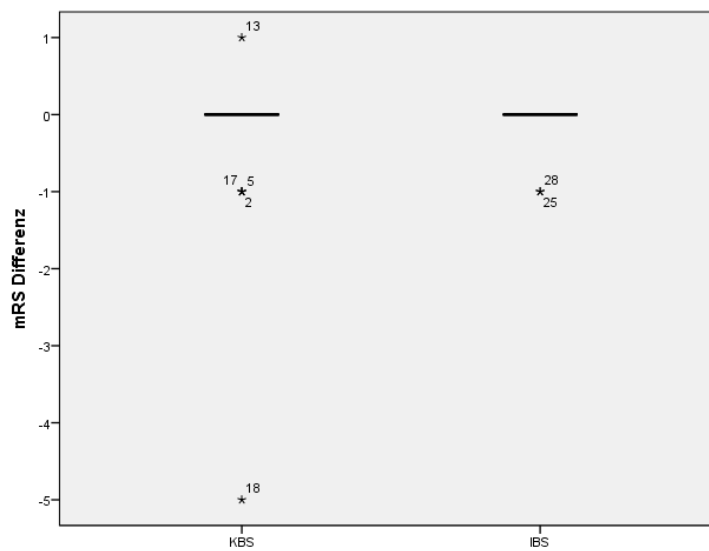


Abbildung 13: Differenz des mRS ermittelt 72 Stunden nach Therapiebeginn im Vergleich zum Ausgangswert, in der IBS- versus KBS-Gruppe. Der Box Plot zeigt Median, Interquartilbereich, Minimum und Maximum.

Tabelle 14: Differenz des mRS in der IBS- versus KBS- Gruppe nach 24 und 72 Stunden

		KBS	IBS	p-Wert
mRS 24 Stunden	Mittelwert	-0,3	-0,1	0,416
	Minimum	-5,0	-1,0	
	Maximum	1,0	0,0	
	Median	0,0	0,0	
mRS 72 Stunden	Mittelwert	-0,3	-0,1	0,513
	Minimum	-5,0	-1,0	
	Maximum	1,0	0,0	
	Median	0,0	0,0	

### 3.7.3 Änderungen des BI nach 24 und 72 Stunden

Abbildung 14 und 15 zeigt die Änderung der BI nach 24 und 72 Stunden im Vergleich zum Ausgangsscore, sowohl von den konventionell (KBS), als auch von den intensiviert behandelten Patienten (IBS).

Die mittlere BI-Differenz im Vergleich zum Ausgangswert, ermittelt 24 Stunden nach Therapiebeginn, betrug in der KBS-Gruppe 1,0 +/- 0,4 (Minimum: 0,0; Maximum: 5,0; Median: 0,0), in der IBS-Gruppe 0,7 +/- 0,4 (Minimum: 0,0; Maximum: 5,0; Median: 0,0; Tabelle 15).

Die mittlere BI-Differenz im Vergleich zum Ausgangswert, ermittelt 72 Stunden nach Therapiebeginn, betrug in der KBS-Gruppe 1,0 +/- 0,4 (Minimum: 0,0; Maximum: 5,0; Median: 0,0), in der IBS-Gruppe 1,2 +/- 0,7 (Minimum: 0,0; Maximum: 10,0; Median: 0,0; Tabelle 15).

Die Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen waren nicht signifikant (siehe Tabelle 15).

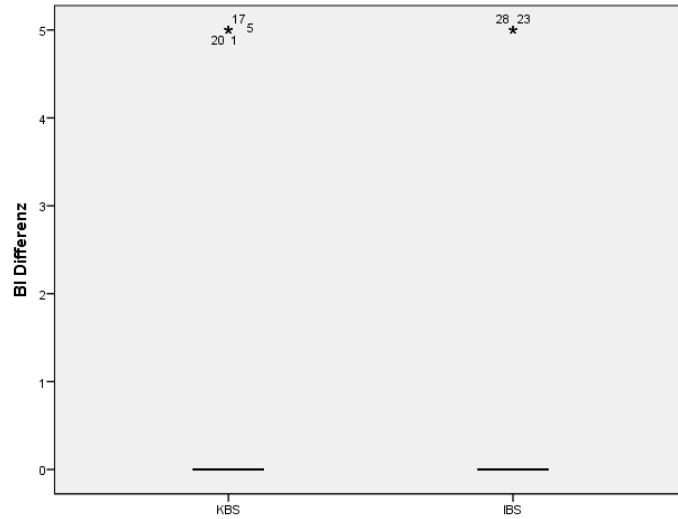


Abbildung 14: Differenz des BI ermittelt 24 Stunden nach Therapiebeginn im Vergleich zum Ausgangswert, in der IBS- versus KBS-Gruppe. Der Box Plot zeigt Median, Interquartilbereich, Minimum und Maximum.

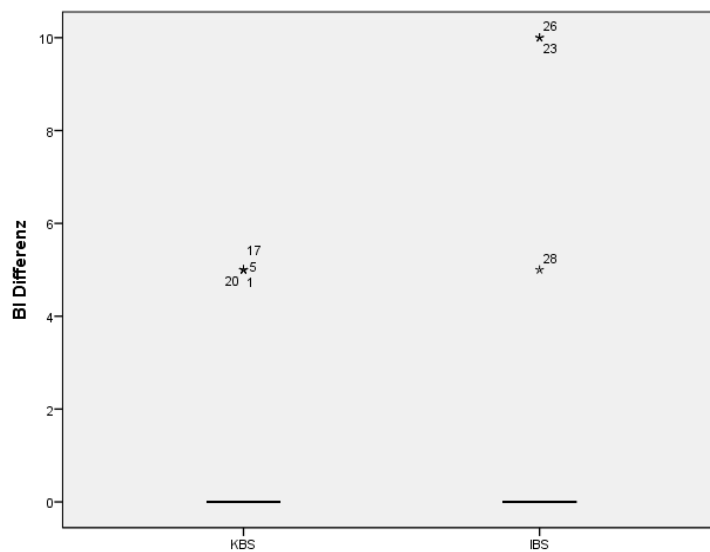


Abbildung 15: Differenz des BI ermittelt 72 Stunden nach Therapiebeginn im Vergleich zum Ausgangswert, in der IBS- versus KBS-Gruppe. Der Box Plot zeigt Median, Interquartilbereich, Minimum und Maximum.



*Tabelle 15: Differenz des BI in der IBS- versus KBS-Gruppe nach 24 und 72 Stunden*

		KBS	IBS	p-Wert
BI 24 Stunden	Mittelwert	1,0	0,7	0,805
	Minimum	0,0	0,0	
	Maximum	5,0	5,0	
	Median	0,0	0,0	
BI 72 Stunden	Mittelwert	1,0	1,2	0,968
	Minimum	0,0	0,0	
	Maximum	5,0	10,0	
	Median	0,0	0,0	

## **4 Diskussion**

### **4.1 Allgemeine Diskussion**

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, das in der Klinik für Neurologie UKSH, neu eingeführte intensiviertere Behandlungsschema zur Therapie einer Hyperglykämie nach Hirninfarkt mit dem konventionellen Behandlungsschema zu vergleichen. Die Arbeit wurde anhand der Patientenakten retrospektiv durchgeführt. Als Messparameter der Therapiesicherheit dienten jeweils die kumulativen Phasen in Eu-, Hyper-, bzw. Hypoglykämie, ermittelt zu verschiedenen Zeitpunkten nach therapeutischer Intervention. Zusätzlich wurden klinisch neurologische Parameter und das Infarktvolumen in beiden Patientengruppen evaluiert. Der Aufwand der Behandlungsschemata wurde anhand der Häufigkeit der durchgeführten Blutzuckermessungen untersucht.

### **4.2 Kumulative Dauer der Episoden in Euglykämie, Hyperglykämie und Hypoglykämie**

Die zeitliche Dauer der therapeutisch induzierten euglykämischen Phase unterschied sich in beiden Patientengruppen nicht signifikant voneinander. Dies mag dafür sprechen, dass sich der Blutzuckerspiegel bei Schlaganfallpatienten sowohl mit intensiver als auch moderater Gegensteuerung durch Insulin gleichermaßen effektiv kontrollieren lässt. Auch konnte kein Unterschied bezüglich der hyperglykämischen Phasen festgestellt werden. Dennoch ist bei der Interpretation Vorsicht geboten. Die Auswertung der Daten zeigte zum 24 Stunden-Messzeitpunkt einen deutlichen Trend zur konstanteren Stabilisierung der Glucosekonzentration unter konventioneller Therapie, verglichen zur Strategie der intensiveren Betreuung (Median 382,51 versus 165,38 Minuten). Auch ist ein Trend zu weniger hyperglykämischen Phasen nach 72 Stunden zu verzeichnen (Median 1811,6 versus 2794,4 Minuten). Die zu vergleichenden Studiengruppen setzten sich lediglich aus 34 bzw. 35 Patienten zusammen. Eine Erhöhung der Fallzahlen könnte möglicherweise in signifikanten Differenzen zwischen beiden Gruppen resultieren.

Für diese hypothetische Annahme spricht eine an einem größeren Patientenkollektiv vorgenommene Studie (Johnston et al., 2009). Hier sprachen Schlaganfallpatienten signifikant besser auf eine liberale Einstellung des Blutzuckers an (Insulintherapie bei einem Plasma-Glucose-Spiegel von über 200 mg/dl), als auf eine strikte intravenöse Einstellung (Insulintherapie bei einem Plasma-Glucose-Spiegel von über 110 mg/dl).

Limitierend ist zu werten, dass für beide Patientengruppen ein unterschiedlicher Zielbereich vorgegeben war (70- 200 mg/dl versus 70-110 mg/dl).

Auch ein Vergleich der kumulativen Dauer der Patienten in Hypoglykämie ergab keine Unterschiede zwischen beiden therapeutischen Ansätzen. Diese Aussage gilt für den kompletten Beobachtungszeitraum. Es darf jedoch nicht unerwähnt bleiben, dass lediglich ein einzelner Patient sowohl in der konventionellen Behandlungsgruppe als auch in der intensivierten Behandlungsgruppe eine Phase in Hypoglykämie durchlebte. Die geringe Anzahl lässt eine seriöse vergleichende Wertigkeit beider Therapieregime in diesem Falle nicht zu. Die Gefahr hypoglykämischer Phasen scheint jedoch grundsätzlich gering zu sein.

Die GRASP-Studie listet ebenfalls nur einen Patienten mit dem Erscheinungsbild einer symptomatischen hypoglykämischen Phase auf. Allerdings durchliefen auch in der Gruppe der strikten Plasma-Glukose Einstellung 30% der Patienten eine asymptomatische hypoglykämische Phase (Johnston et al., 2009). Andere Studien verweisen auf eine signifikant höhere Inzidenz zur Ausbildung einer Hypoglykämie bei intensiviert mit Insulin behandelten Patienten, im Vergleich zu den konservativ therapierten Gruppen. Dies schließt sowohl symptomatische als auch asymptomatische Hypoglykämien ein (Bellolio et al., 2011). Obwohl die eigene Studie einen solchen Befund nicht bestätigen kann, erscheint die engmaschige Kontrolle der intensiviert behandelten Patienten unter dem Aspekt der Induktion hypoglykämischer Phasen sinnvoll und notwendig.

#### **4.3 Anzahl der Messungen der Blutglukose**

Die Messungen der Blutglukose erfolgten in der intensivierten Behandlungsgruppe signifikant häufiger als in der konventionell behandelten Gruppe (Median 16 Messungen versus 11 Messungen). Unter klinischem Gesichtspunkt sind kürzere Kontrollintervalle bei den intensiviert behandelten Patienten sinnvoll. Die Thematik ist oben besprochen worden. Auf der anderen Seite entstehen erhöhte Kosten für Material und ein höherer zeitlicher Aufwand für das Personal.

Bislang sind keine vergleichenden Studien publiziert, die den Kosten-Nutzen-Faktor in ihren Analysen mit einbeziehen. Jedoch waren die hier aufgezeichneten Messfrequenzen unter intensiviertem Schema vergleichbar mit denen anderer Studien. Sowohl in der GIST-UK Studie (Gray et al., 2007) als auch in den von Walters et al. durchgeführten Untersuchungen (Walters et al., 2006) waren die zeitlichen Abstände der Blutzucker-Analysen auf 2 Stunden festgelegt. Es lässt sich vermuten, dass auch hier, verglichen zur Kontrollgruppe, ein erhöhter materieller und personeller Aufwand betrieben werden musste. In der Tat sind die jeweiligen intensivierten Behandlungsschemata immer mit einem aufwändigeren Monitoring verbunden (Walters et al., 2006, Gray et al., 2007, Staszewski, 2007, Kreisel et al., 2009).

#### **4.4 Vergleich des Infarktvolumens**

Ein Vergleich des Infarktvolumens ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Patientenkollektiven. Dennoch zeigte sich nach 72 Stunden ein Trend zur ausgeprägteren Volumenzunahme bei den intensiviert behandelten Patienten (Median 24670 mm<sup>3</sup> in der KBS-Gruppe versus 56439 mm<sup>3</sup> in der IBS-Gruppe). Die doch recht beträchtliche Differenz ist bemerkenswert. Obwohl also über das gesamte Patientenkollektiv beide Therapiekonzepte als äquivalent zu werten sind, ist nicht auszuschließen, dass einzelne Patienten möglicherweise eher von einer konventionellen Therapie profitieren. Inwieweit sich ein solches patientenbezogenes individuelles Therapiekonzept in der Praxis umsetzen lässt, kann nach dem derzeitigen Stand nicht abschließend beantwortet werden. Es bleibt zu diskutieren, ob diagnostische und prognostische Messparameter etabliert bzw. definiert werden können, die eine Unterteilung in IBS- und KBS-sensitive Patienten erlauben.

Ein interessanter Zusammenhang findet sich in der Studie von McCormick et al. Demnach war das Infarktvolumen bei hyperglykämischen Patienten mit Schlaganfall durch ein intensiviertes Insulin-Behandlungskonzept nicht zu beeinflussen (McCormick et al., 2008). Die Beobachtung ist im Einklang mit oben aufgestellter Hypothese. Es lässt sich daher abschließend formulieren, dass eine zu intensive Kontrolle des Blutzuckerspiegels mit einhergehender intensiver Gegensteuerung hyperglykämischer Ereignisse möglicherweise das Heilungsgeschehen einzelner Patienten ungünstig beeinflusst. Das konventionelle Therapieregime wäre in diesem Falle zu bevorzugen.

#### **4.5 Vergleich des neurologischen Befundes und des Behinderungsgrade**

Beim Betrachten der retrospektiven Daten des NIHSS-Score im Vergleich zum Aufnahme-Score konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen gefunden werden. So machte es für das neurologische Defizit der Patienten zumindest im Untersuchungszeitraum bis 72 Stunden nach Therapiestart keinen Unterschied, ob das konventionelle oder das intensivierte Behandlungsschema angewandt wurde.

Die gleiche Aussage ist bezüglich des mRS zu treffen. Im Vergleich zum Aufnahme Score ergaben sich keine signifikanten Differenzen zwischen der IBS- und KBS-Gruppe. Auch beim Messparameter Pflegebedürftigkeit (Barthel Index) war kein Therapiekonzept dem anderen überlegen. Daraus lässt sich ableiten, dass die kurzfristige psychische und physische Rekonvaleszenz der Patienten nicht durch die Art der hyperglykämischen Therapie zu beeinflussen ist. Inwieweit sich die längerfristige Erholung durch die initiale Beeinflussung des Glucosestoffwechsels verändern lässt muss offen bleiben

Andere Studien, in einem Überblicksartikel von Bellolio zusammengefasst (Bellolio et al., 2011), bestätigen diese Aussage. So wurde in der GIST-UK-Studie in der Frühphase (24 und 72 Stunden) als auch im Langzeitverlauf der Grad an Selbständigkeit mittels mRS ausgewertet (Gray et al., 2007). In ähnlicher Art und Weise evaluierten Kreisel und Mitarbeiter die Art der Behinderung anhand des mRS (Kreisel et al., 2009). Die THIS-Studie von 2008 wiederum beschreibt Pflegebedürftigkeit anhand einer Kombination aus BI und mRS (Bruno et al., 2008). In sämtlichen Ansätzen ergaben sich keine Zusammenhänge zwischen hyperglykämischem Therapieschema und neurologischem Ansprechen der Patienten.

#### **4.6 Themenrelevante Studien**

Eine intensivierete Methode zur Behandlung der Hyperglykämie wurde erstmalig von van Berghe und Mitarbeitern an der Universität Leuven bei intensivpflichtigen Patienten nach chirurgischer Intervention mit Hyperglykämie etabliert. Die Strategie war mit einem signifikanten Überlebensvorteil assoziiert. So konnte das Risiko der Mortalität um 42 Prozent reduziert werden, wenn die Patienten Insulininfusionen zur Senkung der Plasma-Glukose auf Werte zwischen 80 – 100 mg/dl erhielten, verglichen zur Gruppe mit einer liberaleren Senkung des Glukosespiegels mit dem Zielbereich 180 – 200 mg/dl (Van den Berghe et al., 2001). Das Prinzip der engmaschigen Überwachung und therapeutischen Begleitung wurde nachfolgend auch auf Patienten mit Hirninfarkt transferiert.

Dennoch ist die Datenlage nicht eindeutig. Klinische Studien zur intensivierten Insulinbehandlung bei kritisch kranken Patienten haben kontroverse Ergebnisse hervorgebracht: Neben der oben zitierten Arbeit von Van den Berghe et al. profitierten auch Patienten nach herzchirurgischen Operationen von einer engen und strikten Einstellung des Blutzuckers (Ingels et al., 2006). Lazer et al. beobachteten ein verbessertes Outcome im Sinne einer verminderten perioperativen Mortalität, weniger ischämischen Ereignissen und besserer Wundheilung, wenn der Blutglukose-Spiegel von Patienten nach koronarer Bypass-Operation engmaschig kontrolliert und gegebenenfalls korrigiert wurde (Lazar et al., 2000).

Demgegenüber stehen andere Untersuchungen, die keinen Benefit eines intensivierten Therapiekonzeptes belegen. 2007 wiesen Gandhi et al. bei 400 Patienten nach herzchirurgischer Intervention gar eine erhöhte Mortalitätsrate und vermehrtes Auftreten ischämischer Schlaganfälle unter intensiver Therapie mit Insulin nach (Gandhi et al., 2007). Gleiches gilt für die NICE-SUGAR-Studie unter Einschluss von 6000 Patienten auf verschiedenen Intensivstationen mit unterschiedlicher Genese. Die statistische Auswertung ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen intensivierter Insulintherapie, erhöhter Hypoglykämierate und negativem Outcome (Hirsch, 2012).

In einer neueren Studie von Van den Berghe aus dem Jahr 2006, diesmal an 1200 Patienten auf einer Intensivstation durchgeführt, wurde kein Unterschied bezüglich der Mortalität gefunden, wenn Patienten intensiviert versus konventionell mit Insulin behandelt wurden (Van den Berghe 2006). Zum gleichen Ergebnis kamen Brunkhorst und Mitarbeiter in ihrer Untersuchung an Sepsis-Patienten (Brunkhorst und Reinhardt, 2008). Die groß angelegte CREATE-ECLA 2005 Studie an 20.000 Patienten mit ST-Strecken-Hebungs-Infarkt ergab ebenfalls unter engmaschiger Insulin-Gabe keinen positiven Nutzen bezüglich des Gesamtüberlebens (Mehta et al., 2005).

Die eigenen Ergebnisse stimmen insofern mit den zuletzt vorgestellten Beobachtungen überein, als beide Therapieansätze, die konventionelle und intensivierete Methode, gleichermaßen den Blutzuckerspiegel der Schlaganfallpatienten senkte. Kein Konzept war dabei dem anderen überlegen.

Die Ursachen für die gleichartigen Effekte beider Therapieregime lassen sich nur spekulativ diskutieren. Nach Quinn et al., die sich mit der Bedeutung einer Insulintherapie bei ischämischem Schlaganfall beschäftigten, profitierten Patienten ebenfalls nicht von einem solchen Protokoll (Quinn et al., 2011). Analysen an kleineren Kohorten mit jeweils unterschiedlichem Studien-Design bestätigten die Aussagen beider oben zitierten Autoren (Scott et al., 1999, Walters et al., 2006, Bruno et al., 2008, Kreisel et al., 2009). Es lässt sich daraus hypothetisch ableiten, dass bei dem Ereignis „Schlaganfall“ der Blutzuckerspiegel auf unterschiedliche Art und Weise kontrolliert und eingestellt werden kann, ohne dass sich dies nachteilig für den Patienten auswirkt. Allerdings darf diese Schlussfolgerung nicht verallgemeinert werden. In der Tat scheinen Patienten nach herzchirurgischen Operationen differenzierter zu reagieren. Die bislang vorliegenden Daten weisen hier auf Krankheits-abhängige Unterschiede hin. Inwieweit die jeweilige Grunderkrankung mit einer unterschiedlichen Sensibilität gegenüber Glucose-Schwankungen einhergeht, gilt es in weiteren Studien abzuklären.

Neben der Möglichkeit einer Krankheits-spezifischen Sensibilität, die womöglich bei Herzpatienten deutlich, bei Schlaganfallpatienten hingegen schwächer ausgeprägt ist, sind weitere Punkte zu berücksichtigen.

Die „Selfish-brain-Theorie“ beispielweise beschreibt die Fähigkeit des Gehirns sich mit dem sogenannten Brain-Pull selbst mit Energie zu versorgen. Beeinflusst wird dieses Phänomen unter anderem von einer zerebralen Insulin Suppression, als auch von der Reaktivität gegenüber individueller Stresshormone (Peters et al., 2004).

Da beim akuten Schlaganfall vermehrt Stresshormone ausgeschüttet werden, könnte dies zur Folge haben, dass der zerebrale, im Gegensatz zum peripheren Glucosespiegel, unterschiedlich moduliert wird. In diesem Falle wäre eine nicht-lineare Korrelation

zwischen zerebraler und peripherer Blutglukose zu erwarten. Eine solche Diskrepanz konnte bereits wissenschaftlich gezeigt werden (Schlenk et al., 2008). Studien mit Installation intrazerebraler Sonden parallel zur peripheren Serumglukose Messung wären notwendig um weitere Klarheit zu bringen.

In der randomisierten prospektiven Studie GIST-UK wurde keine signifikante Besserung der Mortalität erzielt, wenn Schlaganfall-Patienten mit einer Insulin-Infusion zur Normalisierung des Blutzuckers auf Werte von 72-126 mg/dl eingestellt wurden (Gray et al., 2007). Andere Studien lassen vermuten, dass ein Benefit für den Patienten erst bei einer stärkeren Absenkung des Blutzuckers zu erzielen ist (Quinn und Lees, 2009). Basierend auf der Anmerkung von Quinn und Lees (Quinn und Lees, 2009) ist nicht auszuschließen, dass bei einer drastischeren Zielvorgabe (engere Kontrolle, stärkere Glukose-Reduktion) in der eigenen, hier vorgestellten Analyse Differenzen zwischen beiden Therapieansätzen offenbar geworden wären. Womöglich könnten Patienten in diesem Falle von einer intensivierten Betreuung vermehrt profitieren. Gleichzeitig darf allerdings nicht unerwähnt bleiben, dass bei einer zu engmaschigen Behandlung mit Insulin das Risiko einer Hypoglykämie gegeben sein kann, die unter Umständen den positiven Effekte der Therapie zunichte macht.

Als weitere Stellgrößen mit einem möglichen Effekt auf das Patientenansprechen sind zu diskutieren A) Beginn der Behandlung und B) Dauer der Behandlung. In der eigenen Studie wurde die Behandlung nach maximal 6 Stunden nach Infarkteintritt angesetzt und über einen Zeitraum von 72 Stunden fortgeführt. Demgegenüber steht die GIST-UK-Studie mit einem Behandlungsbeginn erst 14 Stunden nach Aufnahme und einer Behandlungsdauer von lediglich 24 Stunden (Gray 2007), die Studie von van Berghe et al. ebenfalls mit einem Überwachungszeitraum von 24 Stunden (Van den Berghe 2006). Die Behandlungsdauer ist durchaus entscheidend für die therapeutische Effizienz. So ist ein pathologisch veränderter Glukosespiegel auch nach 24 Stunden noch nachweisbar mit entsprechenden Konsequenzen für die Genesung des Patienten (Yong 2008, Kreisel, Berschin 2009). Auch der Beginn der Behandlung ist von wesentlicher Bedeutung für den Therapieerfolg. Generell gilt, je früher der Behandlungsbeginn, desto größer die Aussichten auf eine gelungene therapeutische Intervention. Umgekehrt, beginnt die hyperglykämische Therapie zeitlich verzögert, so besteht die Gefahr, das Zeitfenster mit der höchsten Effektivität zu verpassen (Weir et al., 1997, Nagi et al., 1999). Inwieweit Variationen in Therapiedauer und –Beginn das Ansprechen der Patienten gegenüber der intensivierten versus konventionellen Methode abändert und womöglich Unterschiede zwischen beiden Ansätzen auftreten, ist bislang nicht erforscht.

## 4.7 Methodenkritische Anmerkungen

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind aus verschiedenen Gründen mit Vorsicht zu interpretieren.

1. Ein möglicher Kritikpunkt betrifft die relativ kleine Stichprobengröße und der damit eingeschränkten Generalisierbarkeit der ermittelten Resultate. Bei der geringen Größe des Kollektivs von insgesamt 69 Patienten bleibt die Datenqualität und die statistische Aussagekraft zu diskutieren und mit Vorsicht zu interpretieren. Mehrere zum Vergleich herangezogene und zitierte Studien bezogen sich zudem auf die Hyperglykämiebehandlung eines gemischten Patientenkollektivs und nicht auf selektierte neurologische Patienten.
2. Ein Problem ergibt sich aus dem Zeitfenster für den Beginn der Therapie einer Hyperglykämie bei ischämischem Hirninfarkt. So sehen die meisten Empfehlungen einen Beginn innerhalb von 24 Stunden vor (Walters et al., 2006). Allerdings ist im Rahmen der vorliegenden Analyse ein Zeitfenster von 6 Stunden gewählt worden. Dies entspricht den Überlegungen, auf einen möglichst frühen Behandlungsbeginn hin zu arbeiten (Weir et al., 1997, Nagi et al., 1999). Gerade die Insulinbehandlung sollte rasch erfolgen, wobei der optimale Startpunkt im Thrombolysezeitfenster liegt (Quinn et al., 2009). Auch der Behandlungszeitraum sollte möglichst lang gewählt werden, in etwa drei bis fünf Tage (Allport et al., 2006, Kreisel et al., 2009). Die im Rahmen der Arbeit getroffenen Aussagen beziehen sich grundsätzlich auf ein enges Zeitfenster. Nicht auszuschließen sind zeitabhängige Veränderungen im Patientenansprechen. Diese Variable konnte jedoch, bedingt durch das kleine Patientenkollektiv, nicht zusätzlich in der Studie berücksichtigt werden.
3. Der mRS und BI wurden nach 24 bzw. 72 Stunden ermittelt und ausgewertet. Zu diskutieren wäre eine vergleichende Analyse zu einem fortgeschrittenen Zeitpunkt, beispielsweise 3 Monate nach Schlaganfall. Aus logistischen Gründen konnte jedoch die zusätzliche Bewertung des Grades an Pflegebedürftigkeit in einer späten Krankheitsphase nicht durchgeführt werden. Allerdings ergaben sich laut anderen Studien zwischen 72 Stunden und 3 Monaten nach Behandlungsbeginn keine signifikanten Unterschiede im Outcome der Patienten (Bellolio et al., 2011). Unter Berücksichtigung dieser Publikationen scheint der hier gewählte Auswertungszeitraum zur Bewertung des therapieabhängigen Genesungsprozesses ausreichend zu sein.
4. Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, ist es nicht möglich, die Zuverlässigkeit des Pflegepersonals bezüglich der korrekten Durchführung der Therapieschemata zu kontrollieren. Mögliche Fehler, die gerade bei Beginn einer neu



eingeführten Behandlungsmethode auftreten, sind nicht auszuschließen und müssen bei der Interpretation mit berücksichtigt werden.

5. Die Erfassung der kumulativen Dauer der Patienten in Phasen der Eu- und Hypoglykämie beruht auf Einzelmessungen und einer nachfolgenden Berechnung des Zeitraumes mit mathematischen Mitteln. Bedingt ist dies durch das Routinemonitoring der Stroke Unit, welche auf Einzelmessungen basiert. Das angewandte Verfahren spiegelt nur annäherungsweise die Realität wieder. Anzustreben ist ein kontinuierliches Monitoring, das allerdings noch im Versuchsstadium steht und derzeit nicht zum klinischen Alltag gehört.

## 5 Fazit

Die vorliegende Arbeit verdeutlicht, dass die neu auf der Stroke Unit der neurologischen Klinik des UKSH, Campus Lübeck, eingeführte intensiviertere Behandlung hyperglykämischer Ereignisse nach ischämischem Schlaganfall dem konventionellen Behandlungsschema nicht überlegen ist bezüglich:

1. Therapiesicherheit im Hinblick:
  - a) auf die kumulative Dauer der Episoden in Euglykämie
  - b) auf die kumulative Dauer der Episoden in Hyperglykämie
  - c) auf die kumulative Dauer der Hypoglykämie
2. Des klinischen Outcomes: NIHSS-Index, Barthel Index und modified Rankin Score, jeweils im Vergleich zum Ausgangsscore nach 24 ( $\pm 2$ ) Stunden und 72 ( $\pm 6$ ) Stunden
3. Dem Surrogatmarker Infarktgröße, anhand der Auswertung der bildgebenden Verfahren, bezogen auf Infarktgröße in den ersten 72 Stunden ( $\pm 6$  Stunden)

Unter ökonomischem Gesichtspunkt ist die größere Anzahl an Blutzucker-Messungen im Rahmen des IBS im Gegensatz zum KBS als negativ zu bewerten. Zur Vermeidung eines zeitlichen und finanziellen Mehraufwandes ist somit im Zweifelsfalle die KBS-Therapie zu bevorzugen.

Zu hinterfragen bleibt, ab welchem Grenzwert eine Hyperglykämie grundsätzlich behandelt werden sollte. Dies betrifft auch die exakte Definition eines Plasma-Glukose-Zielbereichs. Möglicherweise ist ein individualisiertes Therapiekonzept, im Hinblick auf Infarktgröße und prämorbidem Glucosstoffwechsellage, das Mittel der Wahl. Die erhobenen und hier präsentierten Daten erlauben diesbezüglich keine Stellungnahme. Notwendig erscheinen vertiefende Studien an einem größeren Patientenkollektiv.

## 6 Zusammenfassung

Eine Hyperglykämie bei akutem Hirninfarkt ist assoziiert mit einer höheren Mortalität und stärkeren Behinderung. Aus diesen Gründen ist es dringend notwendig, ein Behandlungsschema zu erarbeiten, das eine stabile Euglykämie gewährleistet. Der Einsatz von Insulin beinhaltet naturgemäß die Gefahr der persistierenden Hyperglykämie bei Untertherapie, sowie die der Hypoglykämie bei Übertherapie. Das Risiko für die jeweilige Abweichung von der Euglykämie ist von der Insulinmenge und den individuellen Gegebenheiten des Patienten abhängig und im Einzelfall vor Beginn der Therapie nur schwer abzuschätzen. Im Rahmen einer retrospektiven Datenauswertung sollte das konventionelle Behandlungsschema (KBS) mit einem neuen, intensivierten Behandlungsschema (IBS) nach Schlaganfall verglichen werden. IBS definierte sich über eine höher frequentierte Überwachung der Blutglucose, sowie eine detailliertere Stufentherapie bei Abweichung von der Euglykämie mit Insulin bzw. Glucose. Die Patientenbehandlung erfolgte auf der Stroke Unit am UKSH der neurologischen Klinik am Campus Lübeck, mit Therapiestart innerhalb der ersten 6 Stunden nach Symptombeginn. Die Dauer der Therapie erstreckte sich auf die ersten 72 Stunden nach Symptombeginn. Insgesamt wurden 69 Patienten in die Studie eingeschleust.

Ausgewertet wurden folgende Parameter: Als Primär Outcome die kumulative Dauer der Episoden mit Euglykämie (BZ 120 – 150 mg/dl), die Dauer der Episoden in Hyperglykämie (BZ über 150 mg/dl), sowie die kumulative Dauer der Episoden mit Hypoglykämien (BZ unter 60 mg/dl), jeweils innerhalb von 24, 48 und 72 Stunden. Als sekundär Outcome die Anzahl der BZ Messungen, sowie das klinische Outcome mit Änderungen, des NIHSS-, Barthel Index und modified Rankin Score im Vergleich zum Ausgangsscore nach 24 ( $\pm$  2) Stunden und 72 ( $\pm$  6) Stunden. Eine deskriptive Auswertung der Statistik erfolgte mit Median, Interquartilenrange. Gruppenvergleiche wurden mit dem Mann-Whitney-Test evaluiert.

Die Daten zur Dauer der Euglykämie zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen der KBS- und der IBS-Gruppe. Gleiches gilt für die Auswertung der hyper- sowie hypoglykämischen Episodendauer. Als weiterer Parameter wurde die Anzahl der Blutzuckermessungen beider Patientengruppen gegenübergestellt. Hier verwies die statistische Analyse auf eine signifikant erhöhte Messfrequenz der IBS- verglichen zur KBS-Gruppe. Des Weiteren wurde die Änderung des klinischen Befundes (NIHSS-, Barthel- und modified Rankin Score) im Vergleich zum Ausgangsscore bei Aufnahme, nach 24 und 72 Stunden erhoben. Die statistische Auswertung ergab jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patientengruppen. Ebenso ähnelten sich die Infarkt volumina unter KBS versus IBS.

Insgesamt macht es in Bezug auf das klinische Outcome der Patienten mit akutem ischämischen Hirninfarkt keinen Unterschied, ob das traditionelle oder das intensivierete Schema zur Blutzuckereinstellung zu Anwendung kommt. Ein signifikanter Unterschied wurde allerdings in der Anzahl der Blutzuckermessungen nachgewiesen. Dadurch, dass das IBS mit höheren Kosten und gesteigertem personellen Aufwand verbunden ist, ist unter ökonomischer Betrachtung der Kosten-Nutzen-Analyse das IBS-Konzept nicht zu empfehlen. Einschränkend muss angeführt werden, dass es sich bei der vorliegenden Analyse um eine retrospektive Studie handelt. Aufgrund der relativ geringen Stichprobengrößen sind die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren. Anzustreben sind daher vertiefende Studien an einem größeren Patientenkollektiv, unter Berücksichtigung weitere Einschlussparameter wie präorbider Glucosestoffwechsellage und Infarktgröße.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Adams HP Jr, Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, Woolson RF, Hansen MD. (1999). "Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)." *Neurology* 53(1): 126-131.
2. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Higashida RT, Jauch EC, Kidwell C, Lyden PD, Morgenstern LB, Qureshi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, Wijndicks EF. (2007) "Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists." *Circulation* 115(20): e478-534
3. Allport L, Baird T, Butcher K, Macgregor L, Prosser J, Colman P, Davis S. (2006). "Frequency and temporal profile of poststroke hyperglycemia using continuous glucose monitoring." *Diabetes Care* 29(8): 1839-1844.
4. Bellolio MF, Gilmore RM, Ganti L. (2011). "Insulin for glycaemic control in acute ischaemic stroke." *Cochrane Database Syst Rev*(9): CD005346.
5. Bonita R, Beaglehole R, North JD. (1984). "Event, incidence and case fatality rates of cerebrovascular disease in Auckland, New Zealand." *Am J Epidemiol* 120(2): 236-243.
6. Brunkhorst, F. M. and K. Reinhart (2008). "Sepsis therapy -- how effective are the therapy strategies?" *Chirurg* 79(9): 877-878.
7. Bruno A, Kent TA, Coull BM, Shankar RR, Saha C, Becker KJ, Kissela BM, Williams LS. (2008). "Treatment of hyperglycemia in ischemic stroke (THIS): a randomized pilot trial." *Stroke* 39(2): 384-389.
8. Bruno A, Levine SR, Frankel MR, Brott TG, Lin Y, Tilley BC, Lyden PD, Broderick JP, Kwiatkowski TG, Fineberg SE; NINDS rt-PA Stroke Study Group. (2002). " Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial." *Neurology* 59 (5):669-74
9. Carandang R, Seshadri S, Beiser A, Kelly-Hayes M, Kase CS, Kannel WB, Wolf PA. (2006). "Trends in incidence, lifetime risk, severity, and 30-day mortality of stroke over the past 50 years." *JAMA* 296(24): 2939-2946.
10. Daffertshofer M, Mielke O, Pullwitt A, Felsenstein M, Hennerici M. (2004). "Transient ischemic attacks are more than "ministrokes". " *Stroke* 35(11): 2453-2458.

11. Diener, H.C, Christian Weimar. (2012). "Leitlinien für die Diagnostik und Therapie in der Neurologie.": Vaskuläre Erkrankungen", 5. Auflage, 307-324, Thieme, Stuttgart
12. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. (1999). "Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view." *Trends Neurosci* 22(9): 391-397.
13. Epstein D, Mason A, Manca A.. (2008). "The hospital costs of care for stroke in nine European countries." *Health Econ* 17(1 Suppl): S21-31.
14. Evers SM, Struijs JN, Ament AJ, van Genugten ML, Jager JH, van den Bos GA. (2004). "International comparison of stroke cost studies." *Stroke* 35(5): 1209-1215.
15. Fuentes B, Castillo J, San José B, Leira R, Serena J, Vivancos J, Dávalos A, Nuñez AG, Egido J, Díez-Tejedor E; Stroke Project of the Cerebrovascular Diseases Study Group, Spanish Society of Neurology. (2009). "The prognostic value of capillary glucose levels in acute stroke: the GLyceria in Acute Stroke (GLIAS) study." *Stroke* 40(2): 562-568.
16. Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, Mullany CJ, Schaff HV, O'Brien PC, Johnson MG, Williams AR, Cutshall SM, Mundy LM, Rizza RA, McMahan MM. (2007). "Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery: a randomized trial." *Ann Intern Med* 146(4): 233-243.
17. Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, O'Connell JE, Johnston DE, Cartlidge NE, Bamford JM, James OF, Alberti KG; GIST Trialists Collaboration. (2007). "Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK)." *Lancet Neurol* 6(5): 397-406.
18. Guercini F, Acciarresi M, Agnelli G, Paciaroni M. (2008). "Cryptogenic stroke: time to determine aetiology." *J Thromb Haemost* 6(4): 549-554.
19. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC Jr, Kwiatkowski T, Levine SR, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marler JR, Patel S, Tilley BC, Albers G, Bluhmki E, Wilhelm M, Hamilton S; ATLANTIS Trials Investigators; ECASS Trials Investigators; NINDS rt-PA Study Group Investigators. (2004). "Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials." *Lancet* 363(9411): 768-774
20. Helgason, C. M. (1988). "Blood glucose and stroke." *Stroke* 19(8): 1049-1053.
21. Hirsch, I. B. (2012). "Understanding low sugar from NICE-SUGAR." *N Engl J Med* 367(12): 1150-1152.
22. Ingels C, Debaveye Y, Milants I, Buelens E, Peeraer A, Devriendt Y, Vanhoutte T, Van Damme A, Schetz M, Wouters PJ, Van den Berghe G. (2006). "Strict blood glucose control with insulin during intensive care after cardiac surgery: impact on 4-years survival, dependency on medical care, and quality-of-life." *Eur Heart J* 27(22): 2716-2724.

23. Jacob, S. and S. Nitschmann (2010). "[Intensive or conventional glucose control in critically ill patients: NICE-SUGAR (The Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation Study)]." *Internist (Berl)* 51(5): 670, 672-673.
24. Johnston KC, Hall CE, Kissela BM, Bleck TP, Conaway MR; GRASP Investigators. (2009). "Glucose Regulation in Acute Stroke Patients (GRASP) trial: a randomized pilot trial." *Stroke* 40(12): 3804-3809.
25. Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D, Emmert M, Baltzer N, Neundörfer B, Schöffski O, Krobot KJ. (2006). "Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project." *Stroke* 37(5): 1179-1183.
26. Kreisel SH, Berschin UM, Hammes HP, Leweling H, Bertsch T, Hennerici MG, Schwarz S. (2009). "Pragmatic management of hyperglycaemia in acute ischaemic stroke: safety and feasibility of intensive intravenous insulin treatment." *Cerebrovasc Dis* 27(2): 167-175.
27. Krinsley, J. S. (2004). "Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients." *Mayo Clin Proc* 79(8): 992-1000.
28. Kwon S, Hartzema AG, Duncan PW, Min-Lai S. (2004). "Disability measures in stroke: relationship among the Barthel Index, the Functional Independence Measure, and the Modified Rankin Scale." *Stroke* 35(4): 918-923
29. Lazar HL, Chipkin S, Philippides G, Bao Y, Apstein C. (2000). "Glucose-insulin-potassium solutions improve outcomes in diabetics who have coronary artery operations." *Ann Thorac Surg* 70(1): 145-150.
30. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brodt TG, Toni D, Grotta JC, Albers GW, Kaste M, Marler JR, Hamilton SA, Tilley BC, Davis SM, Donnan GA, Hacke W; ECASS, ATLANTIS, NINDS and EPITHET rt-PA Study Group, Allen K, Mau J, Meier D, del Zoppo G, De Silva DA, Butcher KS, Parsons MW, Barber PA, Levi C, Bladin C, Byrnes G. (2010). "Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials." *Lancet* 375(9727): 1695-1703.
31. Luders, S. and J. Schrader (2009). "[Prevention of stroke: what is evidence based?]." *Internist (Berl)* 50(12): 1337-1344.
32. Mankovsky, B. N. and D. Ziegler (2004). "Stroke in patients with diabetes mellitus." *Diabetes Metab Res Rev* 20(4): 268-287.
33. Masuhr KF, N. M. (2004). *Neurologie, Teil B, Durchblutungsstörungen des Gehirns und Rückenmarks* In: Bob K und Bob A, Duale Reihe 5. Aufl., Thieme, Stuttgart, .
34. McCormick, M. T., et al. (2008). "Management of hyperglycemia in acute stroke: how, when, and for whom?" *Stroke* 39(7): 2177-2185.

35. Meairs S, Wahlgren N, Dirnagl U, Lindvall O, Rothwell P, Baron JC, Hossmann K, Engelhardt B, Ferro J, McCulloch J, Kaste M, Endres M, Koistinaho J, Planas A, Vivien D, Dijkhuizen R, Czlonkowska A, Hagen A, Evans A, De Libero G, Nagy Z, Rastenyte D, Reess J, Davalos A, Lenzi GL, Amarenco P, Hennerici M. (2006). "Stroke research priorities for the next decade--A representative view of the European scientific community." *Cerebrovasc Dis* 22(2-3): 75-82.
36. Mehta SR, Yusuf S, Díaz R, Zhu J, Pais P, Xavier D, Paolasso E, Ahmed R, Xie C, Kazmi K, Tai J, Orlandini A, Pogue J, Liu L; CREATE-ECLA Trial Group Investigators.. (2005). "Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial." *JAMA* 293(4): 437-446.
37. Nagi M, Pfefferkorn T, Haberl RL (1999). "Blood glucose and stroke." *Nervenarzt* 70(10): 944-949.
38. Nolte CH<sup>1</sup>, Jungehulsing GJ, Rossnagel K, Roll S, Haeusler KG, Reich A, Willich SN, Villringer A, Muller-Nordhorn J. (2009). Vascular risk factor awareness before and pharmacological treatment before and after stroke and TIA. *Eur J Neurol.* 2009 Jun;16(6):678-83.
39. Nolte CH, Malzahn U, Kühnle Y, Ploner CJ, Müller-Nordhorn J, Möckel M. (2011). "Improvement of Door-to-Imaging Time in Acute Stroke Patients by Implementation of an All-Points Alarm." *J Stroke Cerebrovasc Dis.*
40. Peters A, Schweiger U, Pellerin L, Hubold C, Oltmanns KM, Conrad M, Schultes B, Born J, Fehm HL. (2004). "The selfish brain: competition for energy resources." *Neurosci Biobehav Rev.* 28(2): 143-80.
41. Poeck, K. (1988). "Intraarterial thrombolytic therapy in acute stroke." *Acta Neurol Belg* 88(1): 35-45..
42. Pulsinelli, W. (1992). "Pathophysiology of acute ischaemic stroke." *Lancet* 339(8792): 533-536.
43. Quinn TJ, Dawson J, Walters MR. (2011). "Sugar and stroke: cerebrovascular disease and blood glucose control." *Cardiovasc Ther* 29(6): e31-42.
44. Quinn, T. J. and K. R. Lees (2009). "Hyperglycaemia in acute stroke--to treat or not to treat." *Cerebrovasc Dis* 27 Suppl 1: 148-155.
45. Ribo M, Molina C, Montaner J, Rubiera M, Delgado-Mederos R, Arenillas JF, Quintana M, Alvarez-Sabín J. (2005). "Acute hyperglycemia state is associated with lower tPA-induced recanalization rates in **stroke** patients." *Stroke* 36 (8): 1705-9
46. Schlenk F<sup>1</sup>, Nagel A, Graetz D, Sarrafzadeh AS. (2008) "Hyperglycemia and cerebral glucose in aneurysmal subarachnoid hemorrhage." *Intensiv Care:* 34(7):1200-7
47. Scott JF, Robinson GM, French JM, O'Connell JE, Alberti KG, Gray CS. (1999). "Glucose potassium insulin infusions in the treatment of acute stroke patients with



- mild to moderate hyperglycemia: the Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST)." *Stroke* 30(4): 793-799.
48. Staszewski, J. (2007). "Atrial fibrillation characteristics in patients with ischaemic stroke." *Kardiol Pol* 65(7): 751-757; discussion 758-759.
  49. Sulter G, Steen C, De Keyser J.. (1999). "Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials." *Stroke* 30(8): 1538-1541.
  50. Van den Berghe G, Wilmer A, Milants I, Wouters PJ, Bouckaert B, Bruyninckx F, Bouillon R, Schetz M. (2006). "Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units: benefit versus harm." *Diabetes* 55(11): 3151-3159.
  51. Van den Berghe G, Weekers F, Baxter RC, Wouters P, Iranmanesh A, Bouillon R, Veldhuis JD (2001). "Intensive insulin therapy in critically ill patients." *N Engl J Med* 345(19): 1359-1367.
  52. Veltkamp R, Jüttler E, Pfefferkorn T, Purucker J, Ringleb P. (2012). "Current registry studies of acute ischemic stroke." *Nervenarzt* 83(10): 1270-4.
  53. Walters MR., Weir CJ, Lees KR. (2006). "A randomised, controlled pilot study to investigate the potential benefit of intervention with insulin in hyperglycaemic acute ischaemic stroke patients." *Cerebrovasc Dis* 22(2-3): 116-122.
  54. Ward A, Payne KA, Caro JJ, Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL. (2005). "Care needs and economic consequences after acute ischemic stroke: the Erlangen Stroke Project." *Eur J Neurol* 12(4): 264-267.
  55. Weir CJ, Murray GD, Dyker AG, Lees KR. (1997). "Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long-term follow up study." *BMJ* 314(7090): 1303-1306.
  56. Wolf PA, D'Agostino RB, O'Neal MA, Sytkowski P, Kase CS, Belanger AJ, Kannel WB. (1992). "Secular trends in stroke incidence and mortality. The Framingham Study." *Stroke* 23(11): 1551-1555.
  57. Yong, M. and M. Kaste (2008). "Dynamic of hyperglycemia as a predictor of stroke outcome in the ECASS-II trial." *Stroke* 39(10): 2749-2755.

## 8 ANHANG

### Anhangverzeichnis

A 1: National Institute of Health Score.....	59
A 2: Modified Rankin Score.....	60
A 3: Barthel Index .....	61
A 4: Konventionelle Schema zur Behandlung von Glukosestoffwechselstörungen bei Schlaganfallpatienten .....	63
A 5: Protokoll zur intensivierten Behandlung der Hyper-/Hypoglykämie bei akutem Hirninfarkt .....	64

## A 1: National Institute of Health Score

Item	Bewertung	
1a Bewusstsein	0	Wach
	1	somnolent
	2	Soporös
	3	Komatös
1b Fragen	0	beide Fragen korrekt (akt.Monat/Alter d. Patienten)
	1	eine korrekt
	2	beide inkorrekt
1c Aufforderungen	0	beide Aufforderungen korrekt (Augen auf/Hand schließen)
	1	eine korrekt
	2	beide inkorrekt
2 Bulbusbewegungen	0	ohne pathologischen Befund
	1	partielle Blickparese
	2	komplette Blickparese oder fixierte Deviation conjugée
3 Gesichtsfeld	0	ohne pathologischen Befund
	1	partielle Hemianopsie
	2	komplette Hemianopsie
	3	bilaterale Hemianopsie
4 Facialisparese	0	ohne pathologischen Befund
	1	diskrete Parese
	2	ausgeprägte Parese
	3	komplette Parese
5 Arm recht/links	0	ohne pathologischen Befund oder nicht beurteilbar
	1	Absinken über 10 Sekunden
	2	kann nicht über 10 Sekunden gehalten werden
	3	keine Kraftentfaltung gegen Schwerkraft
	4	keine Willkürliche Bewegung
6 Beine rechts/links	0	ohne pathologischen Befund oder nicht beurteilbar
	1	Absinken über 5 Sekunden
	2	kann nicht über 5 Sekunden gehalten werden
	3	keine Kraftentfaltung gegen Schwerkraft
	4	keine Willkürliche Bewegung
7 Ataxie	0	ohne pathologischen Befund oder nicht beurteilbar
	1	Ataxie einer Extremität
	2	Ataxie zweier Extremitäten

Fortsetzung A 1

Item	Bewertung	
8 Sensibilität	0	ohne pathologischen Befund
	1	leichtes oder mäßiges Defizit an mehr als einer Extremität
	2	schweres oder vollständiges Defizit einer Körperseite
9 Sprache	0	ohne pathologischen Befund oder nicht beurteilbar
	1	leichte bis mäßige Aphasie
	2	schwere Aphasie
	3	Jargon/keine Sprache
10 Sprechen	0	ohne pathologischen Befund oder nicht beurteilbar
	1	leichte bis mäßige Dysarthrie
	2	schwere Dysarthrie
11 Neglekt	0	ohne pathologischen Befund
	1	Aufmerksamkeitsstörung für visuelle oder sensible Qualitäten einer Seite
	2	Aufmerksamkeitsstörung für visuelle oder sensible Qualitäten beidseits

**A 2: Modified Rankin Score**

0	keine Symptome
1	Keine wesentliche Funktionseinschränkung trotz Symptomen; kann alle gewohnten Aufgaben und Aktivitäten verrichten
2	Geringgradige Funktionseinschränkung; unfähig alle früheren Aktivitäten zu verrichten, ist aber in der Lage, die eigenen Angelegenheiten ohne Hilfe zu erledigen
3	Mäßiggradige Funktionseinschränkung; bedarf einiger Unterstützung, ist aber in der Lage, ohne Hilfe zu gehen
4	Mittelschwere Funktionseinschränkung; unfähig, ohne Hilfe zu gehen und unfähig, ohne Hilfe für die eigenen körperlichen Bedürfnisse zu sorgen
5	Schwere Funktionseinschränkung; bettlägerig, inkontinent, bedarf ständiger Pflege und Aufmerksamkeit
6	Tod

### A 3: Barthel Index

	Punkte	Item
<b>Essen</b>		
	10	komplett selbständig oder selbständige PEG-Beschickung/-Versorgung
	5	Hilfe bei mundgerechter Vorbereitung, aber selbständiges Einnehmen oder Hilfe bei PEG-Beschickung/-Versorgung
		kein selbständiges Einnehmen und keine MS/PEG-Ernährung
<b>Aufsetzen &amp; Umsetzen</b>		
	15	komplett selbständig aus liegender Position in (Roll-)Stuhl und zurück
	10	Aufsicht oder geringe Hilfe (ungeschulte Laienhilfe)
	5	erhebliche Hilfe (geschulte Laienhilfe oder professionelle Hilfe)
	0	wird faktisch nicht aus dem Bett transferiert
<b>Sich waschen</b>		
	5	vor Ort komplett selbständig inkl. Zähneputzen, Rasieren und Frisieren
	0	erfüllt "5" nicht
<b>Toilettenbenutzung</b>		
	10	vor Ort komplett selbständige Nutzung von Toilette oder Toilettenstuhl inkl. Spülung / Reinigung
	5	vor Ort Hilfe oder Aufsicht bei Toiletten- oder Toilettenstuhlbenutzung oder deren Spülung / Reinigung erforderlich
	0	benutzt faktisch weder Toilette noch Toilettenstuhl
<b>Baden/Duschen</b>		
	5	selbständiges Baden oder Duschen inkl. Ein-/Ausstieg, sich reinigen und abtrocknen
	0	erfüllt "5" nicht
<b>Aufstehen &amp; Gehen</b>		
	15	ohne Aufsicht oder personelle Hilfe vom Sitz in den Stand kommen und mindestens 50 m ohne Gehwagen (aber ggf. mit Stöcken/Gehstützen) gehen

Fortsetzung A 3

	Punkte	Item
	10	ohne Aufsicht oder personelle Hilfe vom Sitz in den Stand kommen und mindestens 50 m mit Hilfe eines Gehwagens gehen
	5	mit Laienhilfe oder Gehwagen vom Sitz in den Stand kommen und Strecken im Wohnbereich bewältigen
		alternativ: im Wohnbereich komplett selbständig im Rollstuhl
	0	erfüllt "5" nicht
Treppensteigen		
	10	ohne Aufsicht oder personelle Hilfe (ggf. inkl. Stöcken/Gehstützen) mindestens ein Stockwerk hinauf- und hinuntersteigen
	5	mit Aufsicht oder Laienhilfe mind. ein Stockwerk hinauf und hinunter
	0	erfüllt "5" nicht
An- und Auskleiden		
	10	zieht sich in angemessener Zeit selbständig Tageskleidung, Schuhe (und ggf. benötigte Hilfsmittel z.B. Antithrombose-Strümpfe, Prothesen) an und aus
	5	kleidet mindestens den Oberkörper in angemessener Zeit selbständig an und aus, sofern die Utensilien in greifbarer Nähe sind
	0	erfüllt "5" nicht
Stuhlkontinenz		
	10	ist stuhlinkontinent, ggf. selbständig bei rektalen Abführmaßnahmen oder AP-Versorgung
	5	ist durchschnittlich nicht mehr als 1x/Woche stuhlinkontinent oder benötigt Hilfe bei rektalen Abführmaßnahmen / AP-Versorgung
	0	ist durchschnittlich mehr als 1x/Woche stuhlinkontinent
Harninkontinenz		
	10	ist harnkontinent oder kompensiert seine Harninkontinenz / versorgt seinen DK komplett selbständig und mit Erfolg (kein Einnässen von Kleidung oder Bettwäsche)

### Fortsetzung A 3

	Punkte	Item
	5	kompensiert seine Harninkontinenz selbständig und mit überwiegendem Erfolg (durchschnittlich nicht mehr als 1x/Tag Einnässen von Kleidung oder Bettwäsche) oder benötigt Hilfe bei der Versorgung seines Harnkathetersystems
	0	ist durchschnittlich mehr als 1x/Tag harninkontinent

#### **A 4: Konventionelle Schema zur Behandlung von Glukosestoffwechselstörungen bei Schlaganfallpatienten**

Hypoglykämie (BZ < 50 mg/dl)

Procedere

- Wacher Patient: 1-2 Stück Traubenzucker oder 4-8 Stück Würfelzucker, dann zwei Scheiben Brot
- Bewußtseinsminderung oder Koma / durch Hypoglykämie induzierter epileptischer Anfall: 40 ml Glucose 40% über einen zentralen Zugang i.v., Wiederholung bis zum Erwachen, dann Infusion von Glucose 10% und engmaschige BZ-Kontrollen. Bei drohendem unkalkulierbarem Zeitverlust durch Anlage eines ZVK muß trotz möglicher venöser Schädigung durch die Injektion die Gabe von 20%iger Glucoselösung über einen peripheren venösen Zugang erfolgen.
- Wenn kein i.v.-Zugang möglich bei Bewußtlosigkeit: Glukagon 1 mg i.m. (Fertigspritze)

#### **Hyperglykämie (BZ ≥ 150 mg/dl)**

Die Prognose von Schlaganfallpatienten wird durch eine Hyperglykämie verschlechtert, das Infarkt volumen ist im Vergleich zu normoglykämischen Patienten vergrößert. Dies wird vermutlich bedingt durch eine Verstärkung der Lactatbildung in den ischämisch geschädigten Neuronen.

- Cave: Glyceringabe bei Hirndrucktherapie - engmaschige BZ-Kontrollen (BZ-Grenzen 100-150mg/dl)

PROCEDERE

- Diabetiker: Diät 14 BE
- Fraktionierte Altinsulingabe:

- Altinsulin-Schema (Körpergewicht berücksichtigen, cave: Hypoglykämie),
- 1-stündliche BZ-Kontrollen (Zielwert  $\leq 140$  mg/dl)

Glucosekonzentration	Insulintherapie
BZ > 300 mg/dl	8–12 IE Altinsulin s. c.
BZ > 250 mg/dl	8 IE Altinsulin s. c.
BZ > 200 mg/dl	4–6 IE Altinsulin s. c.
BZ > 150 mg/dl	2–4 IE Altinsulin s. c.

oder

- Altinsulin-Perfusor (cave: Hypoglykämie und Hypokaliämie):

40 IE Altinsulin auf 40 ml NaCl 0,9% (1 IE Altinsulin / ml), Initiale Bolusgabe von 4 IE Altinsulin, dann Perfusor: mit 2–4 IE/24 h = 2–4 ml/h, Dosiskorrektur anhand stündlicher BZ-Kontrollen, 2-3 x Serumkalium-Kontrolle  $\Rightarrow$  Perfusorstop bei Serumglucose von  $\leq 100$  mg/dl, evtl. Kalium-Substitution (100 mmol / 24h führen zu einer Serumkalium-Erhöhung von 1 mmol/l bei normaler Nierenfunktion) je nach Substitutionsmenge: 40 mval / 24 h peripher (z.B. in 1000 ml NaCl 0,9%) oder 3–20 mmol/h über ZVK (IMC-Überwachung).

Merkhilfe: Die Gabe von 1 IE Altinsulin erfordert ungefähr die Gabe von 1,5 mval Kalium.

#### **A 5: Protokoll zur intensivierten Behandlung der Hyper-/Hypoglykämie bei akutem Hirninfarkt**

##### **Ziel**

Einstellung der Blutglukose auf Werte zwischen 120 - 150 mg/dl und Vermeiden einer Hypoglykämie in den ersten 72 Stunden nach Hirninfarkt

##### **Allgemeines Monitoring**

Untersuchungen aus Vollblut oder Kapillarblut



Ernährungsform	BZ-Untersuchungen
Nahrungskarenz*	4 x täglich (06.00, 12.00, 18.00 und 24.00 Uhr)
per os Ernährung	1/2 Stunde vor Mahlzeit und 3 Stunden nachher
Sondenkost oder komplette parenterale Ernährung*	4 x täglich (06.00, 12.00, 18.00 und 24.00 Uhr)

\* bei einem nüchtern BZ < 150 mg/dl an 2 aufeinanderfolgenden Tagen unter gleicher Kostform erfolgt eine BZ-Untersuchung bis zur Änderung der Kostform zunächst 2 x täglich (06.00, 18.00 Uhr).

## Behandlung der Hyperglykämie

Unter Insulintherapie mindestens 1x/die eine Kalium-Serum-Kontrolle.

### A. Behandlung mit subkutaner Insulin-Injektion

Korrekturschema für Patienten mit sämtlichen Ernährungsformen

BZ [mg/dl]	Normal-Insulin Dosis (s.c.)	Der Abstand der <b>BZ-Kontrollen</b> richtet sich nach der Kostform:  <b>Nahrungskarenz oder Sondenernährung (NK / SE):</b>
< 150	Kein Insulin	
150-174	2 IE, BZ	
175-199	3 IE, BZ	
200-249**	4 IE, BZ	
250-299	6 IE, BZ	
> 300	8 IE, BZ	

\*\* bei BZ  $\geq$  200 mg/dl an 2 aufeinander folgenden Messungen wird ein Insulin-Perfusor verwendet

Modifikation für Patienten mit einem höheren Insulinbedarf (vorbestehend bekannter Diabetes / Insulintherapie, erhöhter Insulinbedarf durch Sepsis, höhergradige Adipositas, etc.)

Wird mit o.g. Schema keine Korrektur der BZ-Werte in den Zielbereich erreicht, ist das Schema bis zum Erreichen des Zielwertes in 1 IE-Schritten zu erhöhen. Wird weiterhin keine ausreichende Korrektur erreicht => Diabeteskonsil anmelden (Fax 2938)

Modifikation für Patienten mit einer oralen Ernährung und unzureichender Korrektur

Um einen Anstieg der BZ-Werte durch die orale Kohlenhydrat-Aufnahme zu vermeiden, ist zusätzlich zur alleinigen Korrektur erhöhter BZ-Werte eine Insulingabe vor den Mahlzeiten notwendig.

Mahlzeit	Normal-Insulin Dosis (s.c.)
morgens	4 IE
Mittags	2 IE
abends	3 IE

**Wird mit dieser Startdosis keine adäquate BZ-Einstellung erreicht, ist das Schema bis zum Erreichen des Zielwertes in 1 IE Schritten zu erhöhen. Diabeteskonsil, falls weiterhin keine ausreichende Korrektur**

## B. Behandlung mit Insulin-Perfusor

Bei Patienten, die mit einem Insulin-Perfusor behandelt werden erfolgt stündlich eine BZ Kontrolle

Patienten die die SU verlassen (Diagnostik / Verlegung) nicht mit laufendem Insulin-Perfusor verlegen

BZ [mg/dl]	Normal-Insulin Dosis (i.v. als Perfusor)
< 150	Infusions-Stop
150-174	1 IE / Stunde
175-199	2 IE / Stunde
200-249	3 IE / Stunde
250-299	4 IE / Stunde
300-399	6 IE / Stunde
>400	8 IE / Stunde

**Wichtige Hinweise**

- In Phasen ohne KH-Zufuhr via Sondenkost / per os erfolgt bei laufendem Insulin-Perfusor eine kontinuierliche Zufuhr von 10% Glukoselösung 50 ml/h

## **Behandlung der Hypoglykämie**

Bei Patienten mit Hypoglykämie (BZ < 100 mg/dl) erfolgt halbstündlich über 2 Std. eine BZ Kontrolle

Die Glukoseinfusionslösung erfolgt fortlaufend bis 2 aufeinanderfolgende Messungen einen BZ > 100 mg/dl zeigen

Falls bei einer schweren Hypoglykämie kein adäquat funktionierender venöser Zugang vorhanden ist, wird umgehend 1 Ampulle Glucagon s.c. oder i.v. gegeben

<b>BZ [mg/dl]</b>	<b>Maßnahmen</b>
80-99	i.v. Bolus 10 ml 20% Glucose (NK / SE) oder 1 BE per os
60-79	i.v. Bolus 20 ml 20% Glucose, anschließend Infusion 10% Glucoselösung 50 ml/h (NK / SK) oder 3 BE per os
40-59	i.v. Bolus 40 ml 20% Glucose, anschließend Infusion 10% Glucoselösung 100 ml/h
< 40	i.v. Bolus 50 ml 20% Glucose, anschließend Infusion 10% Glucoselösung 150 ml/h  alternativ Applikation von 1 Ampulle Glucagon s.c. oder i.v.

## 9 Danksagung

Ich bedanke mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. Thomas Münte für die Bereitstellung aller erforderlichen Räumlichkeiten und Mittel. Weiter danke ich Herrn Prof. Dr. Günter Seidel für die Fragestellung, die hervorragende Betreuung und die wissenschaftliche Zusammenarbeit, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Auch möchte ich Herrn Prof. Dr. Morten Schütt danken, für die Hilfe bei der Entwicklung des intensivierten Behandlungsschemas.

Besonderer Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. Petersen und Herrn Dr. Hittinger für die Hilfe bei der Auswertung der CCT Daten. Für die Hilfe bei der statistischen Auswertung gilt der Dank Frau Dr. Claudia Hemmelmann.

## 10 Curriculum vitae



**Persönliche Daten:** Maximilian Eisler  
Geboren am 18.03.1982

**Beruflicher Werdegang:** Seit 02/2013: Assistenzarzt der medizinischen Klinik im St. Adolf Stift, Reinbek  
2004: Staatliche anerkannter Rettungsassistent, DRK Kassel

**Hochschulstudium:** 2012: 2. Staatsexamen an der Universität zu Lübeck  
2008: 1 Staatsexamen Universität Gießen  
2006: Beginn Studium Humanmedizin Universität Gießen

**Schulbildung:** 2001: Abitur, Theodor-Heuss-Gymnasium, Göttingen

**Beginn der Promotion:** 2008: Klinik für Neurologie Universität zu Lübeck

**Publikation:** 2014: Neurowoche 2014 Abstract Nummer 629, „Vergleich zweier Behandlungsverfahren zur Insulintherapie bei akutem Hirninfarkt“, Eisler, M., Seidel, G.

## 11 Abstract Nummer 629, Neurowoche 2014:

DGN Fortbildungsband 2014, p50, Seite 43-44:

### Vergleich zweier Behandlungsverfahren zur Insulintherapie bei akutem Hirninfarkt

M. Eisler<sup>1</sup>, G. Seidel<sup>2</sup>

(1) St. Adolf Stift – Reinbek, Hamburger Str. 41 – D - 21465 Reinbek

(2) Asklepios Klinik Nord – Heidberg, Tangstedter Landstrasse 400 – D - 22417 Hamburg

*Fragestellung:* Eine Hyperglykämie bei akutem Hirninfarkt (HI) ist assoziiert mit einer höheren Mortalität und stärkeren Behinderung. Entsprechend erscheint es sinnvoll Euglykämie anzustreben.

*Methode:* Im Rahmen unserer Analyse wurden retrospektive Daten von anonymisierten Patienten der Stroke Unit des Uniklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck durchgeführt (Januar 2009 – Mai 2010, N=71, Mittleres Alter (gesamtgruppe: 70,7 Jahre, 59% Männer). Zwei Behandlungsschemata wurden verglichen; das konventionelle (KBS, n=34) und das intensivierete Behandlungsschema (IBS, n=35) mit höher frequentierter Überwachung des Blutzuckers (BZ), sowie einer detaillierteren Stufentherapie bei Abweichung von Ziel-BZ. Das Ziel war die Einstellung des BZ auf Werte zwischen 120 - 150 mg/dl in den ersten 72 Stunden nach akutem HI mit Therapiestart innerhalb der ersten 6 Stunden nach Symptombeginn. Ausgewertet wurden als Primär Outcome Parameter die kumulative Dauer der Episoden in Euglykämie (BZ 120 – 150 mg/dl), Hyperglykämie (BZ über 150 mg/dl) und Hypoglykämie (BZ unter 60 mg/dl), nach 24, 48 und 72 Stunden. Als sekundär Outcome die Anzahl der BZ Messungen, die Änderungen, des NIHSS-, Barthel Index (BI) und modified Rankin Score (mRS), nach 24, 48 und 72 Stunden, sowie die Volumenzunahme der Infarktzone nach 72 Stunden, anhand von CT und MRT Daten.

*Ergebnisse:* Die kumulative Dauer der Episoden mit Euglykämie, Hyperglykämie und Hypoglykämie war zwischen den Behandlungsschemata nicht unterschiedlich (24 Stunden p: 0,5/0,3/0,3, 48 Stunden p:0,7/ 0,5/0,97, 72 Stunden p:0,6/ 0,4/0,97). Ebenso fanden sich keine signifikanten Unterschiede im Outcome (24 Stunden NIHSS: p:0,8/BI p:0,3 / mRS: p:0,4; 72 Stunden NIHSS p:0,97/ BI p:0,3 / mRS p:0,5) oder im Infarktvolumen (p: 0,3). Bei der Anzahl der Blutzuckermessungen fand sich dagegen ein signifikanter Unterschied nach 72 Stunden (IBS im Median 5 Messungen mehr als KBS, p:0,003).

*Schlussfolgerung:* In unserer retrospektiven Analyse macht es im Hinblick auf das klinische Outcome keinen Unterschied, ob das KBS oder das IBS zur Blutzuckereinstellung verwendet wird. Bei signifikant größerem Überwachungsaufwand kann das IBS nicht empfohlen werden.