RADIOLOGISCHE EINSATZFELDER

Schlaganfall-Forschung per Datensharing bringt neue Erkenntnisse über Risiko-Faktoren

Dr. Andreas Schindler

Die Daten vieler Patienten mit einer bestimmten Erkrankung können helfen, genau diese Krankheit besser zu verstehen – und zwar in allen Bereichen: Entstehung, Risikofaktoren, optimale Untersuchungsverfahren, mögliche Prophylaxe, bestmögliche Therapie. Deswegen werden aufwändige medizinische Studien gemacht. Aufgrund von Zeitlimits, Kosten und Aufwand ist die Teilnehmerzahl jedoch häufig beschränkt – und die Aussagekraft der Ergebnisse entsprechend nur proportional verlässlich. Darum hat Dr. med. Andreas Schindler vom Klinikum der LMU München einen anderen Ansatz verfolgt – Datensharing macht es möglich: Er hat 772 individuelle Patienten-Daten mehrerer Studien zusammengetragen und konnte so mittels spezieller statistischer Ansätze einen sehr viel größeren Informations-Pool bezüglich seines Forschungsthemas „Atherosklerotische Plaques und Schlaganfall-Risiko" analysieren. Das Ergebnis: Neue Erkenntnisse könnten jetzt dazu führen, andere Diagnostikverfahren einzusetzen und optimierte Therapien zu entwickeln, um gefährdete Patienten vor einem Schlaganfall zu schützen.

Herr Dr. Schindler, sie haben zu folgendem Thema geforscht: „Der Einfluss von in der MRT detektierten, eingebluteten Karotisplaques auf das erstmalige oder wiederholte Auftreten zerebrovaskulärer Ereignisse: eine individuen-basierte Metaanalyse". Klingt kompliziert – was steckt dahinter?

Ganz einfach ausgedrückt ging es bei meiner Studie darum, herauszufinden, welchen Einfluss ein bestimmter Typ atherosklerotischer Ablagerungen in der Halsschlagader, medizinisch Karotis, auf das Risiko eines erstmaligen oder wiederholten Schlaganfalls hat. Der Hintergrund ist: Bei der Atherosklerose handelt es sich um eine weit verbreitete Systemerkrankung der Arterien, bei der es durch Einlagerung von unter anderem Blutfetten zu Veränderungen der Gefäßwand kommt. Hierdurch entstehen Plaques, welche die Gefäße einengen können. Reißen diese aufgrund von Entzündungsprozessen in der Plaque auf oder reißen kleinste Gefäße in der Plaque ein, entstehen sogenannte eingeblutete Plaques. Das Gefährliche an ihnen: Sie fördern die Entwicklung von Blutgerinnseln an der Gefäßwand.

Und Blutgerinnsel können einen Schlaganfall auslösen.

Genau. Man geht davon aus, dass zirka 50 Prozent der Schlaganfälle durch Blutgerinnsel, sogenannte Thromben, ausgelöst werden. Diese bilden sich entweder im Herzen oder im Bereich von atherosklerotischen Plaques und können ins Gehirn geschwemmt werden, wo sie durch Einengung oder Verschluss der Gefäße neurologische Störungen, fachlich zerebrovaskuläre Ereignisse, auslösen. Dazu gehört im schlimmsten Fall ein Schlaganfall. Typisch sind aber auch andere Vorfälle wie eine transitorische ischämische Attacke, kurz TIA, mit vorübergehenden schlaganfallähnlichen Symptomen sowie die meist nur zeitweilige Sehstörung Amaurosis fugax. Beide Vorfälle gelten als mögliche Vorboten eines Schlaganfalls.

Was hat Sie auf das Thema gebracht?

Schlaganfall ist eine Volkskrankheit und in Europa die häufigste Ursache für eine bleibende Behinderung. Das Thema hat also eine hohe medizinische Relevanz. Zusätzlich hat die Bildgebung hier ein riesiges Potential, entscheidend zur Diagnosestellung und zur Risikoabschätzung beizutragen. Bisher wird zur Entscheidungsfindung, ob eine Karotisstenose, also eine Verengung der Halsschlagader, operativ-interventionell, das heißt über das Einbringen eines Stents, oder medikamentös behandelt wird, nur der Stenosegrad, also der Verengungsgrad, herangezogen. So werden zum Beispiel Patienten mit Schlaganfall nach den aktuellen Leitlinien erst ab einem Stenosegrad von 60 Prozent operiert. Dies ist aber aus pathophysiologischer Sicht fragwürdig, da Plaquerupturen und somit Einblutungen auch in nicht oder nur gering verengten Gefäßen auftreten können. Diese Leitlinien basieren auf Studien, die Ende der 1990er durchgeführt wurden, als noch keine modernen bildgebenden Verfahren verfügbar waren. Mit der Magnetresonanztomografie, der MRT, sollte es aber möglich sein, viel besser zu erkennen und zu entscheiden, welche Patienten eher von einer operativen und welche von einer konservativen, sprich medikamentösen Therapie, profitieren. Diese Auswahl ist sehr wichtig, denn auch eine Operation oder eine Intervention bergen ein Schlaganfallrisiko von zwei bis vier Prozent und sollten deshalb nur durchgeführt werden, wenn sie auch wirklich sinnvoll sind. Und dieser Entscheidungsprozess ist unserer Meinung nach in Kenntnis der Plaquemorphologie deutlich optimierbar.

Wie sind Sie auf den Ansatz mit den Patienten-Daten gekommen?

Mittels MRT kann man Einblutungen in Plaques sehr gut sehen. Bisher gibt es viele kleinere bis mittelgroße Einzelstudien, welche versucht haben, mit dieser Untersuchungsmethode den Einfluss einer Einblutung auf das Risiko für Schlaganfall, TIA und die kurzzeitige Blindheit abzuschätzen. Doch die jeweiligen Rahmenbedingungen wie Studiengröße oder unterschiedliche statistische Ansätze machten es schwer, genaue Risikoschätzungen für erstmalige oder wiederkehrende Schlaganfälle abhängig vom Vorliegen einer Einblutung zu geben, da bei den meisten Studien nur sehr wenige Schlaganfälle aufgetreten waren. Da es diese Einzelstudien schon gab, die ein erhöhtes Risiko signalisierten, kamen wir auf die Idee, eine spezifischere, individuen-basierte Metaanalyse durchzuführen, um dann genauer sagen zu können, welchen Effekt Einblutungen auf das Schlaganfallrisiko haben.

Eine individuen-basierte Metaanalyse – was ist das genau?

Das Ziel einer Metaanalyse ganz allgemein ist, einzelne Studien zu einem Thema zusammenzufassen und deren publizierte Endresultate statistisch aufzubereiten. Die Ergebnisse kleinerer Studien variieren zum Teil sehr stark, sodass häufig unklar bleibt, wie die Ergebnisse am Ende zu interpretieren sind. Bei einer normalen Metaanalyse werden die publizierten Daten aller zu einem Thema erschienenen Studien verwendet, so lange sie gewisse, zuvor definierte Qualitätskriterien erfüllen, und schließlich eine Art Mittelwert aller publizierten Studien ermittelt. Dieses Verfahren der statistischen Analyse hat aber ein großes Problem: Die eigentlichen Patientenrohdaten stehen nicht zur Verfügung, wodurch keine genauen Aussagen über einen eventuell vorhandenen Einfluss von Risikofaktoren, dem Alter, dem Geschlecht oder, wie in unserem Fall, dem Stenosegrad, dem Grad der Gefäßverengung, gemacht werden können. Mit der von uns durchgeführten individuen-basierten Metaanalyse gingen wir einen Schritt weiter: Uns standen die individuellen Daten aller Patienten zur

Verfügung. Dies ist ein unfassbar genauer und großer Informationspool, der jedes Statistikerherz höher schlagen lässt, und der es uns zum ersten Mal erlaubt hat, den Effekt von Einblutungen auf das Schlaganfallrisiko in Abhängigkeit des Stenosegrades sowie der Risikofaktoren zu bestimmen. Diese Daten gab es in dieser Form weltweit noch nicht.

War es sehr kompliziert, die vielen Daten zu erhalten?

Das war insgesamt ein sehr aufwändiger Prozess. Zuerst galt es, verschiedene medizinische Literaturdatenbanken anhand bestimmter Schlüsselbegriffe nach geeigneten Studien zu durchforsten. Das Resultat waren zunächst über 3000 Studien – daraus filterten wir letztendlich 13 relevante Publikationen. Wir haben die Autoren der Studien angeschrieben und darum gebeten, uns bestimmte Patientendaten, die ihren Studien zugrunde lagen – natürlich anonymisiert – für unsere Studie zur Verfügung zu stellen. Sieben von ihnen – unter anderem aus Kanada, Großbritannien und Japan – haben sofort zugesagt. Andere meinten, dass sie datenschutzrechtliche Bedenken hätten und bedauernswerter Weise nicht teilnehmen könnten.

Konnten Sie mit den Patienten-Daten sofort arbeiten?

Nein. Zuerst mussten wir Daten homogenisieren und standardisieren, da sie in den verschiedenen Studienzentren teilweise sehr unterschiedlich definiert waren. Und was das Ganze noch aufwändiger gemacht hat: Die statistischen Ansätze und Tools, die am Ende für die Aufbereitung, Auswertung und Präsentation der Daten notwendig sind, überschreiten die Fähigkeiten eines Schulmediziners. Deswegen ist die Mitwirkung einer Statistikerin unabdingbar gewesen.

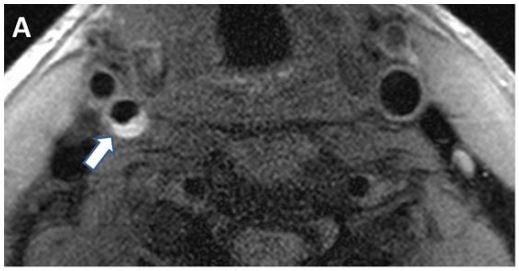
Welche neuen Erkenntnisse hat Ihre individuen-basierte Metaanalyse gebracht?

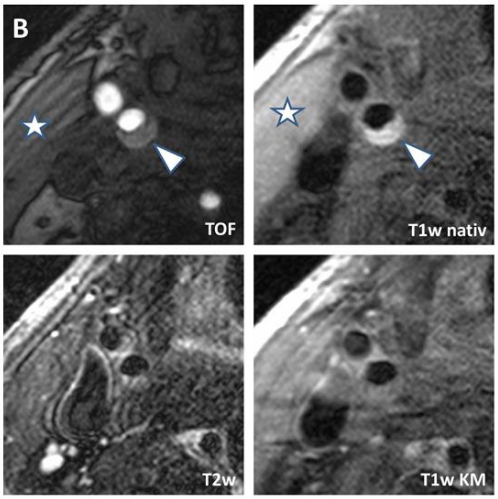
Wir konnten, unter anderem, genauere Risikoraten für das Auftreten eines Schlaganfalls bei Vorhandensein von eingebluteten Plaques ermitteln. So ist ein Ergebnis beispielsweise, dass bei einem Patienten, der bereits ein neurologisches Ereignis wie Schlaganfall, TIA oder eine vorübergehende Sehstörung erlitten hat, das Risiko für einen neuen Schlaganfall 9-mal höher ist, wenn er eingeblutete Plaques aufweist, als ohne dieses Merkmal. Das legt nahe, dass Einblutungen einen sehr hohen Einfluss darauf haben, ob ein Patient einen erneuten oder erstmaligen Schlaganfall entwickelt. Dieser Effekt war auch unabhängig vom Stenosegrad der Halsgefäße feststellbar. Das bedeutet, dass eine Einblutung bereits bei einem niedrigen Stenosegrad das Schlaganfallrisiko deutlich erhöht.

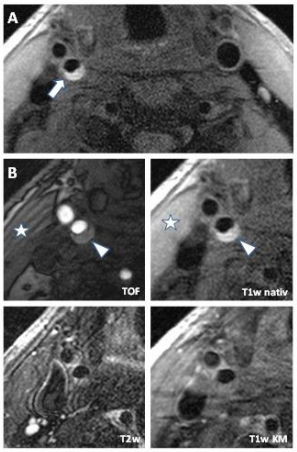
Wie sieht der nächste Schritt aus, damit Ihre Ergebnisse den Patienten zugutekommen?

In zukünftigen Studien, die den Effekt einer operativen oder interventionellen Therapie, beispielsweise Stenting, mit einer medikamentösen Therapie vergleichen, sollte bei allen teilnehmenden Patienten eine Plaque-MRT durchgeführt werden. So könnte auch in prospektiven randomisierten Studien bewiesen werden, dass dieses Untersuchungsverfahren zur Risikoabschätzung beitragen kann. Wissenschaftlich wäre es auch sehr interessant zu untersuchen, ob Schlaganfallpatienten mit einem Stenosegrad von kleiner 60 Prozent und einer Plaqueeinblutung von einer operativen Therapie profitieren. Diese Patienten werden bisher nicht operiert, haben aber anhand unserer Daten ein deutlich erhöhtes Schlaganfallrisiko. Gängige Leitlinien orientieren sich bei ihren Therapieempfehlungen aufgrund der aktuellen Studienlage noch lediglich am Stenosegrad und nicht an der Plaquemorphologie. Das Plaque-Imaging mittels MRT ist daher trotz eigentlich geringen Zeitaufwandes noch keine Routine im klinischen Alltag. Diese Diagnostik kann aber unseres Erachtens auch heute schon in Einzelfällen zur Entscheidung beitragen, ob man einem Patienten eher eine operative oder eine medikamentöse Therapie empfiehlt. Wir hoffen sehr, dass sich dieses Verfahren zunehmend etabliert, zumal eine Plaqueeinblutung mit fünf Minuten zusätzlicher Untersuchungszeit mittels MRT zuverlässig identifiziert werden kann.

GALERIE







A) T1-gewichtete, Fett-unterdrückte MR-Aufnahme eines 66-jährigen Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall auf der selben Seite einer großen eingebluteten Karotisplaque in der rechten Halsschlagader (Arteria carotis interna)(Pfeil).
B) Vergrößerte Aufnahmen der symptomatischen Plaque der rechten Halsschlagader in unterschiedlichen Wichtungen. Die Pfeilspitze deutet auf das Einblutungsareal, welches in der Time-of-Flight (TOF-) und in der nativen T1-gewichteten Sequenz zum angrenzenden Musculus sternocleidomastoideus (Stern) hyperintens (hell) erscheint. Die korrespondierende Fläche erscheint in der T2-gewichteten Sequenz iso- bis hypointens (dunkel), was für eine akute Typ 1 Einblutung spricht. Nach Kontrastmittelgabe (T1w KM) zeigt sich keine Kontrastmittelaufnahme in die große Plaque, was auf einen großen Fettkern in der Plaque hinweist. Die fibröse Kappe ist nicht durchgängig abgrenzbar und die Gefäßoberfläche irregulär.