

Simone Christiane Pesch
Dr. med. dent.

Hämoglobin A1c als prognostischer Faktor für Thrombolyse-assoziierte Blutungen beim akuten ischämischen Schlaganfall

Geboren am 12.08.1978 in Heidenheim/Brenz
Staatsexamen am 30.11.2007 an der Ruprechts-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Neurologie
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Peter Ringleb

Der Zusammenhang zwischen dem glykämischen Status in der Akutphase des ischämischen Schlaganfalles und dem klinischen Ergebnis ist nach wie vor größtenteils unklar. Obwohl viele Studien darauf hinweisen, dass Patienten, die an einem Diabetes mellitus leiden, eine schlechtere Prognose haben als andere Schlaganfallpatienten, besteht keineswegs Einigkeit in der Literatur, welche Parameter für die Prognoseabschätzung herangezogen werden sollten, welchen prädiktiven Wert diese haben und wie dieser Wert in der akuten Behandlungsphase eingeschätzt und beurteilt werden sollte. Dies gilt insbesondere für die intravenöse Thrombolyse-therapie.

Was die Thrombolyse angeht spielt noch ein weiterer Faktor bezüglich des glykämischen Status eine wichtige Rolle: die Gefahr einer durch die Thrombolyse ausgelösten intrazerebralen Blutung. Die Identifizierung von Patienten, die ein besonders hohes Risiko für eine solche Blutung haben, ist im klinischen Alltag für den Einsatz der Thrombolyse mit entscheidend. Bei Patienten mit Diabetes mellitus ist die derzeit vorherrschende Meinung, dass diese Patienten durch die chronische Schädigung kleiner Gefäße und die dadurch auch entstehende zerebrale Mikroangiopathie ein besonders erhöhtes Risiko für eine zerebrale Blutung nach Thrombolyse haben. In vielen Studien konnte dies gezeigt werden, allerdings gibt es fast ebenso viele Studien, die zeigen, dass ein erhöhter akuter Blutglukosespiegel das Blutungsrisiko erhöht.

Dabei ist allerdings zumindest theoretisch weder ein anamnestisch bekannter Diabetes an sich noch der akute Blutglukosespiegel ein verlässlicher Parameter. Letzterer vor allem aus den oben genannten Gründen, ein bekannter oder fehlender Diabetes mellitus in der Anamnese, da dieser zum einen nicht unbedingt bekannt gewesen sein muss, zum anderen ein bekannter Diabetes nicht unbedingt bedeutet, dass eine über das Maß hinaus gehende Mikroangiopathie vorliegt, insbesondere wenn die Blutzuckereinstellung über viele Jahre sehr gut ist. Ein die langfristige Blutzuckereinstellung weitaus besser einschätzender Parameter, der gleichzeitig auch relativ gut mit dem Ausmaß einer diabetischen Mikroangiopathie korreliert, ist der HbA1c-Wert. Diese Überlegungen stellen die Grundlage für die vorliegende Arbeit dar.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass 1. eine intrazerebrale Blutung, asymptomatisch oder symptomatisch, nach Thrombolyse-therapie beim akuten ischämischen Schlaganfall vor allem von der Schwere des Schlaganfalles gemessen anhand klinischer Parameter und vom glykämischen Status bei Aufnahme abhängt. Von den dabei untersuchten Parametern des glykämischen Status, akuter Blutglukosespiegel, Diabetes mellitus

anamnestisch und HbA1c-Wert, ist letzterer als einziger Parameter unabhängig mit einer Blutung assoziiert. Dabei zeigt sich eine nahezu lineare Korrelation zwischen erhöhten HbA1c-Werten und einem erhöhten Blutungsrisiko. In den bisherigen Veröffentlichungen zu diesem Thema wurden lediglich die beiden Parameter Blutglukose und Diabetes mellitus in der Anamnese untersucht, wobei sich unterschiedliche Ergebnisse zeigten. Das Ergebnis dieser Arbeit ist auch aus pathophysiologischer Sicht zumindest theoretisch besser erklärbar als ein Zusammenhang zwischen Blutungsrisiko und dem Vorliegen eines Diabetes mellitus oder des akuten Blutglukosewertes.

Das klinische Ergebnis war in der vorliegenden Arbeit vor allem vom Alter der Patienten, von der Schwere des Schlaganfalles und ebenfalls vom glykämischen Status abhängig. Von den drei genannten Parametern des glykämischen Status zeigte hierbei der akute Blutglukosewert den besten Zusammenhang. Auch dies lässt sich pathophysiologisch wiederum gut erklären. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse muss auch von einem indirekten Zusammenhang zwischen HbA1c-Wert und klinischem Ergebnis ausgegangen werden, welcher über das erhöhte Blutungsrisiko zustande kommt, das ja wiederum mit einem schlechten klinischen Ergebnis korreliert. Interessanterweise war in der vorliegenden Arbeit jede Art von Blutung, asymptomatisch oder symptomatisch, mit einem schlechteren klinischen Ergebnis assoziiert. Allerdings ließ sich trotz der großen Patientenzahlen der Zusammenhang zwischen erhöhtem HbA1c, dadurch erhöhtem Risiko für eine asymptomatische Blutung und dadurch wiederum ein höheres Risiko für ein schlechtes klinisches Ergebnis statistisch nicht hinreichend fassen, da die intrazerebrale Blutung nach Thrombolyse insgesamt ein seltenes Ereignis ist.

Ein Diabetes mellitus an sich stellt nach Thrombolysetherapie beim ischämischen Schlaganfall weder für eine intrazerebrale Blutung noch für ein schlechtes klinisches Ergebnis einen unabhängigen Prädiktor dar.

Die Interpretation dieser Ergebnisse im Hinblick auf die Befunde der Literatur ist komplex, da zum einen die Ergebnisse der vorliegenden Studien sehr heterogen und teilweise widersprüchlich sind und zum anderen bisher keine der Studien beim akuten ischämischen Schlaganfall systematisch zwischen Patienten mit chronisch oder nur akut erhöhten Blutglukosespiegeln, Patienten mit oder ohne Diabetes mellitus, behandelt oder unbehandelt und Patienten mit und ohne erhöhte HbA1c-Werte unterschieden hat. Auch fehlen konsistente Grenzwerte für die untersuchten Parameter. Außerdem sind die meisten Studien retrospektiv, nicht kontrolliert, monozentrisch und beinhalten dadurch teilweise einen schwerwiegenden Bias, vor allem auch durch die spezifische Patientenselektion. Die vorliegende Studie stellt in vieler Hinsicht leider keine Ausnahme dar: Obwohl die Daten prospektiv gesammelt wurden, war die Analyse retrospektiv und damit bereits einem erhöhten Bias ausgeliefert. Eine Kontrollgruppe fehlt, da es sich um eine Beobachtungsstudie handelt. Auch ist nicht klar, ob die bei Aufnahme gemessenen Blutglukosewerte denen während der Thrombolyse entsprachen, da lediglich die erste Messung in die Analyse einging. HbA1c-Werte korrelieren stark mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren wie beispielsweise den Werten des C-reaktiven Proteins oder Cholesterinwerten, die hier nicht erfasst wurden, so dass ein direkter Zusammenhang zwischen erhöhten HbA1c-Werten und dem Risiko einer intrazerebralen Blutung nach Thrombolyse nicht belegt werden kann. Daher sollten die Ergebnisse zumindest an einem oder zwei weiteren unabhängigen Patientenkollektiven, wenn möglich mit prospektiver Datenanalyse, repliziert werden, bevor sie als wahrscheinlich reliabel angesehen werden sollten.