

Abschlussbericht zum Vorhaben
**„Zusammenhang von Neuro-Imaging und
klinischem Verlauf
nach akuter Rückenmarkverletzung“**
(Kennziffer FR-0238)

Laufzeit

01.01.2016 – 28.02.2019
mit kostenneutraler Verlängerung bis zum 31.12.2021

Berichtszeitraum

01.01.2016 – 19.08.2021

Bericht vom 15.04.2022

Autoren

Dr. Lukas Grassner, PhD; Dr. Andreas Grillhösl,
PD Dr. Florian Högel, Dr. Iris Leister,
Orpheus Mach, Dr. D. Maier

Inhaltsverzeichnis

Kurzfassung deutsch

Kurzfassung englisch

1. Problemstellung

2. Forschungszweck/-ziel

3. Methodik

4. Ergebnisse des Gesamtvorhabens

5. Auflistung der für das Vorhaben relevanten Veröffentlichungen, Schutzrechtsanmeldungen und erteilten Schutzrechte von nicht am Vorhaben beteiligten Forschungsstellen

6. Bewertung der Ergebnisse hinsichtlich des Forschungszwecks/-ziels, Schlussfolgerungen

7. Aktueller Umsetzungs- und Verwertungsplan

8. Anhang/Anhänge

Unterschriftenseite verpflichtend für Kooperationsprojekte

Kurzfassung deutsch

Ziele: Bei Patienten und Patientinnen mit Verletzungen des Rückenmarkes fehlen objektive Biomarker, die den Schweregrad der Läsion, den therapeutischen Effekt einer etwaigen Behandlung oder das Outcome der betroffenen Patienten und Patientinnen charakterisieren oder voraussagen können. Hier besteht eine klinisch relevante Wissenslücke. Ziel dieses Vorhabens war die Untersuchung von diversen (standard- und advanced) MRT Untersuchungssequenzen mit dem Fokus auf deren Zusammenhang mit dem Schweregrad (gemessen mit einer klinischen sowie elektrophysiologischen Untersuchung) der Verletzung zu diversen Zeitpunkten. Ein weiterer Kernpunkt war die longitudinale Entwicklung dieser Parameter über den Zeitraum von einem Jahr.

Aktivitäten/Methoden: Wir haben eine prospektive, monozentrische longitudinale Studie im Zentrum für Rückenmarkverletzte der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau von 2016 - 2021 durchgeführt. Nach Anpassung des Studienprotokolls im Zuge des ersten Zwischenberichtes vom 20.09.2017 (i.e. Nichteinschließen von Patienten und Patientinnen mit thorakalen Rückenmarkverletzungen) konnten im Rahmen des Studienzeitraumes 52 Patienten und Patientinnen mit traumatischen zervikalen Rückenmarkverletzungen eingeschlossen werden. Diese erhielten zumindest 3 MRT-Untersuchungen in zeitlichem Zusammenhang mit klinischen und elektrophysiologischen Untersuchungen in jeweils prädefinierten Zeiträumen. Dieses Vorhaben konnte auf klinischer Ebene abgeschlossen werden. Die statistische Auswertung der Studie ist ebenfalls abgeschlossen.

Mittels MRT wurden über Routinesequenzen anatomische Parameter erhoben (Läsionslänge, -durchmesser, Präsenz von intramedullären Blutungen, Sagittal Grade, BASIC Score u.v.m). Des Weiteren wurden DTI (diffusion tensor imaging) Sequenzen gemessen (FA- fractional anisotropy, MD- mean diffusivity, AD- axial diffusivity, jeweils auf Höhe der Läsion und auf Höhe C0-C4 als Referenzbereich).

Ergebnisse: 52 Patienten und Patientinnen wurden eingeschlossen (46 m, 6 w). 13 Patienten und Patientinnen zeigten eine motorisch komplette Verletzung (i.e. AIS A und B) und 39 eine motorisch inkomplette Verletzung (i.e. 9 AIS C und 30 AIS D). Sowohl bei den routinemäßig erhobenen Sequenzen als auch bei den DTI Sequenzen zeigten sich statistisch und klinisch relevante Ergebnisse in unserer Studie:

- Der Sagittalgrad unterscheidet sich signifikant in unserer Studienkohorte nach dem Grad der neurologischen Erholung.
- Patienten und Patientinnen mit Signalveränderungen in den Hintersträngen des Rückenmarkes zeigen klinisch vermehrt sensorische Einschränkungen mit einer Tendenz zu einer schlechteren neurologischen Erholung.
- Patienten und Patientinnen mit intramedullären Blutungen in der Akutphase zeigen eine deutlich schlechtere neurologische Erholung.
- Die FA nimmt über den Beobachtungszeitraum ab (die klinische Relevanz muss noch geklärt werden).
- Die FA auf Läsionshöhe korreliert mit der motorischen Entwicklung im untersuchten Kollektiv.
- Die MD nimmt im Verlauf der Zeit wieder zu (die klinische Relevanz wird in den geplanten wissenschaftlichen Publikationen entsprechend diskutiert werden).

Kurzfassung englisch

Übersetzung der „Kurzfassung deutsch“

Purpose: Biomarkers that are able to objectively quantify the extent of injury, measure a therapeutic effect, or to predict outcome are missing in the spinal cord injury (SCI) field. This relevant knowledge gap is hindering clinical decision-making, as well as clinical research. With this study, we aimed to study any potential association between standard as well as advanced MR studies with clinical and electrophysiological examinations over time. We specifically tried to study the evolution of these parameters over time (i.e. 1 year).

Methods: We conducted a prospective, longitudinal cohort study at the Trauma Center Murnau between 2016 and 2021 including patients with acute SCI. After adjusting the study protocol due to hardware related acquisition artifacts in 2017 (i.e. exclusion of thoracic SCI patients), we focused solely on patients with cervical SCI. We included 52 patients throughout the study period. All included patients received at least three study related MRI investigations with predefined periods that were coordinated with a standard clinical exam (i.e. ISNCSCI – International Standard for Neurological Classification of Spinal Cord Injury) and an electrophysiological exam. The recruitment as well as the follow-up phase are finished. We have completed data entry, analysis, and the overall statistical evaluation.

We assessed a combination of parameters obtained via routine and advanced MRI imaging. With routine investigations, we scanned for the presence of intramedullary hemorrhage and analyzed multiple variables including lesion length, presence of edema, Sagittal Grade and Basic Score. Via DTI (diffusion tensor imaging), we assessed FA (fractional anisotropy), MD (mean diffusivity) and AD (axial diffusivity) at the lesion level as well as in the reference area, i.e. C0-C4.

Results: We included 52 patients in the final analysis (46 male, 6 female). Thirteen suffered from a motor complete SCI syndrome (AIS A and B) and the remaining 39 individuals had a motor incomplete injury (i.e. 9 AIS C and 30 AIS D patients). We identified significant relations between both routine and advanced imaging sequences, and clinical assessments. We outlined significant findings below:

- Sagittal Grade is significantly different among our patient cohort depending on their extent of neurological recovery.
- Patients with a pre-syrinx state (i.e. hyperintensities in the dorsal column) showed lower pinprick levels in their examination and have a trend towards worse neurological outcome.
- Intramedullary hemorrhage is a negative predictor for neurological recovery.
- FA is decreasing over time in all patients with SCI (clinical relevance needs to be assessed)
- FA at the lesion level correlates with motor recovery in our study cohort.
- MD is increasing over time (clinical relevance needs to be discussed in research articles)

1. Problemstellung

Die Prävalenz der Querschnittlähmung in Deutschland kann aufgrund fehlender belastbarer Statistiken nicht genau beziffert werden. Die Angaben zeigen einen Range zwischen 17.000 (1) und 140 000 (2). Bei der Inzidenz verhält es sich ähnlich; sie wird auf jährlich mehr als 2000 geschätzt (2). Die Betroffenen werden zu einem hohen Anteil in den Spezialzentren für Rückenmarkverletzte des Klinikverbundes der gesetzlichen Unfallversicherung behandelt, wobei der Klinikverbund dabei etwa 50% der in Deutschland vorhandenen Spezialbetten stellt. Eine möglichst genaue Einschätzung der neurologischen Prognose nach Rückenmarkverletzungen ist für Patienten und Patientinnen und ihre Angehörigen für die Abschätzung weiterer Lebensperspektiven, aber auch für die medizinischen Behandler sowie für die Kostenträger wichtig, um medizinisch geeignete Behandlungspfade frühzeitig zu initiieren und die stationäre Behandlung möglichst ökonomisch zu gestalten. Im Rahmen multizentrischer Studien wurden in den letzten Jahren im Hinblick auf die Erprobung neuer Behandlungsmöglichkeiten klinische Assessments zur Abbildung von klinischen Verläufen bei Patienten und Patientinnen mit Rückenmarkschädigung etabliert (3). Hierzu gehören u.a. die regelmäßigen Erhebungen des neurologischen Status nach dem ISNCSCI Protokoll (International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury) und neurophysiologische Messungen. Zwischenzeitlich sind diese Assessments im klinischen Alltag etabliert und standardisiert. Sensomotorische Veränderungen können mit diesen Assessments ausreichend zuverlässig detektiert und dokumentiert werden. Auch eine Einschätzung der Prognose ist eingeschränkt möglich (4, 5). So können hinsichtlich der Prognoseeinschätzung auch Korrelationen zwischen den Ergebnissen der klinisch neurologischen Untersuchungen und der neurophysiologischen Messungen und den zu erwartenden Handfunktionen und der Gangfähigkeit nach traumatischen Rückenmarkverletzungen festgestellt werden (6). Bei Bewusstseins getrübten, intubierten, polytraumatisierten und psychiatrisch erkrankten Patienten und Patientinnen sind die klinischen Untersuchungsmöglichkeiten aber sehr limitiert (7).

Nach Bozzo et al. (8) gibt es im Hinblick auf eine prognostische Einschätzung der neurologischen Entwicklung nach Rückenmarkläsion eine eindeutige Empfehlung für die kernspintomographische Untersuchung des Myelon. Entscheidend ist dabei die sagittale T2w-Sequenz. Auf dieser Sequenz basiert die Einteilung nach Bondurant (9), aus der sich die Möglichkeit einer neurologischen Veränderung nach dem ISNCSCI-Protokoll ableiten lässt. So verschlechtert beispielsweise eine Einblutung ins Rückenmark die Prognose erheblich. Möglicherweise könnte also durch die MRT-Diagnostik mit u. a. einer blutungssensitiven T2*w-Sequenz die Einschätzung der Prognose verbessert werden. Die DTI (diffusion tensor imaging), die im Rahmen des Neuro-Imaging als fortgeschrittene MR-Technik die Integrität der Bahnen der weißen Substanz darstellen kann, scheint sehr sensitiv in der Detektion von Myelonläsionen zu sein (10, 11). Cheran et al. (12) konnten eine gute Korrelation zwischen dem ISNCSCI Motor Score und DTI-Parametern bei Patienten und Patientinnen mit nicht-hämorrhagischen Myelonverletzungen nachweisen. Die Wertigkeit der DTI-Parameter im Hinblick auf eine mögliche neurologische Erholung ausgedrückt durch Veränderungen im ISNCSCI Protokoll und auf ein bildgebendes Instrument für ein Verlaufsmonitoring ist unklar.

Rückenmarkverletzungen führen zu weitreichenden Folgen für die betroffenen Patienten und Patientinnen, deren Angehörige und letztlich auch für das Gesundheitssystem. Trotz einer Verbesserung der rehabilitativen Maßnahmen in den letzten Jahrzehnten sind bis heute keine kausalen Therapiemöglichkeiten vorhanden. Bisherige wissenschaftliche Ansätze fanden trotz vielversprechender experimenteller Ansätze keinen Einzug in den klinischen Alltag. Ein mitentscheidender Faktor dafür ist das Fehlen von Surrogatparametern, die eine objektive Quantifizierung in der akuten, subakuten und chronischen Phase erlauben.

Primär soll dieses Forschungsvorhaben Patienten und Patientinnen mit einer Querschnittlähmung frühzeitig auf die veränderten Lebensbedingungen vorbereiten und Entscheidungshilfen zur darauf abgestimmten Therapiewahl und -zeitpunkt geben. Durch die sich in definierten Zeiträumen wiederholende Diagnostik kann möglicherweise zeitnah eine Prognose zur klinischen Entwicklung nach einer Querschnittlähmung abgegeben werden. Das gilt für Patienten und Patientinnen mit einer akuten, einer postakuten bis hin zu einer chronischen Querschnittlähmung. Eine frühzeitige und sich in definierten Zeiträumen wiederholende Diagnostik und Prognostik kann Hinweise darauf geben, welchen neurologischen Verlauf die Querschnittlähmung nehmen könnte.

Sekundär soll durch die Zusammenführung der Diagnostikmaßnahmen eine verbesserte Stratifizierung von Patientengruppen für zukünftige therapeutische Studien stattfinden. Hierdurch könnte die Heterogenität und die Größe der Patientengruppen reduziert werden, was zu kürzeren Rekrutierungszeiträumen und damit zu effektiveren Studien führen würde.

Neue kernspintomografische Bildgebung und Datenverarbeitungsverfahren sollen als zukünftige, erweiterte Diagnoseverfahren unter dem Begriff Neuro-Imaging eingeführt werden. Hochauflösende MRT-Bildgebung des Rückenmarks und seiner Komponenten können einen wichtigen methodischen Fortschritt in der klinischen Evaluation nach akuter traumatischer Myelonläsion darstellen. Untersucht werden sollen die Korrelationen von etablierten klinischen Untersuchungen nach dem ISNCSCI (International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury) Protokoll sowie neurophysiologischen Messungen (somatosensibel evozierte Potentiale (SSEP), motorisch evozierte Potentiale (MEP), H-Reflex und sympathische Hautreaktion (SHR)) mit kernspintomografischen Untersuchungen (MRT-Standardsequenzen, T2*w und DTI – diffusion tensor imaging) bei Patienten und Patientinnen mit einer traumatischen Rückenmarkverletzung. Zugrunde gelegt wird das EMSCI-Zeitschema (European Multicenter Study about Spinal Cord Injury, <http://emsci.org>), in dessen Ablauf die Wertigkeit des Neuro-Imaging in Bezug auf eine Verlaufsbeurteilung und Prognostik abgeschätzt werden soll.

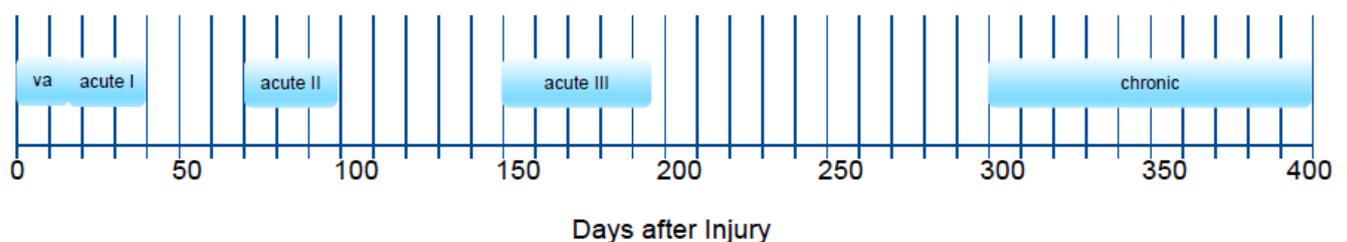


Abbildung 1 EMSCI Visitenplan

In Anlehnung an das genannte EMSCI-Protokoll fanden 4 Studienvisiten in den Zeiträumen Tag 1-15 (very acute), Tag 16-40 (acute I), Tag 70-98 (acute II) und Tag 300-400 (chronic) nach Eintritt der Rückenmarkverletzung statt. Alle vier Studienvisiten finden in der Forschungsstelle Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik Murnau statt. Zum Zeitpunkt der Visite 1 (very acute) und der Visite 2 (acute I) befanden sich die Patienten und Patientinnen noch im stationären Aufenthalt. Visite 3 (acute II) wurde je nach Status im stationären oder ambulanten Setting durchgeführt. Visite 4 wurde ausschließlich im Rahmen der ambulanten Kontrolluntersuchung durchgeführt.

Folgende Untersuchungen sind zu jeder Studienvisite vorgesehen:

- Neuro-Imaging (MRT-Untersuchung inklusive T2*-Sequenz und DTI (diffusion tensor imaging) Sequenz)
- klinische Untersuchung nach dem ISNCSCI Protokoll
- neurophysiologische Untersuchung (SSEP, MEP, H-Reflex und SHR)

Die DTI ist bei Patienten und Patientinnen mit cervicalen Myelonläsionen gut messbar, auch nach ventraler Spondylodese mit Implantaten. Bei Patienten und Patientinnen mit zusätzlicher dorsaler Instrumentierung war artefakt-bedingt die Akquisition erschwert, jedoch meist möglich.

Im anfänglichen Verlauf der Studie musste, anders als erwartet, festgestellt werden, dass jedoch die Messung der DTI im Läsionsbereich bei Patienten und Patientinnen mit thorakalen Myelonläsionen nicht oder nur erschwert möglich ist wegen der Metallartefakte. Diese entstehen vor allem durch die Pedikelschrauben im Bereich der

Brustwirbelsäule. Die Daten, die vor Beginn der Studie zur Machbarkeit erhoben wurden, zeigten diese Tatsache leider nur unzureichend. Begründet kann das im Nachhinein damit werden, dass viele der im Vorfeld des Forschungsprojektes erhobenen Daten von Patienten und Patientinnen mit nicht-traumatischen Myelonläsionen stammten, also keine Implantate aufwiesen. Zudem stellen wir bei den traumatischen Läsionen zunehmend langstreckiger werdende dorsale Versorgungen der Rumpfwirbelsäule auch im Falle einer Rückenmarkschädigung durch die neuen perkutanen Techniken fest. In diesen Fällen wird die DTI-Untersuchung durch die vielen transpedikulären Schrauben Artefakt-bedingt nicht mehr auswertbar. Im Rahmen der laufenden Studie konnten aber bei allen, auch bei den Patienten und Patientinnen mit thorakalen Myelonläsionen, DTI-Messungen auf der Referenzhöhe C0 bis C4 durchgeführt werden. Im Bereich der Halswirbelsäule werden von Halswirbelkörper 3-6 keine Pedikelschrauben, sondern dorsolaterale Schrauben – so genannte Massae laterales Schrauben – eingebracht. Die damit fehlende transpedikuläre Schraubenbesetzung ermöglicht meist eine DTI-Auswertung trotz erfolgter dorsaler Spondylodese.

2. Forschungszweck/-ziel

Wie in Punkt 1. erwähnt, fehlen objektivierbare Surrogatparameter. Aus dem gewählten Studiendesign ergaben sich folgende primäre Fragestellungen:

1. Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Neuro-Imaging (MRT-Standardsequenzen mit DTI-Untersuchung) und der klinisch-neurologischen Entwicklung nach dem ISNCSCI Protokoll
2. Besteht ein Zusammenhang zwischen der Entwicklung in der Neurophysiologie (SSEP, MEP, H-Reflex und SHR) und dem Neuro-Imaging (MRT-Standardsequenzen mit DTI-Untersuchung)

Null-Hypothese:

Bei Patienten und Patientinnen nach akuter traumatischer Myelonläsion besteht kein Zusammenhang zwischen dem Verlauf im Neuro-Imaging (MRT-Standardsequenzen mit DTI-Untersuchung) und dem klinischen Verlauf nach dem ISNCSCI Protokoll innerhalb eines Jahres.

Relevanz für die Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung:

Sollte ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Variablen aus den klinisch-neurologischen (ISNCSCI), neurophysiologischen (SSEP, MEP, H-Reflex und SHR) und kernspintomografischen (FA und ADC-Korrelat) Untersuchungen nachgewiesen werden können, hat diese Methode verbesserte Auswirkungen auf die Einschätzung des zu erwartenden medizinischen Verlaufs einer traumatischen Querschnittlähmung. Entsprechende therapeutische Maßnahmen, mit allen geeigneten Mitteln, könnten anschließend frühzeitiger als bisher im klinischen Verlauf in Erwägung gezogen werden. Das kann zu einer Ökonomisierung und einem besseren Rehabilitationsergebnis innerhalb der klinischen Behandlungszeiten beitragen.

3. Methodik

Vom 01.01.2016 – 23.10.2020 wurden 741 Patienten und Patientinnen, davon 573 mit einer akuten, traumatischen Verletzung des Rückenmarks (258 mit Paraparese/-plegie, 315 mit Tetraparese/-plegie) auf die Ein- und Ausschlußkriterien hin überprüft. Insgesamt 63 Patienten und Patientinnen, davon 52 mit einer Tetraparese/-plegie, wurden in die Studie eingeschlossen. Die 11 Patienten und Patientinnen mit einer Paraparese/-plegie werden, wie im 1. Zwischenbericht dargelegt, wegen der genannten technischen Ursachen nur eingeschränkt ausgewertet. Von den restlichen 52 Patienten und Patientinnen mit einer Tetraparese/-plegie konnten 52 Fälle mit vollständigen Datensätzen, abgeschlossen werden.

Methodik MRT

Bei allen Patienten und Patientinnen wurden die üblichen Standardsequenzen gemessen: TSE T2w sagittal und axial, TSE T1w sagittal und STIR sagittal. Zusätzlich wurde zumindestens bei der ersten Messung eine FFE T2*w sagittal zum Nachweis/Ausschluß einer intramedullären Einblutung durchgeführt.

Methodisch wird bei der Durchführung der DTI-Sequenzen im MRT ein cervikaler Referenzbereich (C0 – C4) untersucht. Bezogen auf die Läsionshöhe des Rückenmarks wird sowohl cranial, intraläsional wie auch caudal der Läsion gemessen. Die zusätzliche Messzeit beträgt etwas mehr als 10 Minuten, die akquirierten Quelldaten müssen nachverarbeitet werden.

Dabei zeigt sich, daß die Messungen im läSIONalen Bereich der cervikalen Rückenmarkverletzung absolut reproduzierbare Werte ergeben, außer bei Patienten und Patientinnen, die eine zusätzliche dorsale Stabilisierung erhalten haben. Der Grund für den Ausschluss bzw. die eingeschränkte Auswertung von Patienten und Patientinnen mit thorakaler Rückenmarkverletzung wurde bereits erläutert.

Bezüglich des ADC Korrelats (apparent diffusion coefficient) als errechneter Wert und Maß für die Diffusion bei einer Gewebeschädigung konnten wegen einer hohen Streubreite bislang noch keine Cluster identifiziert werden.

Unabhängig von der Kategorisierung über die FA-Werte in den MRT/DTI Messungen haben sich Hinweise ergeben, die darauf hindeuten, daß die im MRT darstellbare und größtmäßig messbare Ausdehnung der Läsion im Rückenmark mit den klinischen Verläufen, die sich aus dem ISNCSCI Protokoll ergeben, korrelieren könnten.

Seit dem 2. Zwischenbericht wurden ausgewählte anonymisierte MRT Datensätze gemeinsam mit einer von der Studie unabhängigen Expertengruppe (Universitätsklinikum Balgrist, Zürich, Departement of Neuroimaging, Leitung Prof. Freund) aus Gründen der Qualitätssicherung evaluiert. Die gewonnen Rohdatensätze sind dort von der Qualität als zufriedenstellend befundet geworden. Dies erlaubte nach Abschluss der Rekrutierung eine zuverlässige Datenanalyse sowie eine internationale Vergleichbarkeit.

Die Stärke der Studie liegt im longitudinalen Follow-up der einzelnen Teilnehmer. Bisher veröffentlichte Studien konzentrierten sich meist auf singuläre Zeitpunkte. Die Erholungsrate nach akuten Querschnittsyndromen ist jedoch heterogen und sehr variabel. Der longitudinale Follow-up wird durch die Abbildung 1 widerspiegelt. Ein besseres Verständnis dieser Variabilität ist sowohl für den klinischen Ablauf aber auch für eventuelle zukünftige Projekte bedeutend.

ISNCSCI-Protokoll

Die Verläufe im ISNCSCI-Protokoll zeigten sich entsprechend der hinreichend publizierten Daten. Generell überwiegen inkomplette Läsionen, inkomplette zervikale Läsionen sind in der westlichen Welt die häufigsten Verletzungen des Rückenmarkes.

Statistische Auswertung

Die statistische Analyse wurde in R (R Core Team, 2018, Version 4.0.4 unter: Windows 10 x64) durchgeführt.

Stetige Variablen werden als Mittelwert und Standardabweichung oder Median mit Interquartilsabstand angegeben. Kategoriale Variablen werden als relative und/oder absolute Häufigkeiten dargestellt.

Unterschiede zwischen den Gruppen (Signalalterationen in den Hintersträngen, intramedullären Blutungen) in Bezug auf die neurologische Funktion (ISNCSCI) wurden mittels unabhängigen T-Tests, bzw. Fisher's exact Test bestimmt.

Gemischte lineare Modelle wurden angewandt, um herauszufinden, ob ein Zusammenhang zwischen MRT Parametern (FA, MD, und AD) und der neurologischen Erholung (anhand des ISNCSCI und dessen Subitems) besteht.

Um zu untersuchen, ob eine Korrelation zwischen den MRT Parametern und der Motorfunktion besteht, wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet.

Zuletzt wurden mittels unbiased recursive partitioning (URP) Cut-off Werte für die Prognose der neurologischen Funktion ermittelt.

Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0.05$ festgesetzt.

4. Ergebnisse des Gesamtvorhabens

Die Rekrutierungs- und Nachverfolgungsperiode ist abgeschlossen. Die im letzten Zwischenbericht (28.02.2020) aufgelegte Studienteilnehmerzahl konnte erfolgreich rekrutiert und nachverfolgt werden.

Die Datenanalyse sowie die statistische Auswertung sind abgeschlossen. Derzeit werden zwei Publikationen für internationale Peer reviewed Journale vorbereitet. Die relevantesten Ergebnisse analog zur deutschen und englischen Kurzfassung werden exemplarisch angeführt. Im Folgenden wird primär auf die wichtigsten klinisch relevanten Ergebnisse Bezug genommen:

- **Sagittal Grade sowie die Größe der Läsionsfläche können Patienten und Patientinnen, die eine Erholungswahrscheinlichkeit haben versus denen, die sich klinisch kaum verändern, unterscheiden.**

Der Sagittal Grade (Haefeli J, AMJNR 2016) ist ein ordinales MRT-Bewertungsschema mit einer 4 Punkteskala. 1=keine Läsion, 2=Läsionslänge kleiner als ein Wirbelkörper, 3=Läsionslänge länger als ein Wirbelkörper, 4= mit intramedullären Einblutungen. (Abb.2)

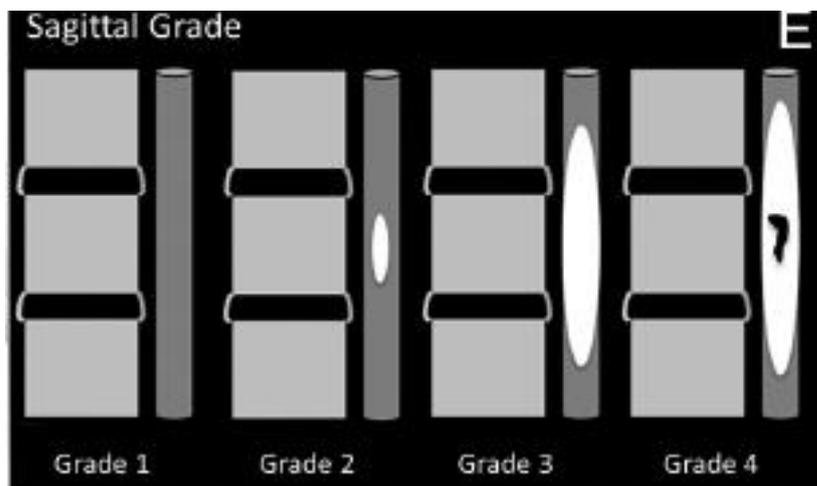


Abbildung 2 Sagittal Grade

Der INCS Score fasst die neurologische Erholung in einer Variable zusammen (Grassner L et al., J Neurotrauma 2021). 1 bedeutet gute Erholung und 0 keine Erholung. In unserer Studie (Abb.3) zeigte sich, dass sich Patienten und Patientinnen mit einem Sagittal Grade 3 oder 4 deutlich schlechter erholen:

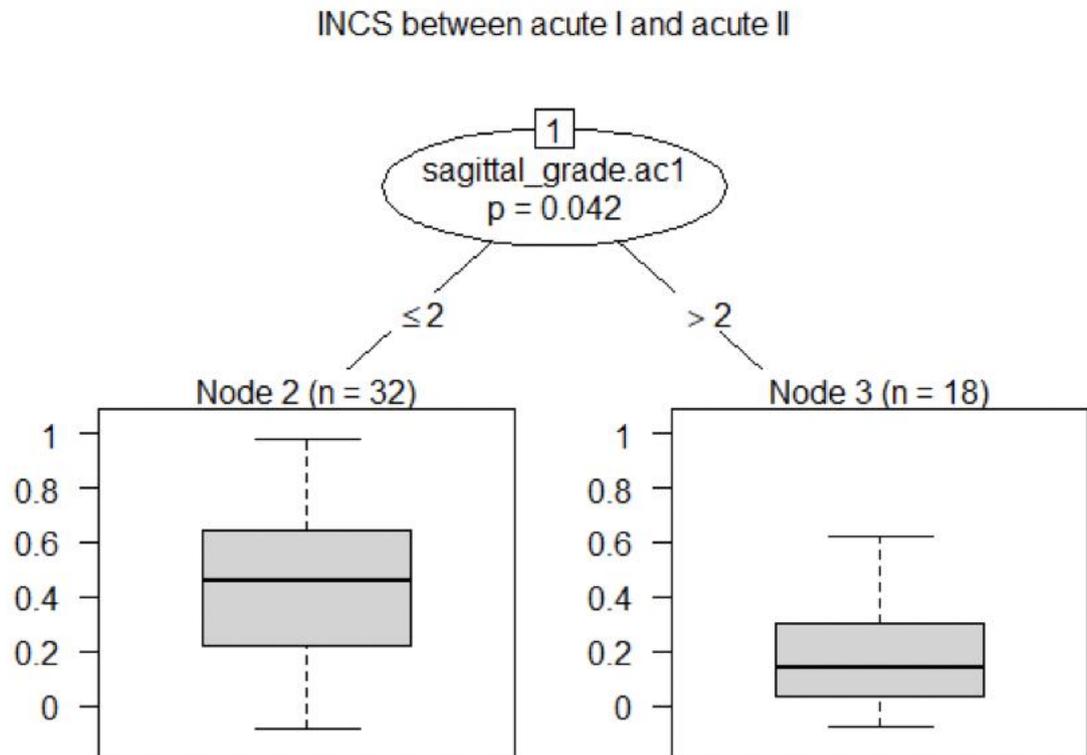


Abbildung 3 INCS

Zusätzliche wurde die Läsionsfläche gemessen (Abb.4). Diese zeigte im untersuchten Kollektiv (=Patienten und Patientinnen mit Tetraparese/Tetraplegie eine signifikante Korrelation mit dem UEMS (upper extremity motor score):

UEMS acute II - only cervical lesions

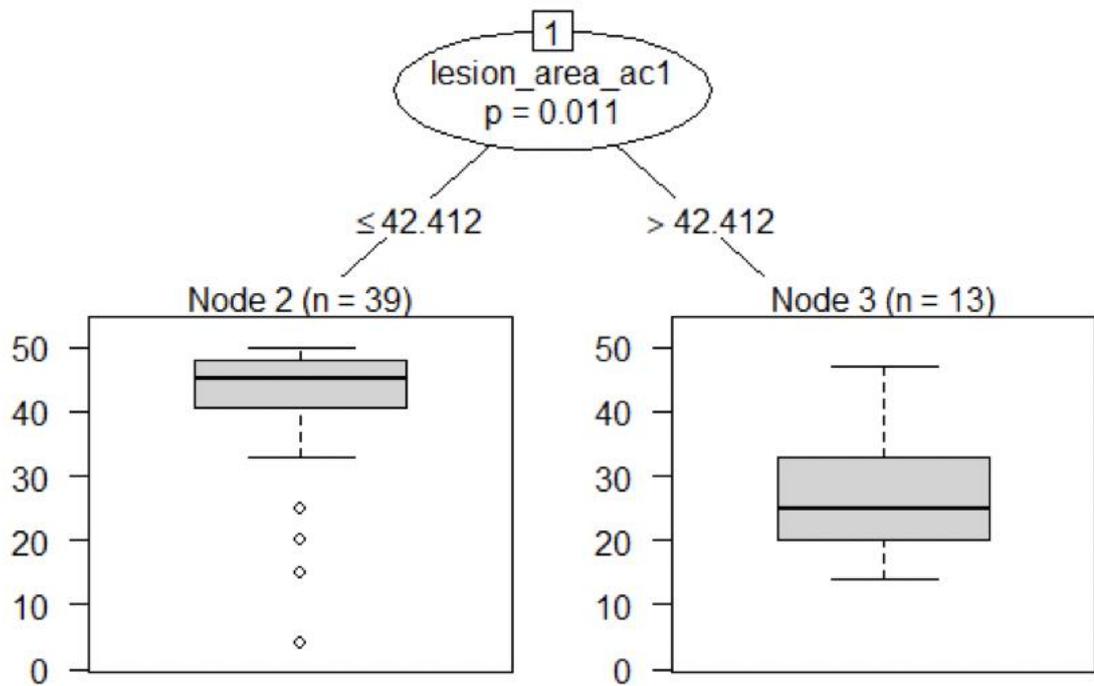


Abbildung 4 UEMS

- **Patienten und Patientinnen mit Signalalterationen in den Hintersträngen (Hyperintensitäten) des Rückenmarkes zeigen vermehrt sensorische Einschränkungen mit einer Tendenz zu einer schlechteren neurologischen Erholung.**

Über Signalalterationen im Bereich der Hinterstränge wird bereits seit der routinemäßigen Einführung von MRT Untersuchungen berichtet (Fishbein N, AJNR 1999). Die klinische Relevanz ist bisher nicht geklärt. Einige Patienten und Patientinnen unserer Studienkohorte wiesen diese Veränderungen ebenfalls auf. Auffallend ist, daß diese Patienten und Patientinnen Hyperintensitäten im Bereich der Hinterstränge verminderte Werte bei der Pin Prick (PP) Untersuchung aufwiesen. Die neuroanatomische Erklärung hierfür ist der Ausdruck der Propriozeption mittels dieser Spitz-Stumpfdiskriminierung (i.e. Pin Prick) in den Hintersträngen.

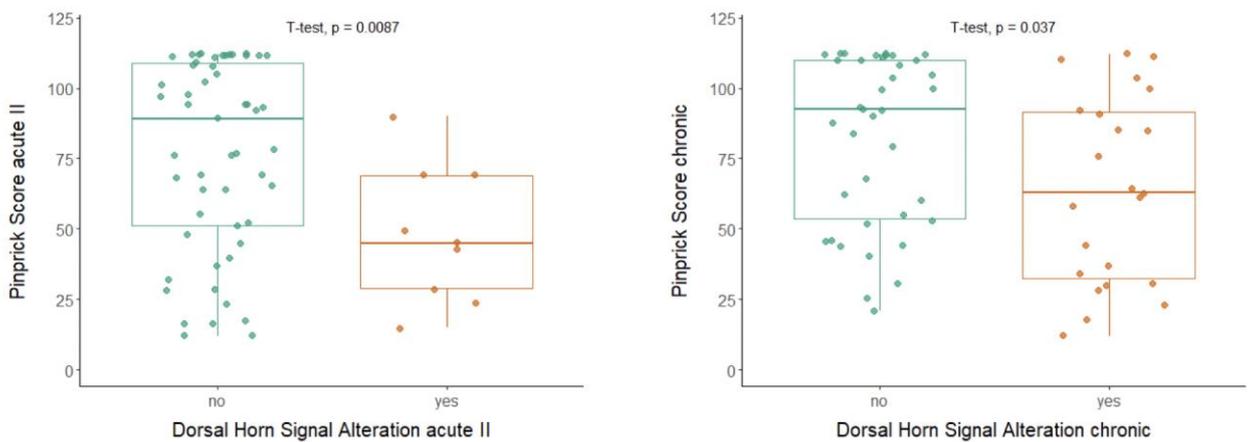


Abbildung 5 Dorsal Horn Signal Alteration

Patienten und Patientinnen mit diesen Signaländerungen wiesen zudem schwerwiegendere Verletzungen (gemessen am AIS Grad) auf (Abb.6). Eine endgültige klinische Aussage ist aber aufgrund der geringen Fallzahl zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht möglich:

AIS Score	Hinterstrang Singalveränderung				p
	no	%	yes	%	
A	2	33.33	4	66.67	0.0104*
B	3	60.00	2	40.00	
C	2	22.22	7	77.78	
D	23	76.67	7	23.33	
* Fisher's exact Test					

Abbildung 6 Zusammenhang Signalveränderung und AIS Grad

- **Patienten und Patientinnen mit intramedullären Blutungen in der Akutphase zeigen einen deutlich schlechteren neurologischen Outcome.**

Der Nachweis von traumatischen Blutungen innerhalb des Rückenmarkes erhielt in letzter Zeit zunehmende Beachtung (Arbeitsgruppe um Bizan Aarabi, Johns Hopkins University, Baltimore sowie Arbeitsgruppe um Brian Kwon, Vancouver). In unserer Studie zeigten Patienten und Patientinnen mit zervikaler Rückenmarkverletzung und Nachweis einer Hämorrhagie eine signifikant schlechtere neurologische Funktion (LEMS= lower extremity motor score):

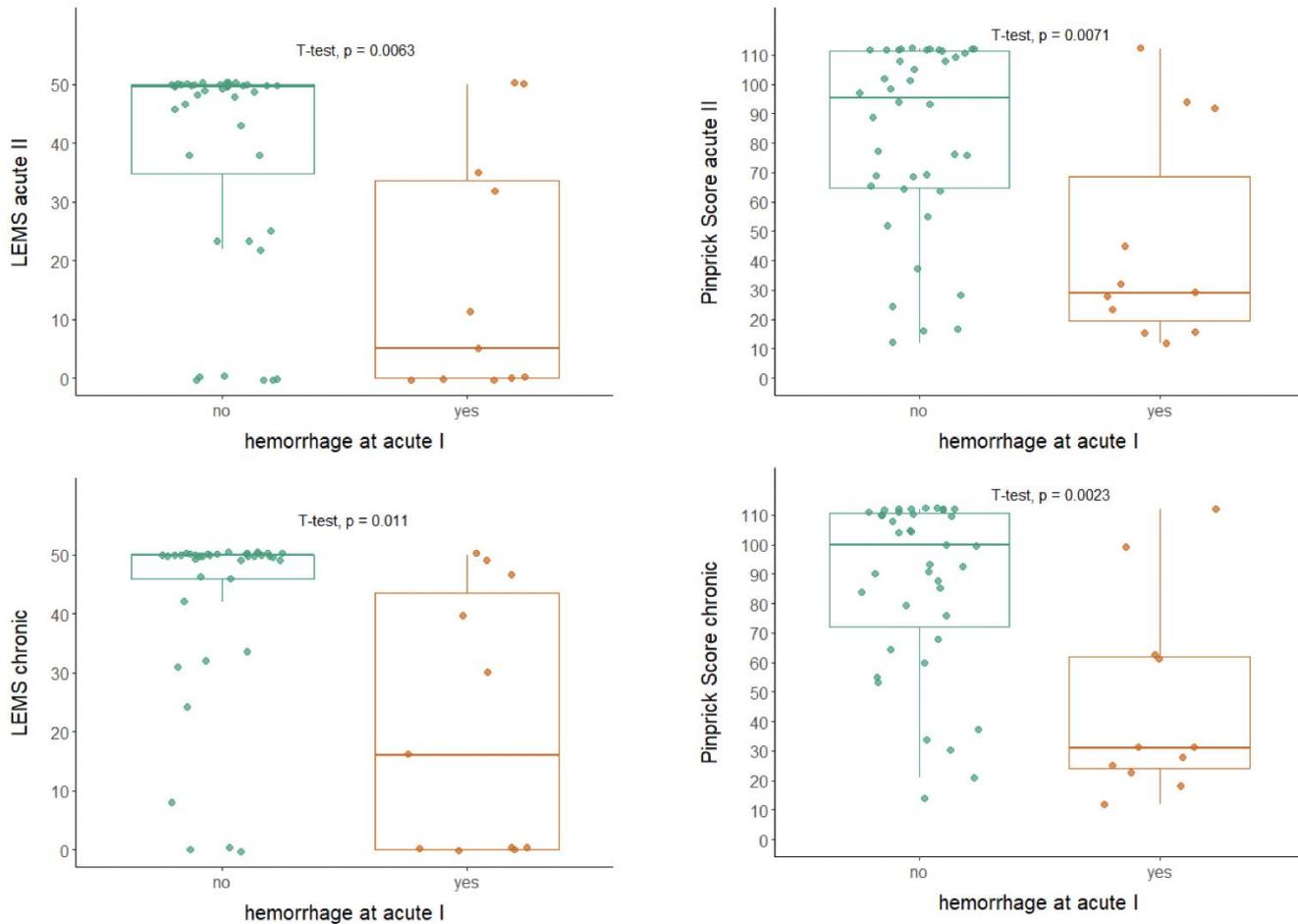


Abbildung 7 Hämorrhagie

➤ **Die FA nimmt über den Beobachtungszeitraum ab**

Die FA (fraktionale Anisotropie) ist ein häufig benutzter Parameter in DTI Untersuchungen und reicht von 0 (isotropische Bewegungen von Wassermolekülen) bis 1 (anisotropische Bewegungen von Wassermolekülen, wie zum Beispiel bei Faserbündel). Diese FA nimmt im Bereich C0-C4 (i.e. Referenzbereich ohne Artefakte) über die Zeit hinweg signifikant ab (Abb.8). Die klinische Relevanz wird derzeit noch diskutiert:

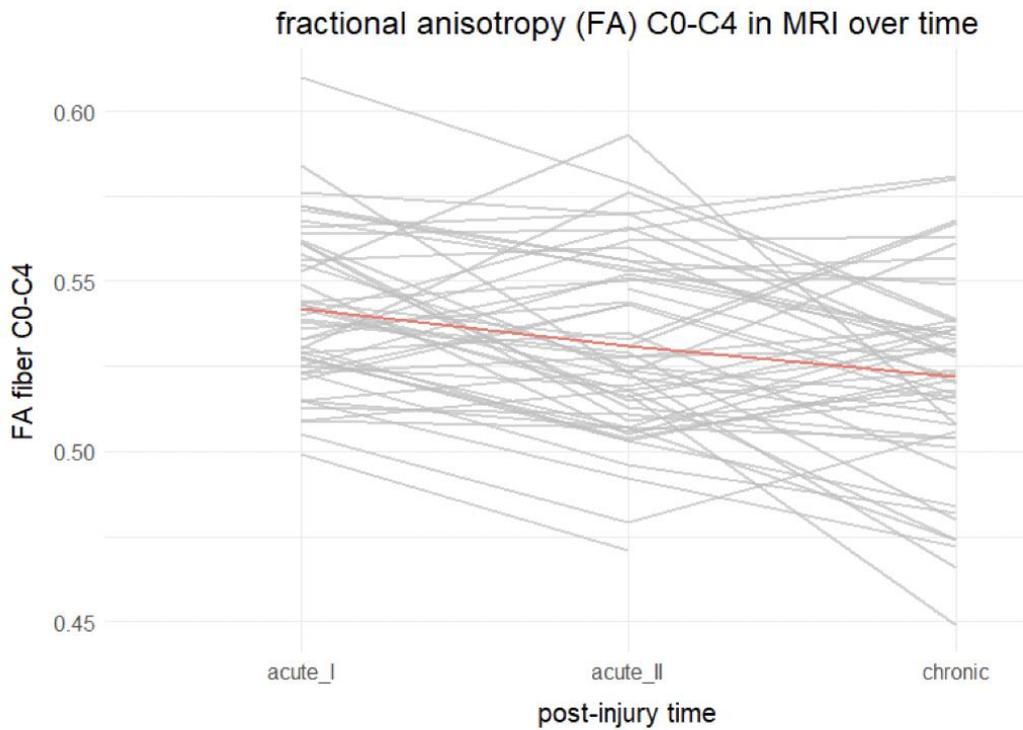


Abbildung 8 FA

➤ **Die FA auf Läsionshöhe korreliert mit der motorischen Entwicklung im untersuchten Kollektiv.**

Die FA Werte auf Läsionshöhe korrelieren mit dem neurologischen Schweregrad der Verletzung. Dabei korrelieren sie mit der motorischen Funktion der oberen Extremitäten (UEMS=upper extremity motor points) und der unteren Extremitäten (LEMS=lower extremity motor points).

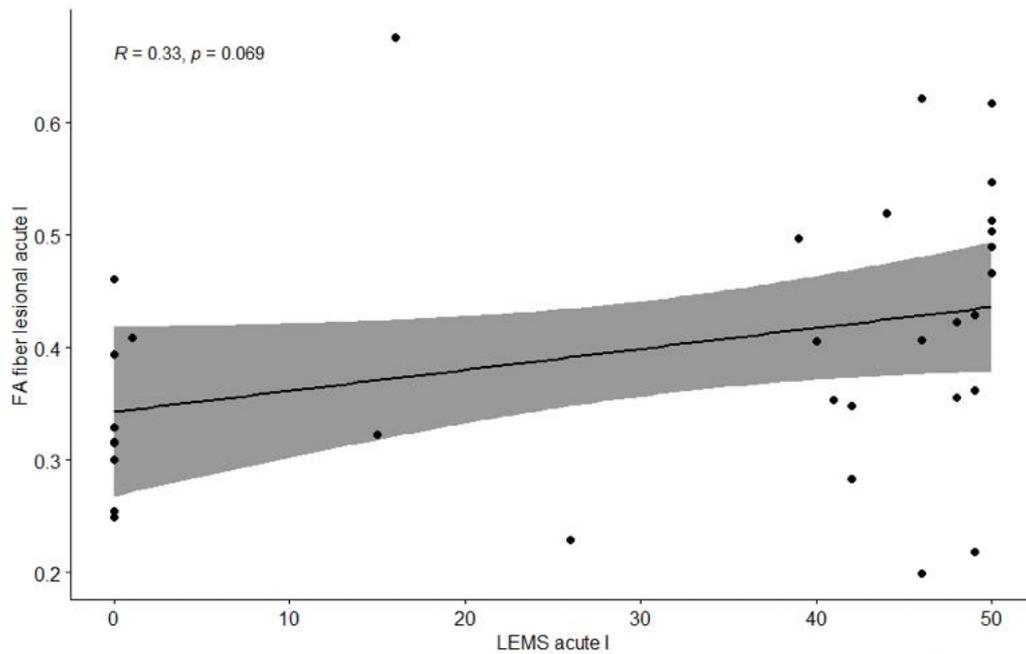


Abbildung 9 Zusammenhang FA und LEMS

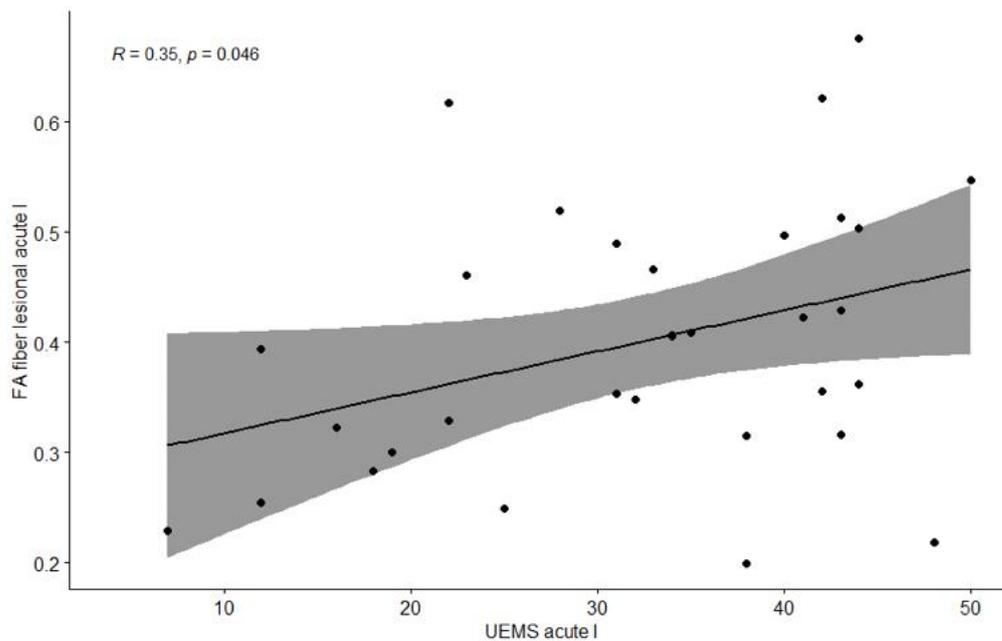


Abbildung 10 Zusammenhang FA und UEMS

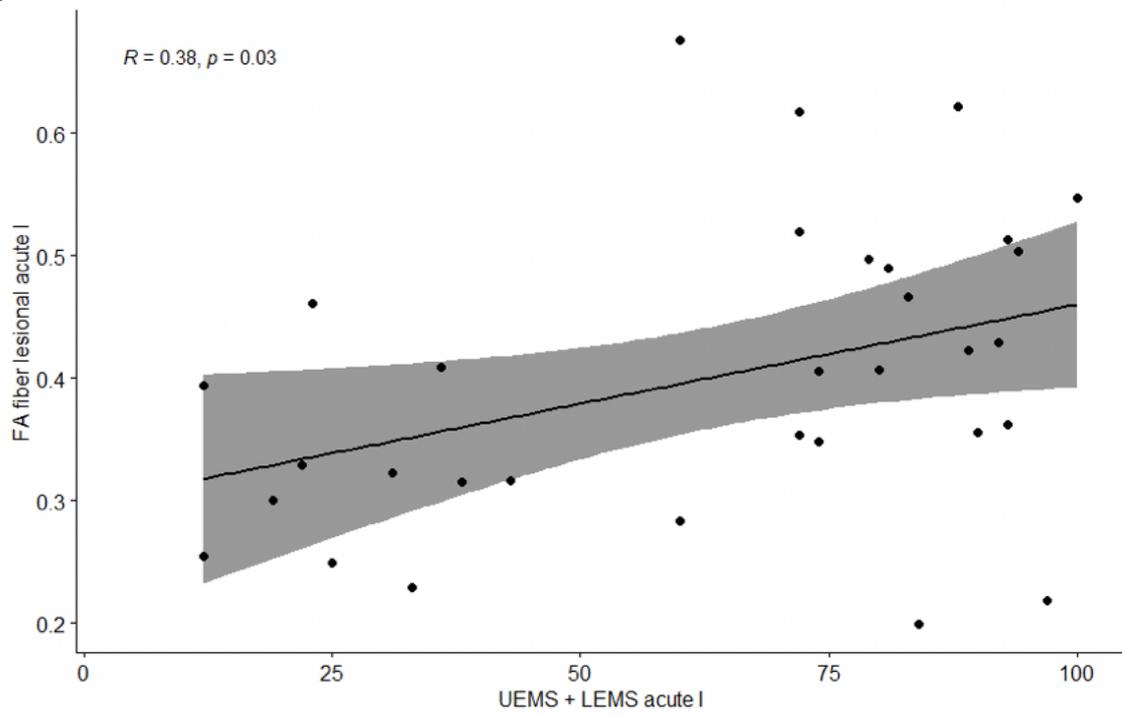


Abbildung 11 Zusammenhang FA und UEMS / LEMS

- Die MD (mean diffusivity) nimmt im Verlauf der Zeit wieder zu.

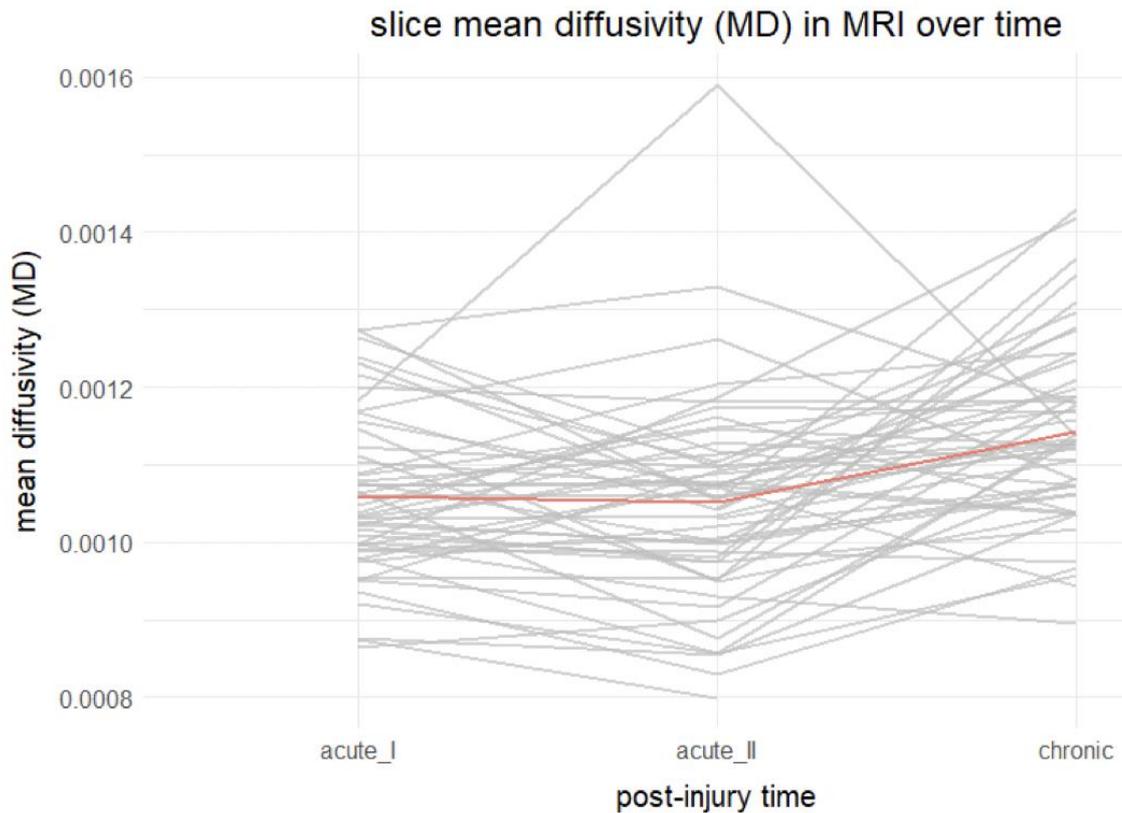


Abbildung 12 Verlauf der MD über die Zeit

5. Auflistung der für das Vorhaben relevanten Veröffentlichungen, Schutzrechtsanmeldungen und erteilten Schutzrechte von nicht am Vorhaben beteiligten Forschungsstellen

Derzeit wird ein Abstract für das jährliche Treffen der ISCOS (International Spinal Cord Society) im September 2022 in Vancouver vorbereitet.

Die Ergebnisse dieser Studie werden außerdem gerade für zwei wissenschaftliche Arbeiten zusammengefasst. Aufgrund der Fülle an Daten werden diese aufgeteilt, erstens in eine Arbeit, die sich mit Parametern aus Routinesequenzen und deren diagnostische sowie prognostische Aussagekraft beschäftigt, als auch eine zweite Arbeit, die sich mit DTI Sequenzen beschäftigt.

Geplante Titel:

1. „Assessing injury severity and prognosis after traumatic cervical spinal cord injury with MRI scans – a longitudinal cohort study.“
2. “The evolution of DTI parameters within the first year after traumatic cervical spinal cord injury.“

Schutzrechtsanmeldung ist derzeit keine geplant.

6. Bewertung der Ergebnisse hinsichtlich des Forschungszwecks/-ziels, Schlussfolgerungen

MRT Untersuchungen besitzen das Potential, als wichtige Surrogatparameter den Schweregrad einer Rückenmarkverletzung zu quantifizieren und eventuell das Erholungspotential vorauszusagen. Dies wurde in dieser longitudinalen Kohortenstudie bestätigt. Die Ergebnisse sind in zweierlei Hinsicht zu diskutieren:

Standardmäßig durchgeführte MRT-Sequenzen haben eine sehr hohe Aussagekraft bezüglich Schweregrad der Verletzung (zugegebener Weise eine größere als primär angenommen). Dies ist als positiv zu bewerten, da die MRT-Diagnostik weit verbreitet Anwendung findet. Bei der traumatischen Rückenmarkverletzung stellt das präoperative MRT den „Standard of Care“ dar. Gewisse Parameter wie zum Beispiel der Sagittal Grade oder der Nachweis von intramedullären Hämorrhagien können ohne hohen Zeitaufwand in die klinische Entscheidungsfindung mitaufgenommen werden. In der Frühphase (acute I: DAI 16-40) erhobene Parameter waren prädiktiv für den neurologischen Outcome. Eine derartige Konklusion war in den bisher durchgeführten Studien nicht möglich.

Im Bereich der DTI Untersuchungen zeigen sich einige interessante Beobachtungen. Hinter diesen neuwertigen Methoden steckt ein großes Entwicklungspotential, welches sicherlich eine weitere Vertiefung der Aussagekraft der Messung zulässt. Das sollte bei einer finalen Bewertung der Methode hinsichtlich der erhobenen Hypothesen zudem mit einbezogen werden. Eine Empfehlung zur standardmäßigen Durchführung außerhalb von Studienzwecken kann somit derzeit nicht gegeben werden. Ein Hauptanliegen dieser Studie war auch, die DTI Untersuchung in ein klinisches MRT-Untersuchungsprotokoll zu integrieren. Vorab publizierte Daten stammen von „Forschungs-MRTs“, die einen sehr hohen zeitlichen Mehraufwand generieren, was die Anwendung im klinischen Setting bei schwerstverletzten Patientinnen und Patienten, wie eben Rückenmarkverletzte, erschwert bis unvertretbar macht. Möglicherweise liegt hierin der Grund, dass bisher von anderen Forschungsgruppen publizierte Daten nicht vollends repliziert werden konnten. Gerade dieses „real world“ Setting war uns jedoch ein Anliegen. Einige für den klinischen Gebrauch relevante Erkenntnisse konnten somit gewonnen werden. So korreliert der FA Wert mit der neurologischen Erholung. Interessanterweise nimmt dieser im Verlauf der Zeit wieder ab. Pathophysiologisch ist dies als Ausdruck einer Atrophie zu werten. Diese verspätete Neurodegeneration findet derzeit Beachtung in diversen Forschungsprojekten. DTI Sequenzen könnten hier als Surrogatparameter dienen.

Wichtig ist zu erwähnen, dass der Referenzbereich C0-C4 sich als zwingend zu betrachten herauskristallisiert hat, da Untersuchungen auf Läsionshöhe per se teilweise durch Artefakte der spinalen Instrumentation überlagert werden. Zukünftige Forschungsprojekte sollten dies berücksichtigen bzw. versuchen, einen Weg zu finden, um dies trotz der spinalen Instrumentation zu umgehen. Dies ist insofern von Bedeutung da sich bei zervikalen Rückenmarkverletzten derzeit ein deutlicher Trend-/Paradigmenwechsel hinsichtlich dorsaler Instrumentation und Dekompression zu offenbaren scheint.

7. Aktueller Umsetzungs- und Verwertungsplan

Die Datenanalyse ist abgeschlossen und die Datenfülle wird gerade für die angekündigten Publikationen entsprechend aufgearbeitet.

Zudem wird gerade ein standardisiertes Untersuchungs- und Befundungsschema für MRT Untersuchungen bei Patienten und Patientinnen mit Rückenmarkverletzung erarbeitet, welches die gewonnenen Erkenntnisse (Sagittal Grad, FA, Vorhandensein einer Hämorrhagie) aufnehmen soll und das zunächst lokal eingesetzt und in der klinischen Routine erprobt werden soll. Ein nächster Schritt könnte der multizentrische Einsatz innerhalb des Klinikverbundes sein, um größere Datenvolumina und daraus weitere, v.a. die verbleibenden Fragen klärende wissenschaftliche Erkenntnisse zu gewinnen.

8. Anhang/Anhänge

Liste der zitierten Publikationen:

1. Statistisches Bundesamt, Statistik der schwerbehinderten Menschen - Kurzbericht 2011. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/BehinderteMenschen/SozialSchwerbehindert_eKB5227101119004.pdf?__blob=publicationFile (Stand 04. 02. 2013).
2. DMGP et al.: Pressemappe „Querschnittlähmung“ (https://dmgp.de/images/presse/DMGP-DRS-DSQ-FGQ-Pressemappe_online.pdf)
3. Steeves JD et al., International Campaign for Cures of Spinal Cord Injury Paralysis. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury (SCI) as developed by the ICCP panel: clinical trial outcome measures. *Spinal Cord* 2007; 45, 206–221.
4. Curt A et al., EM-SCI Study Group. Recovery from a spinal cord injury: significance of compensation, neural plasticity, and repair. *Journal of Neurotrauma* 2008; 25:677-685.
5. Spiess MR et al., EM-SCI Study Group. Conversion in ASIA Impairment Scale during the first year after traumatic spinal cord injury. *Journal of Neurotrauma* 2009; 26(11):2027-36.
6. Curt A, Dietz V: Electrophysiological recordings with spinal cord injury: significance for predicting outcome. *Spinal Cord* 1999, 37, 157-165.
7. Curt A, Ellaway PH: Clinical neurophysiology in the prognosis and monitoring of traumatic spinal cord injury. *Handbook of clinical neurology*, (2012), Vol.109, Ch 4.
8. Bozzo A et al.: The Role of Magnetic Resonance Imaging in the Management of Acute Spinal Cord Injury. *Journal of Neurotrauma* 2011; 28:1401-1411.
9. Bondurant FJ et al.: Acute spinal cord injury. A study using physical examination and magnetic resonance imaging. *Spine* 1990; 15,161-168.
10. Pouw MH et al.: Diffusion-weighted MR imaging within 24 h post-injury after traumatic spinal cord injury: a qualitative meta-analysis between T2-weighted imaging and diffusion-weighted imaging in 18 patients. *Spinal Cord* 2012; 1-6.
11. Cohen-Adad J et al.: Demyelination and degeneration in the injured human spinal cord detected with diffusion and magnetization transfer MRI. *NeuroImage* 2011; 55:1024-1033.
12. Cheran S et al.: Correlation of MR Diffusion Tensor Imaging Parameters with ASIA Motor Scores in Hemorrhagic and Nonhemorrhagic Acute Spinal Cord Injury. *Journal of Neurotrauma* 2011; 28:1881-1892.

Unterschriftenseite verpflichtend für Kooperationsprojekte

Projektnummer: _____

Titel: _____

Erklärung für das Berichtswesen in Kooperationsprojekten

Hiermit erklären die Unterzeichnenden, dass der zum __. __. ____ vorgelegte

Abschlussbericht mit allen Kooperationspartnern abgestimmt ist.

_____ Datum:

Name, Institution

_____ Datum:

Name, Institution