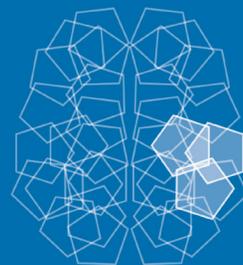


Newsletter Kompetenznetz Schlaganfall



Nr. 27 | September 2022

www.kompetenznetz-schlaganfall.de

Grußwort

Liebe Leser*innen,

wir freuen uns, Ihnen die aktuelle Ausgabe des Newsletters überreichen zu dürfen.

Nach einem weiteren Pandemiejahr hat die Analyse über die Folgen dieser Ausnahmezeit begonnen. Interessanterweise haben gerade Schlaganfallpatienten auch davon profitieren können, wie Stefan Knecht in seinem Artikel über Versorgungsforschung schlussfolgert.

Inwieweit sich das Auge als Fenster zum Gehirn auch für die Schlaganfalldiagnostik

nutzen lässt, erläutern Franziska Rauscher und Johanna Girbardt in ihrem Beitrag. Simone Kühn stellt in ihrem Artikel die positiven Effekte vor, die ein Aufenthalt im „Grünen“ auf das Gehirn hat. Und Ulrich Dirnagl gibt Tipps an die Hand, um seriöse von unseriösen Studien einfacher unterscheiden zu können.

Damit greifen wir hier auch zwei Themen auf, die auf unserem Prophylaxe-Seminar am 3. Dezember 2022 weiter vertieft werden und zu dem wir Sie sehr herzlich einladen. Dieses Jahr endlich wieder als Präsenzveranstaltung in Berlin und zusätz-

lichem Online-Zugang. Aktuelle Informationen finden Sie auch auf der Internetseite des KNS: www.kompetenznetz-schlaganfall.de.

Wir hoffen, dass wir Sie bei der Lektüre des Newsletters mit interessanten Neuigkeiten überraschen konnten. Für Hinweise, Kommentare und Kritik sind wir wie stets dankbar.

Prof. Dr. Arno Villringer

Diagnostik

Das Auge als Fenster zum Gehirn

Das Auge ist aufgrund seiner gemeinsamen embryologischen Entwicklung anatomisch als Teil des zentralen Nervensystems anzusehen. An der Netzhaut sind gemeinsame Veränderungen systemischer Gehirnerkrankungen wie beispielsweise Ischämien oder Amyloidablagerungen bei M. Alzheimer erkennbar. Zudem gelingt es, aufgrund der funktionell-anatomischen Verbindung über die Sehbahn lokalisierte intrazerebrale Veränderungen wie Schlaganfälle, die eine transsynaptische Degeneration von Nervenfasern verursachen können, zu erkennen (Anjos et al. 2016; Dinkin 2017).

In den letzten Jahren gewinnt die Optische Kohärenztomographie (OCT) auch in der Neurologie zunehmend an Interesse und findet für einige klinische Fragestellungen

bereits Anwendung, beispielsweise für die Multiple Sklerose. In der Augenheilkunde ist OCT bereits ein etabliertes nicht-invasives Bildgebungsverfahren, um zwei- und drei-dimensionale Aufnahmen aus biologischem Gewebe in Mikrometerauflösung zu erzeugen.

Die große bevölkerungsbasierte LIFE-Adult Studie (Leipziger Forschungszentrum für Zivilisationskrankheiten) wird an der Universität Leipzig durchgeführt. Auf Basis dieser großen Populationskohorte mit 10.000 Erwachsenen wurden von der Arbeitsgruppe um Dr. Franziska Rauscher verschiedene umfangreiche Netzhaut-OCT-Analysen vorgenommen.

Anhand der zirkumpapillären Messung der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL) kann eine Aussage über den Bereich der gesamten Netzhaut getroffen werden, da

sämtliche Nervenfasern sich an dieser Stelle zum Nervus opticus vereinen. Eine Aufteilung des OCT-Ringscans in Segmente ermöglichte eine sektorielle Assoziation der Nervenfaserschichtdicke mit Gehirnparametern. In einer Untersuchung von 17 verschiedenen neurokognitiven Tests konnte festgestellt werden, dass eine dünne retinale Nervenfaserschicht überwiegend mit schlechterer kognitiver Leistung assoziiert ist. Dabei waren die jeweilig betroffenen OCT-Segmente sehr testspezifisch. Wir analysierten 11.124 Augen von 6.471 Probanden (55,5 Jahre alt [19,1-79,8 Jahre], 46,9 % männlich). Abbildung 1 zeigt exemplarisch für 5 ausgewählte Tests die statistisch signifikant assoziierten Segmente. Positive Zusammenhänge sind grün und negative Zusammenhänge rot gefärbt. Für den Trail-Making-Test (TMT-A), bei

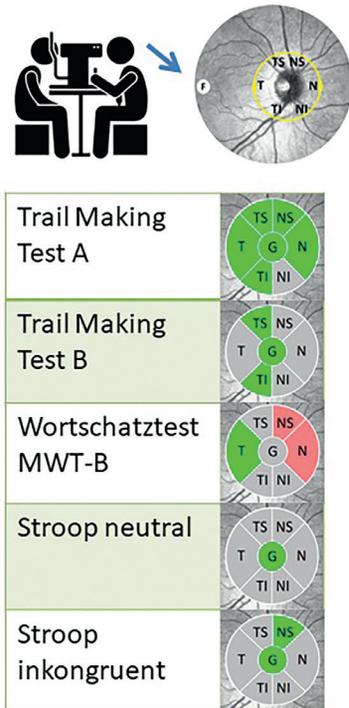


Abb. 1: Messung der zirkumpapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke (RNFLT) um den N. opticus. Für fünf kognitive Tests wird die statistisch signifikante Assoziation (grün=positiv, rot=negativ) mit der retinalen Nervenfaserschichtdicke dargestellt.

dem die Aufmerksamkeit untersucht wird, fand sich das Maximum der Segmente mit statistisch signifikanter Assoziation. Eine dünne Netzhaut bei schlechterem Kognitionstestergebnis wurde für alle Segmente, mit Ausnahme des Segmentes nasal-inferior, festgestellt. Interessanterweise konnte ausschließlich im Wortschatztest MWT-B, der die kristalline Intelligenz untersucht, gleichzeitig sowohl ein dünner temporaler Sektor als auch ein dickerer nasaler und nasal-superiorer Sektor bei schlechteren Kognitionstestergebnissen festgestellt werden. In der Originalpublikation Girbardt et al. 2021 werden die Ergebnisse für jeden einzelnen Kognitionstest ausführlich präsentiert und zusätzlich nach Augenseite und Geschlecht ausgewertet. Allgemein bekannt ist die retinotopie Zuordnung von hemiretinaler Information auf Ebene der Photorezeptoren oder auch der Ganglienzellen (Abbildung 2 A). Informationen von nasalen Netzhautorten kreuzen am Chiasma opticum zur kontralateralen Gehirnhälfte und Informationen der temporalen Hemiretina

werden ipsilateral weiter verschaltet. Da die retinalen Nervenfasern, welche die Axone der Ganglienzellen bilden, zur nasal lokalisierten Papilla n. optici ziehen, kann bei einer zirkumpapillären OCT-Messung nicht an allen Lokalisationen die Projektion zu einer bestimmten Gehirnseite vorgenommen werden (Abbildung 2 B). Die Abbildung 2 C demonstriert für das rechte Auge, dass überwiegende Teile der Segmente N (nasal), NS (nasal-superior) und T (temporal) kreuzende Nervenfasern enthalten (rot), wohingehend in den restlichen violett gefärbten Segmenten eine Zuordnung nicht möglich ist. Wir haben unsere Datenanalyse getrennt nach Augenseite vorgenommen. Für den TMT-A zeigt sich für das rechte Auge ein Verteilungsmuster wie in der Abbildung 1. Für linke Augen war nur noch das globale Mittel statistisch signifikant. Daraus lässt sich beispielsweise für diesen Test ein stärkerer Zusammenhang von RNFLT mit der linken Gehirnhälfte annehmen. Diese Erkenntnis deckt sich mit Ergebnissen von Läsionsstudien, die eine Assoziation von TMT mit verschiedenen Lokalisationen des linken Frontal- und Parietallappens demonstrieren konnten (Barbey et al. 2012; Gläscher et al. 2012).

Eine weitere OCT-Auswertung, die in der ophthalmologischen Routine Anwendung findet, ist der Makula-Volumencan. Dabei kann in einem quadratischen Scanbereich um die Makula, respektive Fovea (F in Abb. 2 C) für 10 verschiedene Schichten in die Tiefe die Schichtdicke bestimmt werden. Auch hier kann eine sektorielle Auswertung erfolgen. In einer weiteren Analyse unserer Arbeitsgruppe werden im MRT bestimmte Gehirnvolumina mit retinalen Parametern verglichen. Auch hier sind überwiegend dünne Gehirnvolumina mit dünnen Makulaschichten assoziiert. Diese können ebenfalls sektoriell analysiert werden und somit Effekte sehr genau zugeordnet werden.

Zusammenfassend bietet die Methode der OCT die Möglichkeit, degenerative Veränderungen des zentralen Nervensystems lokalisiert am Auge zu erkennen. Die Messung ist schnell, günstig, nebenwirkungsfrei, hochauflösend und wird in der ophthalmologischen Routine breit verfügbar eingesetzt. Spezifische Veränderungen bei Patienten ohne verursachende

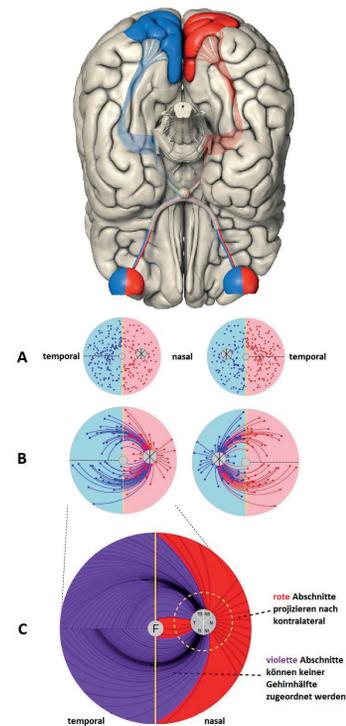


Abb. 2: Projektion retinaler Strukturen zur korrespondierenden Gehirnseite. Die Retina wird im Bereich der Fovea (F), die Teil der Makula ist, durch einen vertikalen Meridian in eine temporale und nasale Hemiretina geteilt. A zeigt die Projektion der Hemiretinae zu den korrespondierenden Gehirnhemisphären auf Ebene der Photorezeptoren und Ganglienzellen. B zeigt die Projektion der retinalen Nervenfasern (RNFL) zum N. opticus. In C sind peripapilläre Areale rot markiert, die zur kontralateralen Gehirnhälfte projizieren. Violett markierte Abschnitte können keiner Gehirnhälfte zugeordnet werden, da die Fasern von den Zellkörpern beider Hemiretinae stammen können.

Augenpathologie können ein Hinweis für Erkrankungen des ZNS geben und Anlass zu weiterführender Diagnostik sein oder als Verlaufsparemetere eingesetzt werden.



Weitere Informationen:

Dr. Franziska Rauscher (li)

E-Mail: Franziska.Rauscher@medizin.uni-leipzig.de

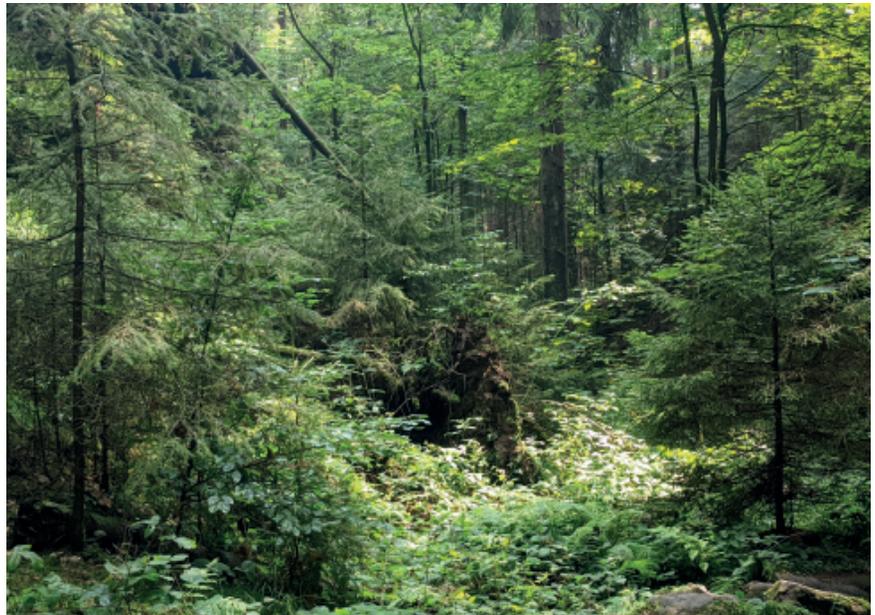
Johanna Girbardt

E-Mail: girbardt@cbs.mpg.de

Umweltmedizin

Wie unsere Lebensumwelt unser Gehirn beeinflusst

Schon lange beschäftigt sich unsere Forschung mit der Frage, ob und unter welchen Bedingungen sich das menschliche Gehirn plastisch verändern kann. Immer wieder haben wir Hinweise darauf gefunden, dass Funktionsweise und Struktur des Gehirns auch bei erwachsenen Menschen durchaus veränderbar sind. Viele Studien konnten beispielsweise zeigen, dass Lebensstilfaktoren wie das Trinken von Alkohol, Rauchen oder ungesunde Ernährung einen negativen Einfluss auf das menschliche Gehirn haben. Gezielte Trainingsinterventionen mit sportlicher Aktivität, kognitiven Aufgaben oder sogar kommerziellen Videospiele können sich aber auch positiv auf das Gehirn auswirken. Allerdings haben wir immer wieder beobachtet, wie schwierig es ist, das menschliche Verhalten langfristig zu beeinflussen. Meist halten sich die Teilnehmer an solchen Studien nur so lange an die neuen „verordneten“ Verhaltensweisen, wie die Studie andauert, und geben sie anschließend wieder auf. Wir alle wissen ja auch, dass körperliche Bewegung uns guttut, aber viel seltener schaffen wir es wirklich, uns aufzuraffen und regelmäßig Sport zu treiben. Aus diesem Umstand heraus haben wir begonnen uns zu fragen, welchen Einfluss unsere Lebensumwelt auf unser Gehirn hat. Wenn die Umwelten von Menschen ähnliche Effekte aufweisen wie Trainingsinterventionen, könnte man diejenigen mit positiven Auswirkungen fördern und damit das Leben vieler Menschen zugleich positiv beeinflussen. In der psychiatrischen Forschung gibt es schon lange die Beobachtung, dass einige psychiatrische Erkrankungen wie Schizophrenie, Angststörungen und affektive Störungen wie z.B. die Depression in Städten häufiger vorkommen als auf dem Land. Die Psychiatrie hat dieses Phänomen vor allem durch die Stressoren in Städten erklärt. Es mag jedoch auch sein, dass es gesundheitsförderliche Faktoren auf dem Land gibt, die in Städten einfach fehlen. Im Rahmen der Berliner Altersstudie II gelang uns z.B. der Nachweis eines positiven



Symbolbild Wald ©Ulrike Lachmann

Zusammenhang zwischen der Waldfläche im Umkreis von 1 km um die Wohnadresse der Probanden und der Integrität einer Hirnstruktur (Amygdala), die in besonderer Weise mit der Verarbeitung von Stress assoziiert worden ist. Da dies allerdings eine korrelative Studie war, können wir nicht sagen, was Henne und Ei ist, ob also Menschen mit einer bestimmten Hirnveranlagung in bestimmte Regionen ziehen, oder ob die Wohngegend einen Einfluss auf die Gehirnstruktur der Probanden genommen hat.

In einer kürzlich von uns durchgeführten Studie haben wir die Hirnfunktion von Probanden im Magnetresonanztomographen (MRT) untersucht und dann auf einen Spaziergang in den Grunewald in Berlin oder in die Schloßstraße, eine belebte Einkaufsmeile in Berlin, geschickt. Im Anschluss an diesen Spaziergang haben wir erneut ihre Hirnfunktion untersucht und beruhigende Effekte des Waldes auf die Aktivität der Amygdala gefunden. Da wir die Probanden zufällig auf den einen oder den anderen Spaziergang geschickt haben, können wir relativ sicher sein, dass die von uns zugewiesene physikalische Umwelt diesen Effekt ausgelöst hat. Diese beiden Befunde legen nahe, dass Aufenthalte im

Wald und auch das Leben nahe dem Wald einen positiven Effekt auf das menschliche Gehirn haben könnten. Derzeit versuchen wir herauszufinden, welche Aspekte des Waldes diese Auswirkung haben: Reicht es, Bilder von Bäumen zu sehen, muss man die Geräusche des Waldes hören, oder spielen Gerüche wie Terpene, die ätherischen Öle von Bäumen, eine Rolle?

Auf alle Fälle lohnt es sich für uns, unser Augenmerk darauf zu richten, in welchen Umgebungen wir uns aufhalten, denn sie könnten ebenso wie unser Lebensstil unsere Gehirnstruktur und -funktion und damit auch unser psychisches und physisches Wohlbefinden beeinflussen.



Weitere Informationen:

Prof. Simone Kühn

E-Mail: kuehn@mpib-berlin.mpg.de

Versorgungsforschung

Erkenntnisse aus der COVID-Pandemie: Schlaganfallversorgung ginge deutlich billiger und besser

Die meisten Schlaganfallpatienten sind auch nach der Akutversorgung noch so stark beeinträchtigt, dass sie intensive und gezielte Rehabilitation brauchen. Eine solche Anschlussrehabilitation sollte schnell beginnen, weil Immobilität zu weiterem Funktionsverlust führt und das Risiko für Komplikationen erhöht. Zusätzlich vermutet man eine in den Wochen nach Gehirnverletzung langsam abnehmende Neuroplastizität, so dass späte Rehabilitation weniger effizient sein dürfte als frühe. Im Gegensatz zu den Erfolgen bei der Organisation der Prähospitalphase haben die Neurologen es bis heute nicht geschafft, die Posthospitalphase, also den Übergang zur Rehabilitation bruchfrei zu organisieren, obwohl sie als Berufsgruppe sowohl die Akutversorgung wie auch Anschlussrehabilitation verantworten. Der Bruch entsteht vor allem dadurch, dass Krankenkassen Anträge für Anschlussrehabilitation verlangen, deren Bearbeitung Planbarkeit einschränkt und Zeit kostet.

Versorgungsforscher von der Universität Düsseldorf haben jetzt die Konsequenzen dieses Vorgehens aufgedeckt und im Deutschen Ärzteblatt berichtet (*Studer et al. 2021 Dtsch Aerzteblatt 118:346–347*). Zur Hilfe kam ihnen, dass das Gesundheitsministerium während der ersten COVID-Welle das Antragsverfahren für sechs Wochen ausgesetzt hatte. Dies bot ein natürliches Experiment.

Das Konsortium fand, dass die Möglichkeit zur direkten Weiterverlegung von Patienten in die Anschlussrehabilitation die Gesamtbehandlungszeit der Patienten um 10 Tage verkürzte, indem die Verweildauer in den Akuthäusern sank und die Aufenthaltszeit in den Neurorehabilitationskliniken unverändert blieb (Abb. 1). Auch die Komplikationsrate während der Neurorehabilitation war nicht erhöht, vielmehr wurde bei den schwer betroffenen Patienten sogar eine bessere Funktionserholung beobachtet.

Forschungsleiter Stefan Knecht schätzt, dass das Prüfverfahren der Kranken-

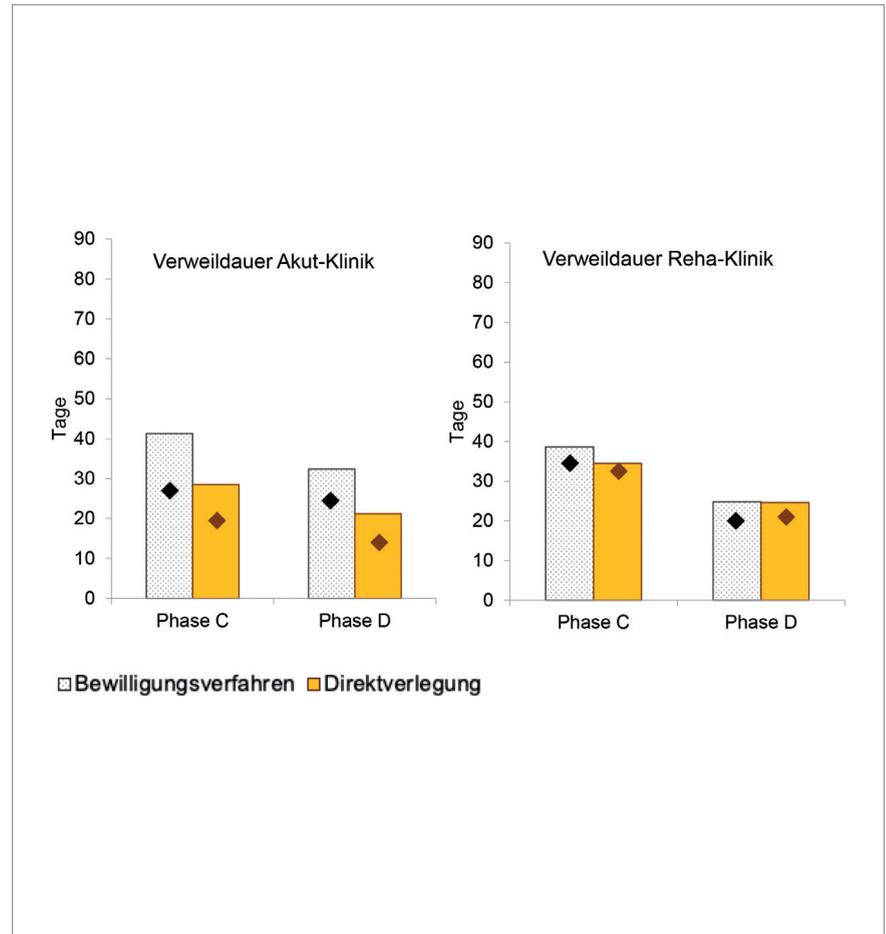


Abb. 1: Verweildauern von Schlaganfallpatienten in zuweisenden Krankenhäusern (links) und weiterbehandelnden Neurorehabilitationskliniken (rechts) vor und während ausgesetzten Bewilligungsverfahrens für noch erheblich mithilfebedürftige (Phase C) und schon teilselbstständige (Phase D) Patienten: Direktverlegungen führten zu kürzeren Aufenthalten in den Krankenhäusern und keinen verlängerten Aufenthalten in den Rehabilitationskliniken (Karo zeigt Mittelwerte, Kasten Mittelwerte plus Standardfehler).

kassen durch Liegezeitverlängerung pro Jahr knapp zwei Milliarden Euro Kosten verursacht ohne den geringsten Nutzen für die Patienten und wahrscheinlich sogar zu deren Schaden. Der Gemeinsame Bundesausschuss jedoch hat jetzt, wie vom Intensivpflege- und Rehabilitationsstärkungsgesetz gefordert, Kriterien für eine prüfungsfreie Verlegung in Anschlussrehabilitationen vorgelegt, aber just die für noch erheblich mithilfebedürftige Schlaganfallpatienten ausgespart, spricht für diese Gruppe die Bewilligungshürde belassen – und dies in voller Kenntnis der hier angeführten Ergebnisse.



Weitere Informationen:

Prof. Stefan Knecht

E-Mail: stefan.knecht@uni-duesseldorf.de

Mitteilungen aus der Industrie



Antidot – überflüssig bei NOAK-Therapie!

Dem ist natürlich nicht so. Antikoagulation und Schlaganfallprävention gehen bei Vorhofflimmern Hand in Hand.¹ Für ein extra Plus an Sicherheit jedoch sorgt dabei in einer Notfallsituation die effektive und vollständige Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung durch ein spezifisches Antidot.

Im Allgemeinen ist es die Aufgabe eines Antidots, die unerwünschte Wirkung einer Substanz schnell aufzuheben und so Leben zu retten.

Solche Notfallmedikamente lassen sich aber nicht nur gegen Gifte einsetzen, sondern können im Fall der Nicht-Vitamin-K-Antagonisten orale Antikoagulanzen (NOAK) auch dann zum Einsatz kommen, wenn die eigentlich erwünschte antikoagulatorische Wirkung schnell aufgehoben werden muss.

Bestes Beispiel: Das Dabigatran-spezifische Antidot Idarucizumab (Praxbind®). Obwohl sich die Antikoagulation mit dem NOAK Dabigatran (Pradaxa®) über die letzten zehn Jahre im Rahmen der Schlaganfallprävention bei VHF bewährt hat, wurden NOAK nach ihrer Zulassung anfangs noch zurückhaltend verschrieben und standen damals noch nicht im Fokus der Therapie. Eine wesentliche Hürde beim Einsatz der NOAK war zu dieser Zeit die Angst vor schweren Blutungen ohne die Option eines spezifischen Gegenmittels.² Doch seit seiner Zulassung im Jahr 2015 schließt das Dabigatran-spezifische Antidot Idarucizumab diese Sicherheitslücke und

lässt die Angst vor schweren Blutungen im Zusammenhang mit NOAK in den Hintergrund treten.³

Idarucizumab wirkt spezifisch und nimmt so eine wichtige Rolle in der antikoagulatorischen Therapie mit dem NOAK Dabigatran ein. So lässt es sich einsetzen bei

- Notfalloperationen oder anderen dringlichen Eingriffen sowie
- lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen.³

Von diesem zusätzlichen Schutz profitieren insbesondere aktivere Vorhofflimmern-Patienten, denn gerade z. B. beim Sport oder im Straßenverkehr kann es jederzeit zu einem unvorhergesehenen Notfallereignis kommen. Gut, wenn Ihre Patienten dann dank vorausschauender Therapieplanung und der Verfügbarkeit eines spezifischen Antidots für solche Situationen gerüstet sind.

Literatur

¹ Fachinformation Pradaxa®, Stand 2021.

² Groth A et al. *Der Kardiologe* 2015; 9: 379–392.

³ Fachinformation Praxbind®, Stand Juli 2020.

Mitteilungen aus der Industrie

Apixaban versus Rivaroxaban: Weniger GI-Blutungen bei VHF*- Patient:innen im Versorgungsalltag

Die meisten schweren Blutungen bei Patient:innen mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (VHF*) unter Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen (NOACs) sind gastrointestinale (GI-)Blutungen, die lebensbedrohlich sein können.^{1,2} Das Risiko für schwere GI-Blutungen steigt mit dem Alter an.³ Für die Therapieentscheidung zur Schlaganfallprophylaxe ist es daher wichtig, das GI-Blutungsrisiko bei VHF*-Patient:innen zu erkennen.

Aktuelle Daten, unter anderem zu GI-Blutungen unter Apixaban vs. Rivaroxaban, liefern Ray et al. in ihrer retrospektiven Datenanalyse aus dem Versorgungsalltag[#]. Hierzu wurden die Daten von über 500.000 VHF*-Patient:innen ≥ 65 Jahre mit einer Apixaban- oder Rivaroxaban-Verschreibung analysiert.^{‡,4} Neben dem primären kombinierten Endpunkt, der schwere ischämische oder hämorrhagische Ereignisse[§] umfasste, wurden die Gesamtmortalität[¶] und nicht-tödliche extrakranielle Blutungen als sekundäre Endpunkte betrachtet.⁴ Letztere inkludierten GI-Blutungen.

Der Vergleich der Daten aus dem Versorgungsalltag zeigte, dass unter Apixaban weniger schwere ischämische oder hämorrhagische Ereignisse[§] sowie weniger GI-Blutungen gegenüber Rivaroxaban auftraten (Abb. 1a,b).^{‡,4} Dies ergänzt die Erkenntnisse aus den Zulassungsstudien

(Abb. 1c). So war die Einnahme von Apixaban in der ARISTOTLE-Studie mit keinem Anstieg des GI-Blutungsrisikos gegenüber Warfarin verbunden.⁵ Unter Apixaban traten zudem weniger Schlaganfälle/systemische Embolien und weniger schwere Blutungen im Vergleich zu Warfarin auf.⁵ In der ROCKET-AF-Studie erhöhte Rivaroxaban das GI-Blutungsrisiko im Vergleich zu Warfarin.⁶

Auch die *European Society of Cardiology* (ESC)-Leitlinien von 2020 betonen die Wichtigkeit der Wahl des NOACs. Als einziges NOAC in der Standarddosierung war Apixaban nicht mit einer Zunahme an GI-Blutungen gegenüber Warfarin assoziiert.^{**7}

Fußnoten

* Patient:innen mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren.

‡ Der Vergleich der Faktor-Xa-Inhibitoren ermöglicht nur die Generierung von Hypothesen. Es existieren derzeit keine direkten randomisierten kontrollierten Vergleichsstudien.

§ Ischämischer Schlaganfall, systemische Embolie, hämorrhagischer Schlaganfall, andere intrakranielle Blutungen oder tödliche extrakranielle Blutungen (Tod innerhalb von 30 Tagen nach Auftreten der Blutung).

¶ Tödliche ischämische oder hämorrhagische Ereignisse (Tod innerhalb von 30 Tagen nach Ereigniseintritt) oder andere Todesfälle während des Follow-up.

Beobachtungsstudien zeigen nur Assoziationen zwischen Variablen, keine Kausalität. Ein Studienbias durch unbekannte oder nicht untersuchte Faktoren kann nicht ausgeschlossen werden. Die Definitionen der Endpunkte unterscheiden sich teilweise von denen der randomisierten klinischen Studie und sind mittels ICD-9-CM sowie ICD-10-CM erhoben. Wie bei jeder Versicherungs-

datenbank besteht die Möglichkeit von Kodierungsfehlern und fehlenden Daten. Ein(e) Adjustierung/Matching ist nur für die bekannten demografischen und klinischen Patient:innencharakteristika möglich; für potenzielle nicht beobachtbare Störgrößen kann nicht adjustiert werden. Die Ergebnisse treffen unter Umständen nur auf die in der jeweiligen Datenbank erfasste Population zu. Bestimmte spezifische Patient:innenmerkmale wie z. B. Laborparameter sind nicht verfügbar. Wie in anderen Kohorten- und Langzeitstudien zu Gerinnungshemmern und Herz-Kreislauf-Erkrankungen brach ein erheblicher Anteil der Patient:innen die Behandlung ab. Trotzdem stimmten die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Eingangsparameter sowie einer begrenzten Nachbeobachtung auf ein Jahr nach Beginn der Gerinnungshemmung mit denen der Primäranalyse konsistent überein. Studiendaten erlauben keine Analyse nach pharmakologischen Auswirkungen der Plasmakonzentrationen oder der Bioverfügbarkeit. Die eingeschlossenen Proband:innen sind Medicare-Leistungsempfänger:innen in den USA. Die Ergebnisse können nicht verallgemeinert werden.

** Apixaban ist bei Läsionen/klinischen Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden, z. B. akute/kürzlich aufgetretene GI-Ulzerationen, kontraindiziert.

Literatur:

1. Steinberg B, et al. *Am J Cardiol.* 2017;119(10):1590–5.
2. Verso M, et al. *Thromb Res.* 2021;208:138–44.
3. Tiellemann T, et al. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am.* 2015;25(3):415–28.
4. Ray WA, et al. *JAMA.* 2021;326(23):2395–404.
5. Granger C, et al. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981–92.
6. Sherwood MW, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(21):2271–81.
7. Hindricks G, et al. 2020. *Eur Heart J.* 2021;42(5):373–498.

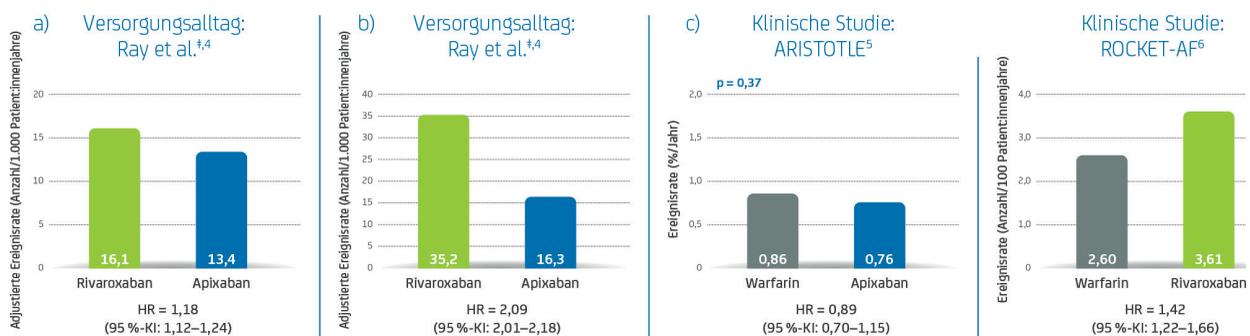


Abb. 1: Schwere ischämische oder hämorrhagische Ereignisse[§] im Versorgungsalltag (a), GI-Blutungen im Versorgungsalltag (b) und schwere GI-Blutungen in den Zulassungsstudien (c).

Metaforschung

Welchen wissenschaftlichen Studien kann ich trauen?

Täglich ergießt sich ein Tsunami wissenschaftlicher Artikel über uns. Es gibt etwa 30.000 medizinische Journale, keiner weiß das so genau, die jährliche Wachstumsrate liegt bei über 5 %. Die MEDLINE listet jährlich mehr als 1,7 Millionen Artikel, Tendenz unaufhörlich steigend. Häufig wird in den Publikationen Spektakuläres berichtet, Befunde, welche, wenn korrekt, nicht nur in den Worten der Autoren die medizinische Praxis revolutionieren könnten. So wurde kürzlich berichtet, dass die Transplantation von Faeces junger in alte Mäuse deren funktionelle Erholung nach experimentellem Schlaganfall deutlich verbessert. Spektakulär auch der Befund, dass ein 20 minütiges Telefonat mit dem Handy den Appetit steigert und bei einer Mahlzeit eine halbe Stunde später zu 25% mehr Nahrungsaufnahme führt.

Auch aus klinischen Studien erreicht uns Bemerkenswertes: Akupressur des Ohr-läppchens verhindert Depressionen nach Schlaganfall, und mittels transkranieller Gleichstrom-Stimulation des Gehirnkortex kombiniert mit Virtual Reality Therapie kann man den Outcome von Schlaganfallpatienten verbessern! Dies nur wenige Studienergebnisse die mir in den letzten Wochen beim Literaturstudium aufgefallen sind. Kann man diesen Resultaten trauen? Und wie verhält es sich mit Studien, die weniger spektakuläre Befunde berichten? Sind sie vertrauenswürdiger? Welche der unablässig auf uns nieder regnenden Artikel sind wirklich relevant für unsere Forschung oder unsere Patienten? Welche sind von ausreichender Qualität, um sich intensiver mit ihnen auseinanderzusetzen, eigene Arbeiten darauf aufzubauen oder sie auch nur zu zitieren?

Im folgenden möchte ich ein paar Handreichungen geben, welche beim Literaturstudium helfen können, diese Fragen zu beantworten. Insbesondere auf folgende Punkte sollten Sie bei der Lektüre achten:

Spektakuläre Ergebnisse oder Schlussfolgerungen? Bestehen Sie da-

| Kriterien | ACHTUNG! |
|-----------------------------|---|
| Typ I/II Fehler | Wenn „Signifikanzniveau“ von z. Bsp.: $p < 0,05$ das alleinige Maß für den gefundenen Effekt ist. |
| Deskriptive Statistik | Wenn der Standardfehler (SEM) als alleiniges Varianzmaß verwendet wird. |
| Verzerrungen | Wenn primäre/sekundäre Endpunkte nicht vordefiniert sind. |
| Open Data | Wenn Daten nicht offengelegt werden. |
| Präregistrierung | Wenn die Studie nicht präregistriert ist. |
| Interessenkonflikte | Wenn KEINE conflicts of Interest angegeben sind. |
| Korrelation oder Kausalität | Wenn Kausalität bei Korrelativen Studien suggeriert wird. |
| Overselling | Wenn hohe Signifikanz als Indikator für biologische Relevanz (Effektstärke) verkauft wird. |
| Limitationen | Wenn keine Limitationen genannt oder diese gleich „weggewischt“ werden. |
| Story telling | Wenn Hinweise auf Storytelling existieren. |

Abb. 1: Kriterien zur Beurteilung der Qualität von Studien

rauf, dass außergewöhnliche Behauptungen außergewöhnliche Beweise erfordern!

Typ I/II Fehler? Fünf Prozent ($p \leq 0.05$) ist ein sehr wenig stringentes aber dennoch universell verwendetes Signifikanzniveau. Insbesondere präklinische Studien haben zudem oft viel zu kleine Gruppengrößen, und damit zu geringe statistische Power. Beides zusammen führt zu einem hohen Anteil falsch positiver und falsch negativer Ergebnisse. Zudem werden tatsächlich existierende Effekte größtmäßig stark überschätzt. Auch klinische Phase II Studien haben vom Design her nicht genug statistische Power, um die Wirksamkeit einer Behandlung sicher zu beurteilen. Dennoch feiern sie häufig die Wirksamkeit einer Studienmedikation, dies gelingt vor allem durch den (unerlaubten) Rekurs auf sekundäre Endpunkte und nicht geplante post-hoc Analysen. Lassen Sie sich also nicht von statistischer Signifikanz blenden. Achten Sie auf Effektstärken und die statistische Power, die dahinter steckt.

Deskriptive Statistik? Häufig wird der Standardfehler (SEM) als Varianzmaß genutzt und Balkengraphen der Mittelwerte damit graphisch aufgehübscht. Dieser Trick soll die wahre Verteilung der Daten verschleiern, und Ihnen eindeutige Effekte suggerieren, wo häufig keine sind.

Verzerrungen? Viele Studien, insbesondere im präklinischen Bereich, kontrollieren Verzerrungen (Biase) im Studiendesign nicht ausreichend. Fast immer fehlt eine Festlegung auf primäre und sekundäre Endpunkte. Explorative Ansätze werden so im Artikel implizit und ohne großes Aufheben zu konfirmatorischen Studien undefiniert. Achten Sie also bei präklinischen Studien darauf, ob die Experimente randomisiert und verblindet durchgeführt wurden, und ob Ein- und Ausschlusskriterien prädefiniert wurden.

Open Data? Trotz Vorgaben der Journale (und häufig der Fördergeber) stellen die wenigsten Studien die im Artikel publizierten Originaldaten offen zur Verfügung. Im klinischen Bereich mag dies noch manchmal legalen Barrieren und dem Datenschutz geschuldet sein, im präklinischen Bereich sollte dies aber immer möglich sein. Falls in solchen Artikeln die Originaldaten nicht zugänglich gemacht werden, ist dies ein Warnsignal.

Präregistrierung? Durch Präregistrierung von Hypothesen, Studiendesign und geplanten Analysen erhöht sich die Vertrauenswürdigkeit von Studien enorm. Es erschwert nämlich das nachträgliche Verändern von Outcomes („outcome switching“), die selektive Analyse von

Daten, und reduziert ganz allgemein nicht deklarierte 'Freiheitsgrade' der Forscher. Es lohnt aber trotzdem beim Lesen des Artikels ein Blick auf die Präregistrierung, denn häufig weichen Studien davon ab, ohne dass dies Erwähnung findet. Präklinische Studien werden bisher leider fast nie präregistriert, dies schwächt deren Aussagekraft ganz grundsätzlich.

Interessenkonflikte? Klinische Arbeiten in den renommierten Journalen müssen Conflict of Interest (COI) Statements enthalten. Im präklinischen Bereich ist dies selten der Fall, obwohl hier häufig COIs vorliegen, insbesondere im Bereich des geistigen Eigentums und damit potentieller Kommerzialisierung. Ich empfehle daher eine kurze Suche nach den Autoren in einer Patentdatenbank (z.B. <https://www.epo.org/>), dies fördert dann häufig relevante, potentielle Interessenkonflikte zu Tage. Insofern sie nicht offengelegt wurden, lässt dies befürchten, dass die Studie auch andere Mängel hat.

Korrelation oder Kausalität? Nur zu häufig werden gleichförmige Veränderungen von zwei Variablen als Ursache-Wirkungsbeziehung verkauft. Das geht natürlich gar nicht, und schwächt die Aussagekraft der Studie massiv.

Overselling? Leider gängige Praxis: Neben anderen Tricks wird z.B. auf die statistische Signifikanz statt der biologischen Relevanz abgehoben, oder die relative Risikoreduktion statt der absoluten Risikoreduktion betont.

Limitationen? Es ist gute Publikationspraxis, einen Abschnitt der Diskussion eines Artikel den Limitationen der Studie zu widmen. Leider wird dieser häufig missbraucht, indem Nebelkerzen in Form von eher obskuren Limitationen diskutiert werden. Dies soll die Leser von den tatsächlich relevanten ablenken. In präklinischen Arbeiten werden in der Regel gleich gar keine Limitationen erwähnt, obwohl sie gerade in diesem Bereich häufig und für die Interpretation der Ergebnisse besonders wichtig sind.

Story telling? Viele Publikationen, insbesondere im präklinischen Bereich, erzählen „Stories“. Diese Narrative sind oft leicht

darin zu erkennen, dass die Absätze mit einem ‚Next we...‘ beginnen. Ganz so als ob die Studie linear von einer brillanten Hypothese bis zum abschließenden Beweis verlaufen wäre. Jeder, der je experimentell geforscht hat, weiß dass dies unmöglich ist. Vielmehr sollten wir Verdacht schöpfen, dass in solch einer Studie ganz viele Dinge gemacht wurden, von denen nur diejenigen ausgewählt wurden, welche zur Story passen, während alles andere unter den Teppich gekehrt wurde.

Es gibt also eine Reihe von Kriterien, die eine schnelle Orientierung bezüglich formaler Qualitätsaspekte und damit Glaubwürdigkeit einer Studie erlauben. Dies wird vermutlich in einer Vielzahl von Fällen eine vertiefte Auseinandersetzung mit der Publikation überflüssig machen, oder uns zu besonderer Aufmerksamkeit und Skepsis bei deren Studium gemahnen. Hat eine Studie dagegen wesentliche Hürden einer solch rein formalen Überprüfung passiert, wird man für ein fundiertes Urteil über deren Robustheit und Relevanz viel genauer hinschauen müssen, und auch ein Experte im Feld der Studie und insbesondere der verwendeten Methodik sein müssen. Zum Glück – denn mehr wäre aufgrund der Artikelflut nicht leistbar – wird durch die hier vorgeschlagene ‚Vorprüfung‘ dies in den meisten Fällen nur noch wenige, ausgewählte Publikationen betreffen.

(Literatur beim Herausgeber)



Weitere Informationen:

Prof. Dr. Ulrich Dirnagl

E-Mail: ulrich.dirnagl@bih-charite.de

Termine

1. November – 5. November 2022

95. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), Berlin hybrid
www.dgnkongress.org

3. Dezember 2022

13. Prophylaxe-Seminar des Kompetenznetzes Schlaganfall, Berlin und online
www.kompetenznetz-schlaganfall.de

14. Dezember – 17. Dezember 2022

12th World Congress for NeuroRehabilitation, Wien hybrid
www.wfnr-congress.org

19. Januar – 21. Januar 2023

ANIM 2023 – Arbeitstagung Neurointensivmedizin; 40. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurointensiv- und Notfallmedizin und der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft, Berlin
www.anim.de

Impressum

Herausgeber und Netzwerkzentrale:

Kompetenznetz Schlaganfall
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Mitte
Charitéplatz 1, 10117 Berlin
Telefon: +49 (0)30/450 560 145
Fax: +49 (0)30/450 560 945
E-Mail: info@schlaganfallnetz.de
Internet: www.kompetenznetz-schlaganfall.de

Verantwortlich:

Prof. Dr. med. Arno Villringer, Berlin/Leipzig
Leitender Koordinator

Redaktion:

Dr. med. Ulrike Lachmann, Berlin

Gestaltung KNS-Newslettertemplate:

www.danielheppe.de

Bezug:

Der Newsletter ist als pdf-Datei unter www.kompetenznetz-schlaganfall.de erhältlich.
Der Newsletter wird unterstützt von:

