

Abschlussbericht zum Vorhaben

**„Optimierte Primär- und Verlaufsdagnostik von
peripheren Nervenläsionen mittels MR-Neurographie“**

- MODERN Pilotstudie -

**(Modern MR-Diagnostics of upper Extremity related
Nerve injuries)“**

(FR 287)

Laufzeit

01.01.2019– 30.04.2023

Bericht vom 13.04.2023

Dr. Annette Stolle

Prof. Dr. Leila Harhaus

Dr. Martin Aman

PD. Dr. Daniel Schwarz

Julian Ernst

Dr. Arne Böcker

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Kurzfassung deutsch	3
Kurzfassung englisch	4
1. Problemstellung.....	5
2. Forschungszweck/-ziel	6
3. Methodik.....	6
3.1 Darstellungen der Arbeits- und Zeitabläufe	6
3.2 Design und Ablauf.....	7
4. Ergebnisse des Gesamtvorhabens	8
4.1. Beschreibung der Stichprobe	8
4.1.1 Stichprobe mit peripheren Nervenverletzungen	8
4.1.2 Stichprobe mit Osteosynthese	10
4.2. Nicht-Teilnehmer und Ausschlüsse	10
4.2.1 Stichprobe Nervenläsion	10
4.2.2 Stichprobe Osteosynthese	11
4.3. Ergebnisse klinische Daten nach Nervenläsion.....	11
4.3.1 Ergebnisse der klinischen Funktionsmessungen	11
4.3.2 Ergebnisse der elektrophysiologischen Untersuchung	13
4.3.4 Ergebnisse bezüglich Lebensqualität, psychisches Befinden und Schmerzen	13
4.4. Ergebnisse MR-Neurographie	14
4.4.1. Entwicklung der Fraktionalen Anisotropie bei traumatischen Nervenläsionen	14
4.4.2. Spezifität und Sensitivität der MR- Neurographie bei der Verlaufsdagnostik von Nervenläsionen.....	15
4.4.3 Fraktionale Anisotropie als Prädiktionsmarker für das klinische Outcome bei Nervenläsionen.....	20
4.4.4.Morphologische Aspekte bei Nervenläsionen	21
4.4.3. Nervendarstellung bei einliegender Plattenosteosynthesen.....	22
5. Auflistung der für das Vorhaben relevanten Veröffentlichungen, Schutzrechtsanmeldungen und erteilten Schutzrechte von nicht am Vorhaben beteiligten Forschungsstellen	24
6. Bewertung der Ergebnisse hinsichtlich des Forschungszwecks/-ziels, Schlussfolgerungen	24
7. Aktueller Umsetzungs- und Verwertungsplan	25

Kurzfassung deutsch

Ziele: Traumatische Nervenläsionen der oberen Extremitäten treten vor allem bei jungen noch im Arbeitsleben stehenden Erwachsenen auf mit erheblichen Folgen für alle Lebensbereiche. Die Diagnostik ist komplex und das Schädigungsmaß kann mit der bisherigen Standarddiagnostik (klinische Untersuchung, Elektrophysiologie und ggf. Sonografie) oft erst im Verlauf abgeschätzt werden. Daher war das Ziel der vorliegenden Studie, die klinische Anwendung der MR-Neurographie zur optimierten frühzeitigen Diagnostik zu evaluieren. Da periphere Nervenläsionen der oberen Extremität auch nach Versorgung mit Osteosynthese Material bei Frakturen auftreten können, wurde zusätzlich die Darstellbarkeit von Nerven bei einliegendem osteosynthetischem Material evaluiert.

Methoden: Beim Studienteil zu peripheren Nervenläsionen handelt es sich um ein prospektives Kohortendesign, welches multizentrisch an zwei Kliniken (BG Klinik Ludwigshafen, BG Unfallklinik Frankfurt) durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten nach akut-traumatischen peripheren Läsionen der Stammnerven der oberen Extremität (n=23). Die Stichprobe ist überwiegend männlich (78%) und im Durchschnitt 35 Jahre alt (SD=12,5). Insgesamt sind 33 Nerven betroffen (81% vollständig, 19% unvollständig durchtrennt). Untersuchungen wurden jeweils unmittelbar nach der Operation (T1), nach 4 (T2), 12 (T3), und 18 Monaten (T4) durchgeführt. Die Untersuchungen umfassten jeweils die MR-Neurographie, Elektrophysiologie, klinische Anamnese, senso-motorische Testung (2PD-Schwelle, WEST-Test, Handkraft) und Fragebögen zum Befinden (PainDetect, IES-R, DASH, DASS und SF-36).

Für den Studienteil zur MR-Diagnostik bei einliegendem Osteosynthesematerial wurden n=16 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Die Stichprobe ist zur Hälfte weiblich mit einem Durchschnittsalter von 50 Jahren (SD=15,1). Bei dieser Gruppe wurde eine einmalige MR-neurographische Untersuchung durchgeführt.

Ergebnisse: Im Studienteil zu Nervenläsionen zeigen die Funktionsdaten weitgehend einen positiven Verlauf über die vier Messzeitpunkte (DASH, $p<0,001$; WEST-Test, $p<0,01$, Kraft im Faustschluss, $p<0,001$, Kraft im Spitzgriff, $p=0,109$). Auch in den elektrophysiologischen Befunden spiegelt sich der positive Trend wider. Zu T4 zeigt sich bei 44% der Stichprobe bei den motorischen Nerven eine weitgehend abgeschlossene Reinnervation, bei den sensiblen Nerven sind es 19%. Die Patientinnen und Patienten zeigen eine deutliche psychische Belastung durch posttraumatische Symptome (T4: 44%) und der überwiegende Anteil leidet unter neuropathischen Schmerzen (T4: 60%). Auch wenn die klinischen Daten einen einheitlichen Trend in Richtung Befundverbesserung zeigen, sind die Daten auf individuellem Niveau heterogen und korrelieren wenn überhaupt nur mäßig untereinander. Die Daten der MR-Neurographie zeigen einen signifikanten U-förmigen Verlauf der Fraktionalen Anisotropie(FA)-Werte proximal und distal der Koaptationsstelle über die 4 Messzeitpunkte hinweg. Der Anstieg der FA-Werte ab Messzeitpunkt T2 ist vergesellschaftet mit einer Verbesserung der klinischen Ergebnisse. Auch hier zeigt sich auf Einzeldatenniveau kein stringenter Zusammenhang. Daher wurde eine Gesamtscore bestehend aus den Ergebnissen des DASH, des WEST Tests, der Handkraft im Faustschluss und der motorischen und sensorischen Elektrophysiologie gebildet. Der Gesamtscore zu T4 korreliert signifikant mit den FA Werten zu T2 ($r = 0.46$, $p=0.03$).

Bezüglich der Darstellung von Nerven nach osteosynthetischer Versorgung zeigt, dass distal immer eine indirekte und in der Mehrzahl der Fälle auch eine direkte Beurteilbarkeit gegeben ist.

Fazit: In der vorliegenden Studie wurden erstmals systematisch die Ergebnisse der MR-neurographischen Diagnostik im Verlauf bei peripheren Nervenläsionen der oberen Extremität gezeigt und mit klinischen Funktionsdaten korreliert. Hier zeigt sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen den Werten der FA 4 Monate nach Operation mit den Gesamtscores über die Funktionsdaten. Es konnte somit der Mehrwert des Verfahrens hinsichtlich der Vorhersage des Regenerationspotentials gezeigt werden. Weiterhin konnte im Rahmen der Studie gezeigt werden, dass eine Beurteilung der Integrität des Nervs auch bei einliegendem Osteosynthese Material indirekt immer möglich ist und direkt in der Mehrzahl der Fälle. Im Rahmen der Studie wurden die technischen Details zur Messung entwickelt und erprobt, die nun auch anderen Klinikern zur Verfügung gestellt werden können.

Kurzfassung englisch

Aim: Traumatic nerve lesions of the upper extremity are most frequent seen in young males with devastating and potential life-long impairment for all activities of daily living. Currently diagnostic comprises clinical examinations and electroneurography monitoring the regain of function in the long-term process. Therefore, the aim of the present study was to evaluate the potential of MR neurography for early visualization of the reinnervation process in order to accelerate clinical decision making. Since nerve lesions may also occur in patients after fractures fixated with metallic hardware, visualization of the nerve under this special condition were also evaluated in the present study.

Methods: The study part with patients after acute traumatic nerve lesions was a clinical prospective cohort trial, undertaken at two centres (BG Klinik Ludwigshafen, BG Unfallklinik Frankfurt). Of the n=23 patients 78% are male on average 35 Years old (SD=12.5). In total 33 nerves were affected (81% totally transected, 19% partly transected). MR neurography, electroneurography, assessment of sensoric function (WEST Test, 2PD) and motoric function (Grip strength) and questionnaires of function of upper extremity (DASH), quality of life (SF-36), pain (PainDetect) and psychological strain (IES-R, DASS) were measured immediately after operation (T1), 4 month post OP (T2), 12 month post (T3) and 18 month post (T4).

For the study part with patients after fractures of the upper extremity fixated by metallic hardware only a singular MR neurography was obtained. Of the n=16 included patients, 50% are female, on average 50 years (SD=15.1).

Results: Patients after acute traumatic nerve injury of the upper extremity are showing for the most measurements a significant regain in function (DASH, $p < 0,001$; WEST-Test, $p < 0,01$, grip strength, $p < 0,001$, pinch grip, $p = 0,109$). Electroneurographic measurements are also showing this positive trend. At T4 44% of the patients are demonstrating mostly full reinnervation for the motoric measurements and 19% for the sensory measurements. Clinical relevant posttraumatic psychological strain was seen in 44% of the patients at T4 and 60% of the patients complain about neuropathic pain at this time point.

Despite of the overall positive trend in all different clinical measurements, results on an individual level are heterogenic with no or minor correlation in-between. For MR neurography the fractional anisotropy values (FA) are reported. They are showing a significant U-shaped trend over the 4 time points. Increase in FA values after T2 were accompanied by the positive trend in functional measurements. However, data on individual level are heterogeneous and no stringent correlation was found. Therefore, we build an overall score, which comprises the DASH score, WEST Test, grip strength and sensory and motoric electroneurography results. For the overall score at T4 a significant correlation to FA Values at T2 could be demonstrated ($r = 0,46$, $p = 0,03$).

In the study part regarding the visualization of the integrity of the nerve with present metallic hardware an indirect assessability of the integrity of the nerve is always possible and a direct assessability in most cases.

Conclusion: In the present study MR neurographic results after acute traumatic nerve lesions were systematically evaluated and correlated to clinical outcomes. Results are demonstrating a correlation between the FA values 4 month after operation with the final overall results after 18 month. Thus demonstrating an additionally value of MR neurography in prognosis of regeneration after nerve lesion. Further results of the present study are proofing, that the integrity of a nerve could be evaluated despite the presence of metallic hardware. The technical details developed in the present study to optimize the MR neurographic measurement can now be applied by other clinicians.

1. Problemstellung

Die Diagnostik von traumatischen Nervenläsionen ist komplex, wobei das gesamte Schädigungsausmaß oftmals erst im Verlauf korrekt abgeschätzt werden kann. Eine frühzeitige und präzise Diagnostik ist jedoch essentiell für die Wahl der richtigen Therapiestrategie und somit entscheidend für den Behandlungserfolg. Eine verbesserte Diagnostik mittels MR-Neurographie könnte daher helfen, Therapieentscheidungen zu präzisieren und somit die Dauer von langen Krankenständen (Durchschnitt 26,8 Tage) und hohen Therapiekosten (Beispiel: N. Medianus 51.000€) von mehr als 300.000 betroffenen Europäern pro Jahr (Schwerdtfeger, Assmus & Wüstner-Hofmann 2013) zu reduzieren.

Traumatische Nervenläsionen der oberen Extremität treten mit einer Prävalenz von 5,8%, vor allem bei jungen Erwachsenen, auf (Robinson 2004, Kouyoumdjian et al. 2006). In ca. 15% aller Fälle entstehen Nervenläsionen als Folge eines Arbeitsunfalls (Ciaramitaro et al. 2010). Vorwiegend sind Verletzungen der Stammnerven (N. medianus, ulnaris oder radialis) an der oberen Extremität betroffen (Schwerdtfeger, Assmus & Wüstner-Hofmann 2013).

Primär erfolgt die Diagnostik von Nervenläsionen klinisch und kann durch technische Untersuchungen, wie Elektrophysiologie oder Neurosonographie ergänzt werden (Mackinnon 2015, Brushart 2011). In der Hand des erfahrenen Untersuchers bietet die Neurosonographie die Möglichkeit, die Struktur eines Nervs präzise zu beurteilen (Baumer, Grimm & Schelle 2017). Es existiert jedoch derzeit kein Diagnostikum, welches initial und im Therapieverlauf die anatomisch-pathologischen Parameter mit den funktionell-pathologischen Veränderungen (Muskeldenervation, Neurombildung) verlässlich korrelieren kann. Durch diesen Umstand ist die korrekte Diagnose, Therapie und Nachsorge von Nervenläsionen nach wie vor eine klinische Herausforderung für die behandelnden Disziplinen (Radtke & Vogt 2014). Im klinischen Alltag ist daher die klinische Re-Evaluation im drei Monats Rhythmus etabliert. Dadurch geht in einer Vielzahl von Fällen wertvolle Zeit bis zu einer eventuell notwendigen Nervenrekonstruktion verloren und es verbleiben oftmals dauerhafte Funktionsverluste mit damit einhergehenden erheblichen direkten und indirekten Kosten.

Momentan ist in der Diagnostik und Verlaufskontrolle von Nervenläsionen die strukturierte klinische Untersuchung der Patientinnen und Patienten wegweisend (Mackinnon 2015, Brushart 2011). Vor allem das Hoffmann-Tinel Zeichen gibt hier Auskunft über die Höhe der neu aussprossenden Axone und somit über den Ort der Läsion (Hoffmann, Buck-Gramcko & Lubahn 1993). Zusätzlich können durch die Neurographie (z.B.: Messung der Nervenleitgeschwindigkeit (NLG)) sowie durch Neurosonographie weitere Daten zur Diagnosesicherung erhoben werden (Baumer et al. 2017, Sauerbier et al. 2014). Jedes dieser Instrumente liefert hierbei einzelne Parameter über den Nervenschaden und dessen Regeneration. So evaluiert die Nervenleitgeschwindigkeit die Ausbreitung von Nervenimpulsen und die Neurosonographie die Struktur der Nerven. Aufgrund dieser indirekten Beurteilung des vorliegenden Schadens, ist eine korrekte Abschätzung oftmals durch nicht eindeutige Befunde oder das zeitgleiche Auftreten mehrerer Pathologien (gemischte Nervenläsion Stadium VI nach Sunderland modifiziert nach Mackinnon (2015) erschwert. Diese Problematik konnte bisher nicht durch die Anwendung von konventionellen Magnetresonanztomographie(MRT)-Untersuchungen gelöst werden, da die räumlich-begrenzte Auflösung von mehreren Millimetern nicht ausreicht, um Nerven suffizient darzustellen. Daher spielte die konventionelle MRT in der Routine-Diagnostik von Nervenläsionen bisher eine untergeordnete Rolle. Die Magnetresonanz(MR)-Neurographie beschreibt eine Weiterentwicklung der konventionellen MR-Untersuchung, die durch eine höhere Auflösung der modernen Geräte und neuartigen Analysemethoden sowohl die anatomischen als auch funktionellen Parameter von Nerven darstellen kann.

Daher wurde die vorliegende prospektive Multicenter Studie mit den folgenden Zielen geplant:

- Evaluation der klinischen Anwendung der MR-Neurographie zur optimierten Primär- und Verlaufsdagnostik von peripheren Nervenläsionen der oberen Extremität.
- Entwicklung eines Diagnostik-Algorithmus der anderen BG-Kliniken zur Verfügung gestellt werden kann.

2. Forschungszweck/-ziel

Übergeordnetes Ziel der vorliegenden Studie war es, die MR-Neurographie bezüglich ihres Wertes für die Diagnostik peripherer Nervenläsionen zu evaluieren.

Folgende Fragestellungen wurden überprüft:

1. Spezifität und Sensitivität der MR-Neurographie bei der Verlaufsdagnostik von peripheren Nervenläsionen der Stammnerven der oberen Extremität im Vergleich zu den klinischen Standard Befunden.
2. Die Überprüfung der Anwendbarkeit und Nervendarstellung bei Patientinnen und Patienten mit einliegenden Plattenosteosynthesen.

Zielgruppe der vorliegenden prospektiven Kohortenstudie waren Patientinnen und Patienten nach peripheren Läsionen der Stammnerven der oberen Extremität für Fragestellung 1 und Patientinnen und Patienten nach osteosynthetischer Versorgung einer Fraktur an der oberen Extremität für Fragestellung 2.

3. Methodik

3.1 Darstellungen der Arbeits- und Zeitabläufe

Die Forschungsarbeiten der vier Arbeitspakete wurden im Zeitraum vom 01.01.2019 bis 30.04.2023 durchgeführt. Weitere Arbeiten für die finale Publikation und Vorstellung der finalen Ergebnisse auf den führenden Handchirurgischen Kongressen DGH und FSSH sind im Anschluss an den Förderzeitraum bis Ende 2023 noch geplant.

Wie aus Abbildung 1 hervorgeht, wurden die Arbeiten an dem Projekt 2019 wie im Antrag geplant zügig begonnen (s. auch Anhang 4, Tab. 4.1). Die Implementierung und Rekrutierung im Zentrum Frankfurt startete erst nach Implementation und Testung des Studienablaufs am Zentrum BG Klinik Ludwigshafen und damit etwas später als geplant. Dies ist dem hohen Planungs- und Organisationsaufwand geschuldet, der mit der Koordination der an jeder Untersuchung beteiligten Kooperationspartner einherging.

Die Arbeiten wurden bis auf ein paar Anpassungen gemäß der Vorhabensbeschreibung von den beiden Zentren und dem Kooperationspartner in Heidelberg durchgeführt.

	2019				2020				2021				2022				2023			
	I	II	III	IV																
AP 1: Vorbereitung der Studieninfrastruktur																				
Implementierung Zentrum Frankfurt																				
AP 2: Patientenrekrutierung, Erst- und Nachuntersuchungen																				
Rekrutierungsbeginn Zentrum Frankfurt																				
AP 3: Zwischenanalyse																				
AP 4: Finale Analyse, Publikation & Kongresse																				
geplanter zeitlicher Ablauf																				
tatsächlicher zeitlicher Ablauf																				
über Förderzeitraum hinaus geplante Tätigkeiten																				

Abb. 1 Schematische Darstellung des geplanten und tatsächlichen Ablaufs.

Angepasst wurde die Fragebogenbatterie. Zusätzlich zu dem, in der Vorhabensbeschreibung vorgesehen DASH Fragebogen, wurden Fragebogen zum psychischen Befinden (Depressions-Angst-Stress Skalen, DASS21-G und Impact of Event Scale Revised, IES-R) und zur Lebensqualität (Short Form-36, SF-36) aufgenommen, um den Einfluss psychosozialer Faktoren kontrollieren zu können. Auch ein Fragebogen zur Abfrage neuropathischer Schmerzen (PainDetect) wurde aufgenommen, da neuropathische Schmerzen eine häufige Begleiterscheinung von Nervenverletzungen sind. Weiterhin wurde neben der Zweipunkt-Schwelle (2PD) und der Handkraftmessung mit Dynamometer noch die Taktile Wahrnehmungsschwelle hinzugenommen, da sie neben der 2PD Schwelle einen weiteren wichtigen Aspekt der Hautwahrnehmung abbildet (s. Anhang 4, Tab. 4.2).

Anpassungsbedarf ergab sich weiterhin bei den elektrophysiologischen Untersuchungen. Da die Diagnose einer vollständigen bzw. teilweisen Nervendurchtrennung intraoperativ bei der Versorgung erfolgte, ergab sich für die elektrophysiologische Untersuchung zu diesem Zeitpunkt keinen diagnostischen Mehrwert. Weiterhin ergab sich bei der MR-Neurographischen Untersuchung noch die Notwendigkeit der Kontrastmittelgabe, so dass die Einreichung eines Amendements bei der zuständigen Ethikkommission notwendig wurde.

Trotz der kostenneutralen Verlängerung um vier Monate erreichten beide Zentren ihre Rekrutierungszahlen nicht. Dies ist in der Hauptsache auf die schwierige Situation während der Pandemielage zurückzuführen. Wir mussten jedoch auch eine unerwartet hohe Ausschluss- und Abbruchquote verzeichnen (s. Kap. 4.1.1).

3.2 Design und Ablauf

Patientinnen und Patienten nach einer akut-traumatischen peripheren Läsion der Stammnerven der oberen Extremität (N. Radialis, N. Medianus, N. Ulnaris, N. Musculocutaneus), die innerhalb von 72h. nach Unfall eingeschlossen werden konnten, wurden noch während des Akutaufenthaltes und zu drei bzw. bei Nervenläsionen proximal des Ellenbogens 4 Follow-Up Zeitpunkten (3, 12, 18, 24 Monate post OP) untersucht (s. Abb. 2).

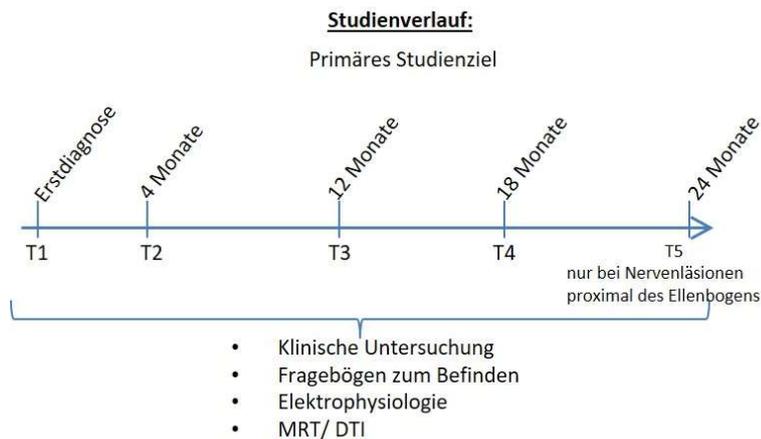


Abb. 2 Zeitlicher Ablauf der Studie

Neben der klinischen Untersuchung wurde eine MR-Neurographie und ab T2 eine elektrophysiologische Untersuchung durchgeführt. Zu jedem Messzeitpunkt wurde eine ausführliche sensorisch-motorische Testung durchgeführt und Fragebögen zum psychischen Befinden (DASS, IES), Schmerz (PainDetect), Funktionseinschränkung (DASH) und Lebensqualität (SF-36) vorgegeben (s. Anhang 4, Tab. 4.3).

4. Ergebnisse des Gesamtvorhabens

Die Beschreibung der Stichprobe erfolgt deskriptiv. Hauptzielgrößen sind die Ergebnisse der MR-Neurographie, der klinischen und der neurologischen Untersuchung. Abhängig davon ob bei den jeweiligen Variablen Normalverteilung vorlag oder nicht (s. Anhang 5, Tab. 5.1) wird in der deskriptiven Statistik jeweils Mittelwert und Standardabweichung resp. Median und (Interquartil Range) IQR berichtet. Die inferenzstatistische Auswertung erfolgt ebenfalls in Abhängigkeit von der Normalverteilung parametrisch resp. non-parametrisch. Die Analyse der Werte der fraktionalen Anisotropie wurde mittels einfaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholungen auf Veränderungen über die Zeit überprüft.

4.1. Beschreibung der Stichprobe

4.1.1 Stichprobe mit peripheren Nervenverletzungen

Im Rekrutierungszeitraum wurden n=52 Fälle mit peripheren Nervenverletzungen identifiziert. Von diesen mussten 42% (n=21) ausgeschlossen werden, ein Patient lehnte die Teilnahme ab. Häufigster Ausschlussgrund mit 47,6% war das Vorhandensein psychischer Instabilität (z.B. nach Suizidversuch), gefolgt von einer Sprachbarriere mit 33,3%, zu hohem Alter mit 9,5% oder sonstigen Faktoren mit 9,5% (z.B. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie; s. Abb. 3).

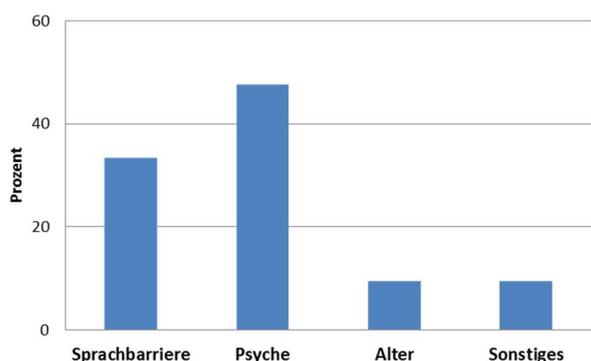


Abb. 3 Ausschlussgründe bei den Patientinnen und Patienten mit Nervenläsionen

Die Adhärenz an die Studie war nur mäßig, n=10 Patientinnen und Patienten brachen die Teilnahme ab (s. Abb. 4). Abbruchgründe, sofern angegeben, waren eine Beschwerdebesserung oder der hohe zeitliche Aufwand für die Studie. Fälle mit Nervenläsionen proximal des Ellenbogens konnten im Rekrutierungszeitraum nicht eingeschlossen werden, daher entfiel der T5 Untersuchungszeitpunkt.

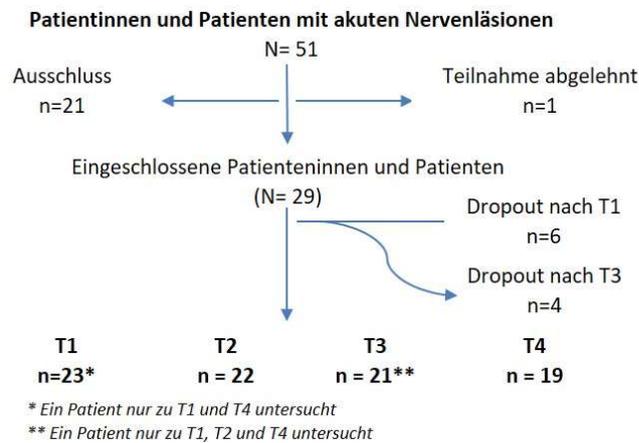


Abb. 4 Flussdiagramm Studienteilnahme der Stichprobe mit Nervenläsionen

In die Analyse gingen nur Patientinnen und Patienten ein, die mindestens zwei Untersuchungszeitpunkte wahrgenommen haben. Trotz engmaschiger Kontrolle des Datensatzes traten fehlende Werte auf. Von einer Imputation von Werten wurde bei den sensorisch-motorischen Untersuchungsdaten abgesehen. Bei den Fragebogen wurden fehlende Werte entsprechend der jeweiligen Vorschrift ersetzt, sofern die kritische Anzahl fehlender Werte nicht überschritten war.

Tab. 1 Übersicht über die Stichprobe

		MW (SD)/ N (%)
Alter (Jahr)		35 (12,5)
Geschlecht	männlich	18 (78%)
	weiblich	5 (22%)
Arbeitsunfall		9 (39%)
Händigkeit	rechts	21 (91%)
	links	2 (9%)
Betroffene Seite	rechts	7 (30%)
	links	16 (70%)
Komplette Durchtrennung		
Betroffener Stammnerv – singulär (N=12):		
	N. Medianus	5
	N. Ulnaris	7
	N. Radialis	1
Betroffene Stammnerven – Kombinationen		
	N. Medianus & N. Ulnaris	5
Kombination komplette X inkomplette Durchtrennung		
Komplett	inkomplett:	
N. Medianus	N. Ulnaris	1
N. Medianus	N. Radialis	2
N. Ulnaris	N. Medianus	1
Kombination inkomplette x inkomplette Durchtrennung		
N. Medianus	N. Ulnaris	1

Insgesamt ist die Stichprobe überwiegend männlich (78%) und bei einem Durchschnittsalter von 35 Jahren (SD=12,5) relativ jung. In der Stichprobe sind insgesamt 33 Nerven betroffen, davon 81%

vollständig durchtrennt und 19% unvollständig. Der Verletzungsmechanismus ist mit 86,4% überwiegend eine Schnittverletzung (s. Anhang 5 Tab. 5.2).

4.1.2 Stichprobe mit Osteosynthese

Im Rekrutierungszeitraum wurden insgesamt n=60 Fälle mit einer osteosynthetischen Versorgung nach Humerusfraktur identifiziert. Von diesen lehnten n=3 die Teilnahme ab, n=41 erfüllten ein Ausschlusskriterium und n=16 wurden eingeschlossen.

Auf Grund des notwendigen Infektionsschutzes wurde in weiten Phasen während der Corona Pandemie von der Durchführung nicht notwendiger medizinischer Untersuchungen zu Forschungszwecken abgesehen. Die pandemiebedingten Ausschlüsse wurden ebenfalls in der Übersicht der Ausschlusskriterien aufgenommen.

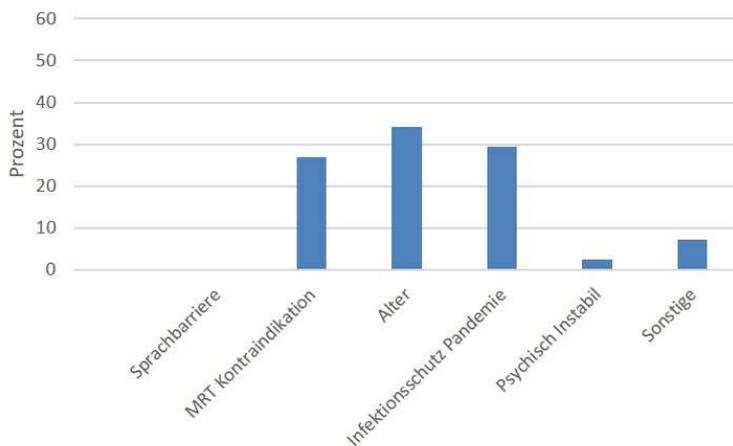


Abb. 4 Ausschlussgründe bei den Patientinnen und Patienten mit osteosynthetischer Versorgung

Die Stichprobe (n=16) ist zu 50% weiblich (n=8), mit einem Durchschnittsalter von 50 Jahren (SD=15,1).

Tab. 2 Übersicht über die Stichprobe mit osteosynthetischer Versorgung

		MW (SD)/ N (%)
Alter (Jahr)		50 (15,1)
Geschlecht	männlich	8 (50%)
	weiblich	8 (50%)
Arbeitsunfall		5 (31%)
Betroffene Seite	rechts	6 (38%)
	links	10 (62%)

4.2. Nicht-Teilnehmer und Ausschlüsse

4.2.1 Stichprobe Nervenläsion

Die Gruppe der Nicht-Teilnehmer (Teilnahme abgelehnt, Abbrüche nach T1) hat einen Altersdurchschnitt von 44,7 Jahren (SD=18,9). Die Gruppe der Teilnehmer ist im Durchschnitt 35,0 Jahre alt (SD 12,5). Der Unterschied ist nicht signifikant ($t=-1,735$, $df=28$, $p=0,094$). Die Gruppe der Ausschlüsse hat einen Altersdurchschnitt von 43,1 Jahren (SD=20,4) und unterscheidet sich nicht signifikant von den Teilnehmern ($t=-1,568$, $df=42$, $p=0,117$). Bei der Geschlechtsverteilung zeigen sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen Teilnehmern, Nicht-Teilnehmern und Ausschlüssen ($\chi^2=0,483$, $df=2$, $p=0,786$). Alle drei Gruppen sind überwiegend männlich (s. Anhang 5 Tab. 5.3).

4.2.2 Stichprobe Osteosynthese

Die Gruppe der Nicht-Teilnehmer (n=3) hat einen Altersdurchschnitt von 78,3 Jahren (SD=11,8) und ist ausschließlich weiblich. Die Gruppe der Ausschlüsse hat einen Altersdurchschnitt von 63,3 Jahren (SD=18,9) und ist zu 63% weiblich (s. Anhang 5, Tab. 5.4).

4.3. Ergebnisse klinische Daten nach Nervenläsion

Die Testung der senso-motorischen Funktionen der betroffenen Seite erfolgte ab T2, da zu T1 unmittelbar nach der operativen Versorgung der betroffene Arm nicht belastet werden durfte. Ebenso wurde auf die für die Patientinnen und Patienten belastende elektrophysiologische Untersuchung zu T1 verzichtet, da der Befund einer Nervendurchtrennung in allen Fällen intraoperativ verifiziert wurde.

4.3.1 Ergebnisse der klinischen Funktionsmessungen

Fragebogen zur Einschätzung der Funktion der oberen Extremität (DASH): Hohe DASH Werte indizieren eine hohe Beeinträchtigung. Die Stichprobe zeigt zu T1 eine hohe Beeinträchtigung in der Funktion der oberen Extremität (s. Abb. 5). Über den Untersuchungszeitraum von 18 Monaten hinweg zeigt sich eine signifikante Besserung der Werte ($p < 0,000$; s. Anhang 5, Tab. 5.5).

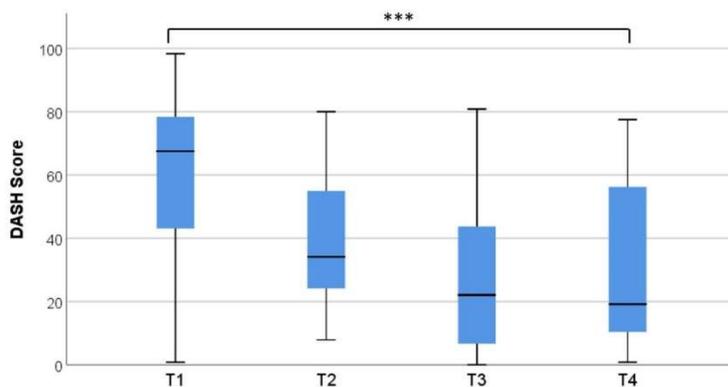


Abb. 5 Verlauf des DASH Scores über die Messzeitpunkte

In Relation zum populationsbasierten Normwert (MW=10,1, SD=14,68) von Hunsacker et al. (2002) wurden die DASH Scores jeweils nach Abstand zum Mittelwert kategorisiert. Zu T1 liegt der überwiegende Teil der Werte mindestens 2 SD über dem Mittelwert (76,4%). Über die Follow Up Untersuchungen zeigt sich eine deutliche Verschiebung der Werte in den Normbereich (s. Anhang 5, Abb. 5.6). Zu T4 liegen die Werte bei 56,3% der Stichprobe die Werte im Normbereich.

Taktile Detektionsschwelle (WEST Test): Die verwendeten Filamentstärken wurden wie folgt klassifiziert (Hems 2016).

Tab. 3 Übersicht über die Klassifikation der verwendeten Filamentstärken

Druck	Sensibilitätsempfinden
0,07g	Normal
0,2 g	verminderte Berührungssensibilität
2 g	Verminderte Schutzsensibilität
4 g - 200 g	Verlust der Schutzsensibilität/Restempfindungen
Größtes Filament nicht wahrgenommen	Keine Reaktion

Bei den komplett durchtrennten Nerven verbessert sich die taktile Wahrnehmung über den Studienverlauf hinweg signifikant ($p < 0,001$, s. Tab. 5.7 Anhang 5). Zu T4 kann bei 31,8% der Stichprobe von einer wiederhergestellten Schutzsensibilität ausgegangen werden (s. Abb. 6, Anhang 5 Tab. 5.8). Bei den inkomplett durchtrennten Nerven sind dies zu T4 50% (s. Tab. 5.9 Anhang 5).

Entwicklung WEST Test bei komplett durchtrennten Nerven

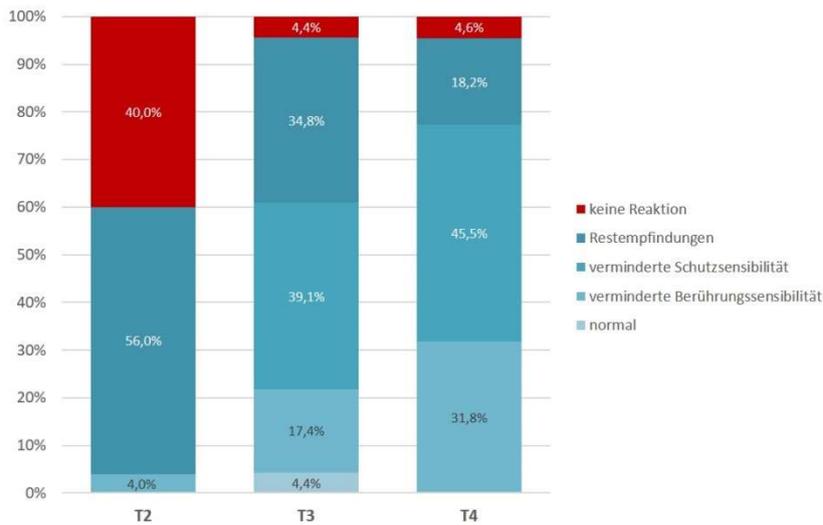


Abb. 6 Verlauf der taktilen Wahrnehmung nach kompletter Durchtrennung

Bei der **Handkraft im Faustschluss** zeigt sich eine signifikante Verbesserung ($p < 0,000$) über die Messzeitpunkte (s. Abb. 7, Anhang 5 Tab. 5.10 und 5.11).

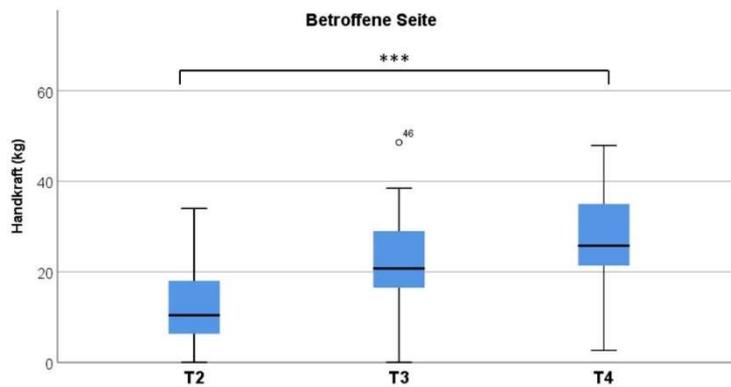


Abb. 7 Verlauf der Handkraft im Faustschluss

In Relation zu den Werten der gesunden Gegenseite liegen zu T2 die Werte bei 86,4% der Stichprobe unter $< 50\%$ der Gegenseite, zu T3 nur noch bei 35% der Stichprobe und zu T4 liegen nur noch bei 27,8% der Stichprobe die Werte unter 50% der Werte der gesunden Gegenseite (s. Anhang 5, Tab. 5.12).

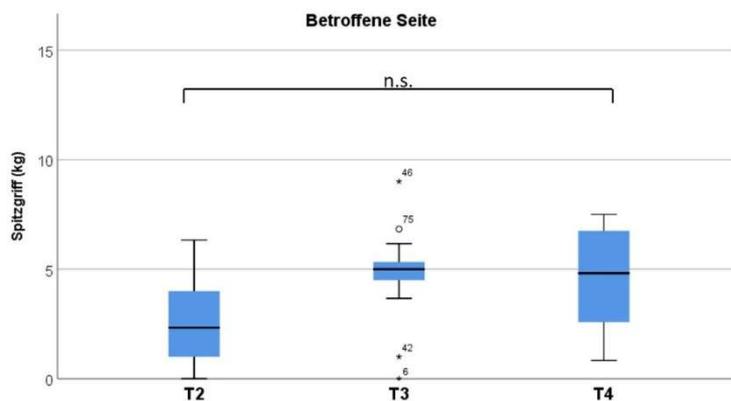


Abb. 8 Verlauf der Handkraft im Spitzgriff

Bei der **Handkraft im Spitzgriff** zeigt sich bei den deskriptiven Werten eine leichte nicht signifikante Verbesserung der Werte über die Messzeitpunkte ($p=0,109$, s. Abb. 8, Anhang 5 Tab. 5.13). In Relation zur gesunden Gegenseite liegen zu T2 bei 95,2% der Stichprobe die Kraftwerte unter 50% der Gegenseite. Zu T3 und T4 sind es nur noch 44,4% resp. 50,1% (s. Anhang 5, Tab. 5.14).

4.3.2 Ergebnisse der elektrophysiologischen Untersuchung

Die Ergebnisse der elektrophysiologischen Untersuchungen wurden anhand der Beurteilungen der neurologischen Fachkollegen getrennt für die motorische und sensible Funktion entsprechend der Kategorien „keine Verbesserung“, „Verbesserung“ und „Reinnervation weitgehend abgeschlossen“ ausgewertet.

Im Verlauf zeigt sich beim größten Teil der Stichprobe eine neurologische Remission der motorischen wie der sensiblen Funktionen (s. Abb. 9). Zum letzten Messzeitpunkt T4 zeigt sich bei 44% der Stichprobe bei den motorischen Nerven eine weitgehend abgeschlossene Reinnervation, bei den sensiblen Nerven sind es immerhin 19% (s. Anhang 5, Tab. 5.15 und 5.16).

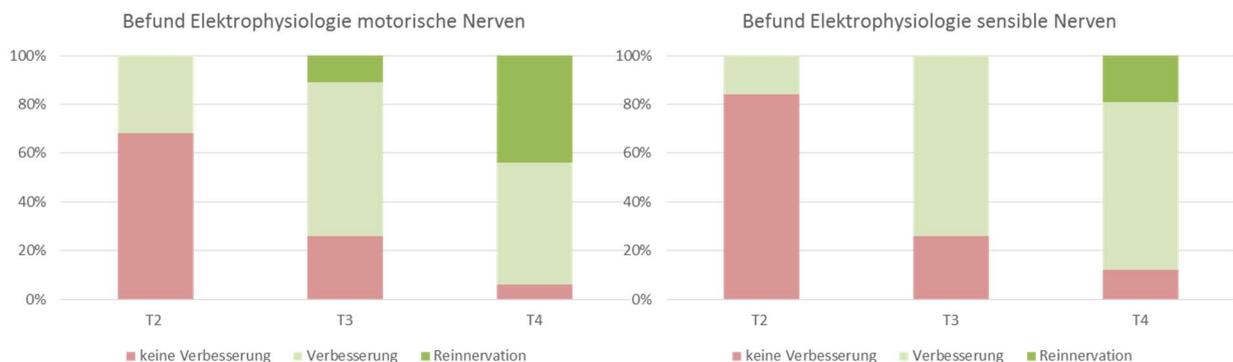


Abb. 9 Übersicht Befundung Elektrophysiologie

Sowohl die klinischen Befundergebnisse als auch die Befunde der elektrophysiologischen Untersuchungen zeigen in den zusammengefassten Daten verbesserte Werte im Verlauf. Trotzdem zeigt sich zu keinem Messzeitpunkt eine positive Korrelation zwischen dem elektrophysiologischen Befund für die motorischen Nerven und den Kraftwerten im Faustschluss und Spitzgriff (s. Anhang 5, Tab. 5.17). Eine signifikante Korrelation zwischen den DASH Werte und dem elektrophysiologischen Befund zeigt sich nur zu T4 ($p=0,003$).

Ein ähnliches Muster zeigt sich für die Korrelationen zwischen dem elektrophysiologischen Befund für die sensorischen Nerven und dem WEST Test. Eine signifikante Korrelation zeigt sich nur zu T4 ($p=0,037$). Ebenfalls nur zu T4 zeigt sich eine signifikante Korrelation zwischen DASH und elektrophysiologischem sensorischen Befund ($p=0,022$; s. Anhang 5, Tab. 5.18).

4.3.4 Ergebnisse bezüglich Lebensqualität, psychisches Befinden und Schmerzen

Die **gesundheitsbezogene Lebensqualität** wurde mit dem SF36 erhoben. Beim SF-36 werden die individuellen Rohwerte anhand der Werte der Normstichprobe in standardisierte T-Werte transformiert. T-Werte zwischen 40 und 60 (Mittelwert ± 1 Standardabweichung) gelten als durchschnittlich, Werte unter 40 als unterdurchschnittlich und Werte über 60 als überdurchschnittlich (Morfeld et al. 2001).

Beim **körperlichen Summenscore** zeigen 90,9% der Stichprobe zu T1 unterdurchschnittliche Werte, zu T2 sind es nur noch 18%, zu T3 20% und zu T4 26,7% (s. Anhang, Tab. 5.19). Beim **psychischen Smmenscore** zeigen 30% zu T1 unterdurchschnittliche Werte, zu T2 sind es 7,1%, zu T3 26,7% und zu T4 23,1% (s. Anhang 5, Tab. 5.20).

Die **psychische Belastung durch posttraumatische Symptome** wurde mit dem **IES-R** erhoben. Die individuellen Werte wurden für die Auswertung anhand der Formel von Märcker und Schützwohl (1998) in zwei Kategorien eingeteilt, Verdacht bzw. kein Verdacht auf Vorhandensein einer posttraumatischen Belastungsstörung. Zu T1 muss bei 53,3% der Stichprobe von einem Verdacht auf das Vorhandensein einer posttraumatischen Belastungsstörung ausgegangen werden, zu T2 sind es 61,9%, zu T3 50,0% und zu T4 43,8% (s. Anhang 5, Tab. 5.21).

Depressions-Angst-Stress-Skalen (DASS): Der DASS ist ein Selbstbeurteilungsbogen zur Einschätzung der Beeinträchtigung durch Depression, Angst und Stress. Für die drei Skalen liegen Cut-off Werte vor. Ein kleiner Teil der Stichprobe von 6,7% zeigt unspezifische depressive Symptome zu T1, zu T2 sind es 13,6%, zu T3 20,0% und zu T4 noch 12,5%. Ähnlich ist das Muster bei unspezifischen Angstsymptomen. Zu T1 zeigen 13,3% der Stichprobe eine erhöhte Symptomlast, zu T2 sind es 18,2%, zu T3 10,0% und zu T4 sind es 18,8%. Belastung durch unspezifische Stresssymptome zeigen zu T1 6,7% der Stichprobe, zu T2 sind es 27,3%, zu T3 12,0% und zu T4 12,5% (s. Anhang 5, Tab. 5.22).

Neuropathische Schmerzen (PainDetect): Der vom Deutschen Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz entwickelte Fragebogen PainDetect erhebt das Vorhandensein neuropathischer Schmerzen. Anhand einer großen Stichprobe Schmerzpatienten wurden Cut-off Kriterien festgelegt: bei Werten ≤ 12 ist eine neuropathische Schmerzkomponente unwahrscheinlich, bei Werten von 13-18 ist eine neuropathische Schmerzkomponente möglich (jedoch nicht eindeutig), bei Werten ≥ 19 ist eine neuropathische Schmerzkomponente wahrscheinlich.

Zu T1 kann 42,9% der Stichprobe von einem möglichen neuropathischen Schmerz ausgegangen werden und bei 42,9% ist eine neuropathische Schmerzkomponente wahrscheinlich. Zu T2 liegt bei 28,6% der Stichprobe ein möglicher neuropathischer Schmerz vor und bei 71,4% ist eine neuropathische Komponente wahrscheinlich. Zu T3 sind es 21,4% der Stichprobe mit möglicher und 50,0% mit wahrscheinlicher neuropathischer Komponente. Zu T4 sind es 30,0% der Stichprobe mit möglichen und 60% mit wahrscheinlichen neuropathischen Schmerzen (s. Anhang 5, Tab. 5.23).

4.4. Ergebnisse MR-Neurographie

Die MR-Neurographien fanden entsprechend dem Studienplan zu T1 im Durchschnitt nach 4,0 Tagen statt (IQR 3,8-6,0), zu T2 nach durchschnittlich 129,5 Tagen (IQR 124,5-135,3), zu T3 nach durchschnittlich 379,0 Tagen (IQR 364,0-412,0) und zu T4 nach 579,0 Tagen (IQR 553,0-648,5; s. Anhang 5, Tab. 5.24).

4.4.1. Entwicklung der Fraktionalen Anisotropie bei traumatischen Nervenläsionen

Bei der in der vorliegenden Studie angewandten Diffusions-Tensor Bildgebung wird die Bewegung von Wassermolekülen im Gewebe gemessen. Im gesunden Nerv bewegen sich diese in der Regel in einer Richtung (Diffusionsrichtung). Die fraktionelle Anisotropie (FA) ist ein Maß dafür, wie stark eine bestimmte Diffusionsrichtung vorherrscht. Bei intakten Nervenfasern ist die Diffusionsrichtung stark ausgerichtet, der FA Wert also hoch, bei Barrieren d.h. Läsionen ist der FA Wert niedriger.

Die Auswertung der FA Werte für die vorliegende Studie erfolgt jeweils in den Bildabschnitten unmittelbar proximal und distal der Nervennaht (Koaptationsstelle).

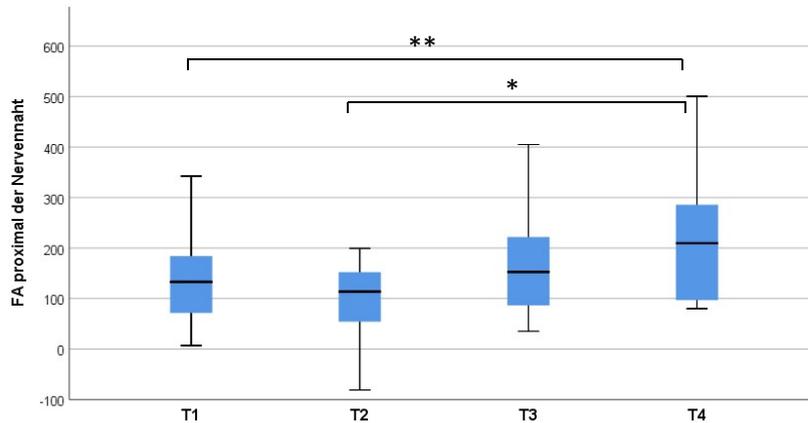


Abb. 10 Verlauf der FA Werte proximal der Nervenbahn über die Zeit

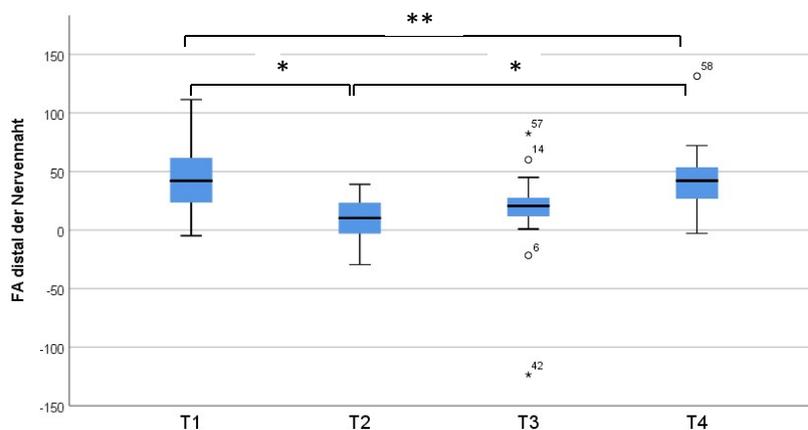


Abb. 11 Verlauf der FA Werte distal der Nervenbahn über die Zeit

Sowohl die proximalen als auch die distalen FA Werte zeigen eine signifikante Veränderung (FA proximal: $F(3, 33)=4,930$, $p<0,01$; FA distal: $(F=(3, 33)=4,665$, $p<0,01$) über die vier Messzeitpunkte (s. Abb. 10 und Abb. 11; Anhang 5, Tab. 5,25)). Der Bonferroni-korrigierte post-hoc Test zeigt bei den FA Werten proximal signifikant ($p<0,05$) höhere Werte zu T4 (s. Anhang 5, Tab. 5.26), als zu T2 (MDiff=124,459, 95%-CI[12,856, 236,061]). Bei den FA Werten distal zeigen sich signifikant ($p<0,05$) niedrigere Werte zu T2 (s. Anhang, Tab. 5.27) als zu T1 (MDiff=-36,866, 95%-CI[-67,264—6,469]) und signifikant ($p<0,05$) höhere Werte zu T4 im Vergleich zu T2 (MDiff=35,986, 95%-CI[6,443-65,529]).

Die FA Werte proximal und distal korrelieren zu T1 signifikant ($r=0,777$, $p>0,001$), zu T2 zeigt sich hingegen keine signifikante Korrelation ($r=0,125$, $p=0,60$), ebenfalls keine signifikante Korrelation besteht zu T3 ($r=0,049$, $p=0,842$), bis sich zu T4 wiederum eine positive signifikante Korrelation zeigt ($r=0,635$, $p<0,05$; s. Anhang 5, Tab. 5.28).

4.4.2. Spezifität und Sensitivität der MR- Neurographie bei der Verlaufsdagnostik von Nervenläsionen

a. Einzelzusammenhang zwischen FA-Werten und klinischen Zielparametern

Handkraft nach Kategorien

Wie bereits aus der deskriptiven Analyse der groben Handkraft im Dynamometer in Kap. 4.3.1 bekannt, wird insgesamt eine gute Verbesserung der Kraft erreicht, was durch einen zunehmenden Patientenshift in höhere Kategorien (Handkraft % zur Gegenseite) erkennbar ist. Parallel hierzu zeigt

sich auch ein Anstieg der zugehörigen Werte der FA, wobei dieser Trend in den distalen Nervenabschnitten etwas deutlicher erkennbar ist (Abb. 12 und 13).

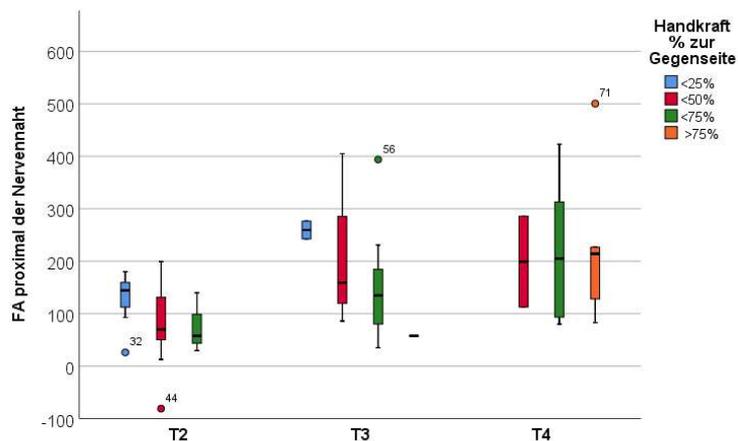


Abb. 12: Verlauf der FA Werte proximal der Nervenbahn bezogen auf die Handkraftkategorien über die Zeit

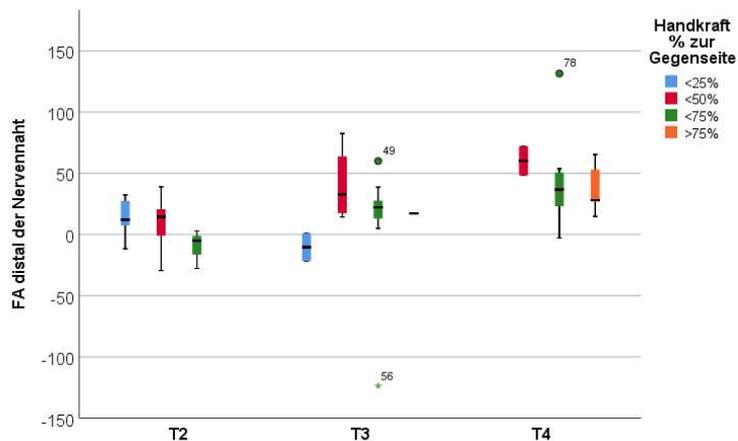


Abb. 13: Verlauf der FA Werte distal der Nervenbahn bezogen auf die Handkraftkategorien über die Zeit

Eine signifikante Korrelation zwischen der Handkraft (% zur Gegenseite) mit den FA Werten findet sich lediglich zu T3 für die Werte proximal der Nervenbahn ($p > 0,05$; s. Anhang 5, Tab. 5.29).

Elektrophysiologischer Befund motorisch

Entsprechend dem in Abschnitt 4.3.2. beschriebenen positiven Verlauf bei den elektrophysiologischen motorischen Befunden über die Zeit befinden sich zu T4 alle Patientinnen und Patienten in der Kategorie mit verbessertem Befund oder guter Reinnervation. Während zu den früheren Zeitpunkten bei insgesamt steigender Tendenz noch eine große Variabilität der FA Werte zwischen den beiden unteren Kategoriegruppen auffällt, zeigen sich zum letzten Zeitpunkt in der Kategorie „weitestgehend abgeschlossene Reinnervation“ durchweg deutlich erhöhte FA Werte; dies gilt sowohl für die FA proximal als auch distal der Verletzung (s. Abb. 14 und 15).

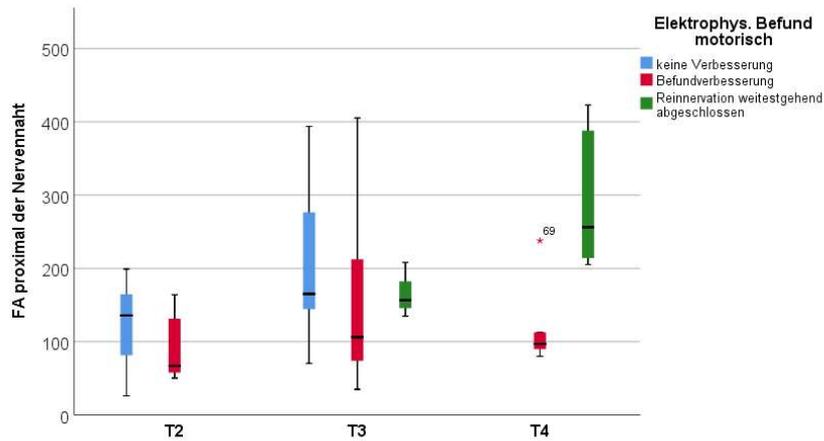


Abb. 14 Verlauf der FA Werte proximal der Nerven-naht bezogen auf den elektrophysiologischen motorischen Befund über die Zeit

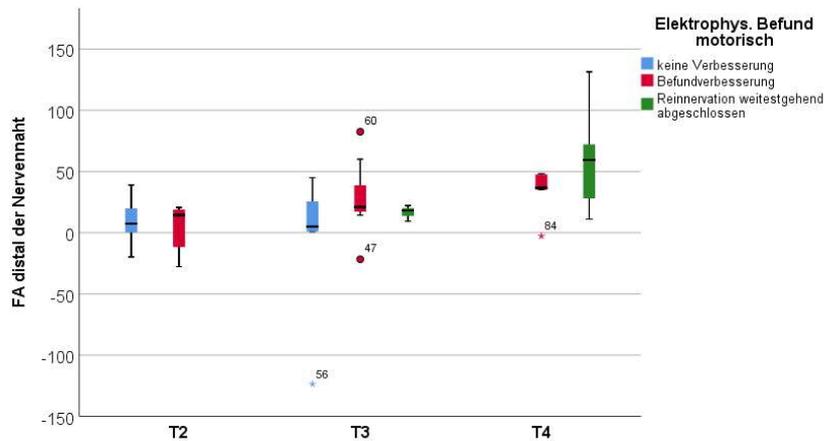


Abb. 15 Verlauf der FA Werte distal der Nerven-naht bezogen auf den elektrophysiologischen motorischen Befund über die Zeit

Entsprechend findet sich hier zu T4 zumindest für die proximalen Nervenabschnitte eine signifikante Korrelation zwischen den FA Werten und dem elektrophysiologischen Befund ($p < 0,05$; s. Anhang 5, Tab. 5.30).

Sensorik mittels West-Test

Die deskriptive Analyse der Handsensorik mittels WEST-Test (vgl. 4.3.1) zeigt eine gute Verbesserung über die Zeit. Passend zu dem Patientenshift hin zu besseren West-Kategorien zeigt sich auch ein Anstieg der zugehörigen Werte der FA Werte. Dies ist sowohl für proximale wie auch für distale Nervenabschnitte der Nervenverletzung erkennbar (Abb. 16 und 17).

In der Gruppenanalyse zeigt sich jedoch keine signifikante Korrelation zwischen den klinischen Befunddaten und den FA Werten (s. Anhang 5, Tab. 5.231).

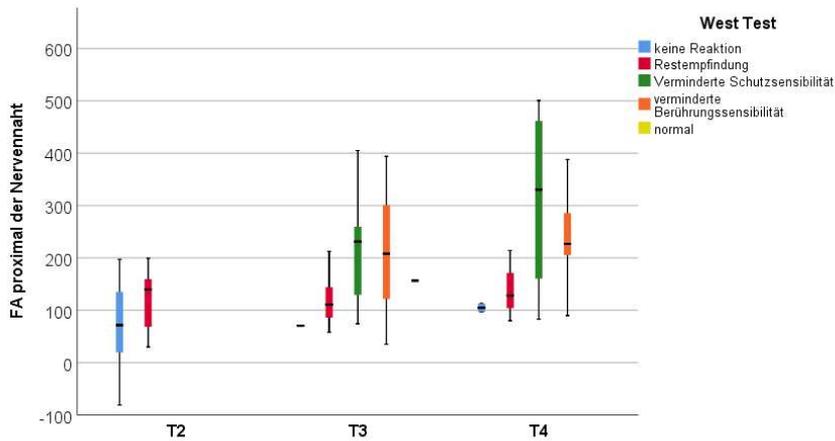


Abb. 16 Verlauf der FA Werte proximal der Nervennaht bezogen auf die West-Test Ergebnisse über die Zeit

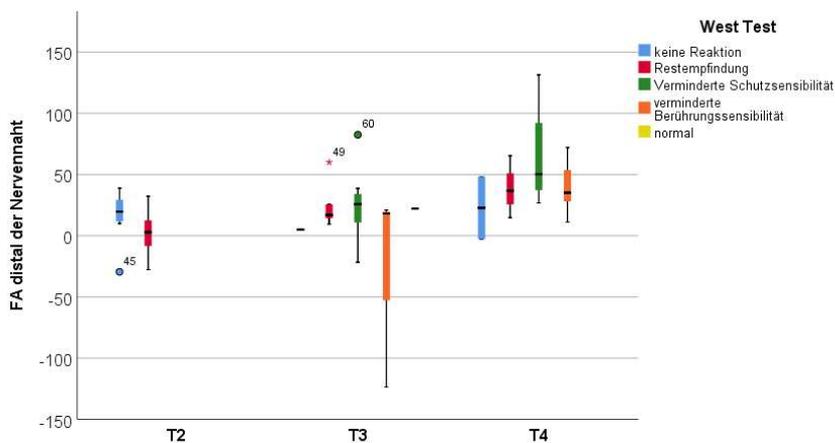


Abb. 17 Verlauf der FA Werte distal der Nervennaht bezogen auf die West-Test Ergebnisse über die Zeit

Elektrophysiologischer Befund sensorisch

Bekanntermaßen zeigt auch die sensorische Elektrophysiologie eine gute Verbesserung der Sensorik über die Zeit (vgl. 4.3.1). Ebenfalls passend zu dem auch hier beobachteten Patientenshift hin zu besseren elektrophysiologischen Befunden zeigt sich ein Anstieg der zugehörigen FA Werte. Dies ist gleichfalls für proximale wie auch für distale Nervenabschnitte der Nervenverletzung erkennbar (Abb. 18 und 19).

In der Zusammenhangsanalyse zeigen sich keine signifikante Korrelation (s. Anhang 5, Tab. 5.32).

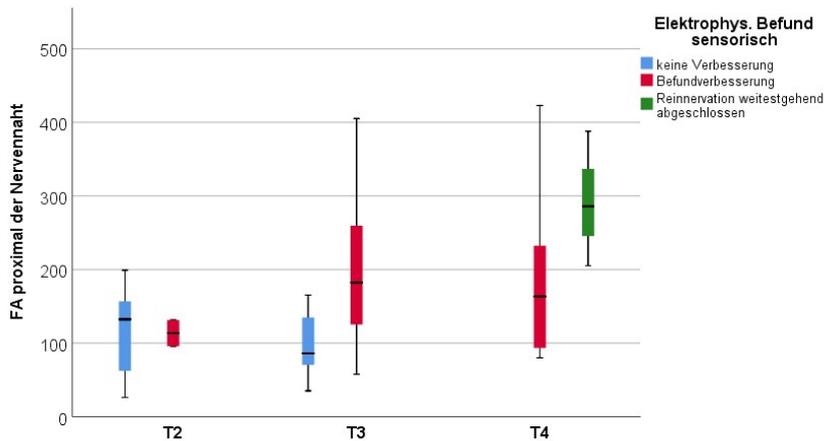


Abb. 18 Verlauf der FA Werte proximal der Nervenbahn bezogen auf die sensorisch-elektrophysiologischen Ergebnisse über die Zeit

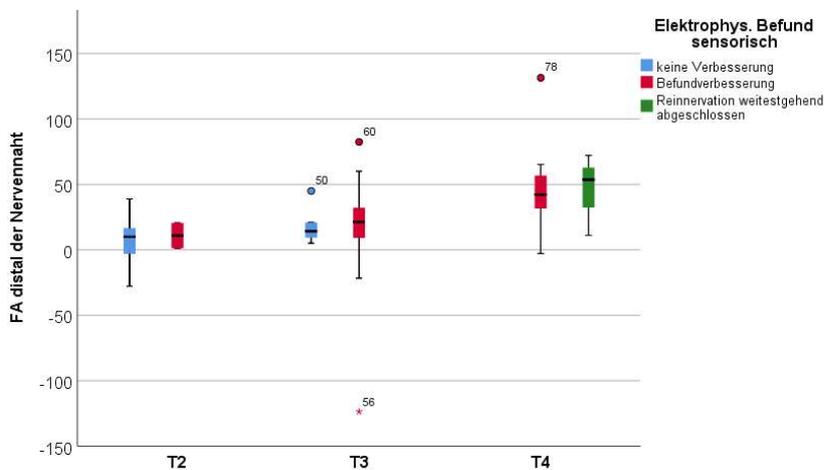


Abb. 19 Verlauf der FA Werte distal der Nervenbahn bezogen auf die sensorisch-elektrophysiologischen Ergebnisse über die Zeit

DASH-Score

Bei der Analyse der subjektiven Einschätzung der Funktion mittels des DASH zeigen sich ähnlich positive Verläufe (s. Kap. 4.3.1). Für die Analyse wurden die Werte entsprechend ihrer Abweichung vom Mittelwert einer Normstichprobe (Hunsaker et al. 2002) kategorisiert. Auch hier ist erkennbar, dass die Patientinnen und Patienten über die Zeit einen zunehmenden Shift in niedrigere Kategorien zeigen, gleichbedeutend mit einer subjektiv empfundenen Funktionsverbesserung (s. Abb. 20 und 21). Trotz auch hier erheblicher Variabilität insbesondere zu den früheren Zeitpunkten zeigt sich besonders bei T4 mit dem Kategorien-Shift auch eine Erhöhung der FA Werte.

Die deskriptive Analyse des Zusammenhangs zwischen den subjektiven funktionellen Werten (DASH Score) und den FA Werten zeigt ein eher uneinheitliches Bild, welches sich auch in den zu allen Zeitpunkten nicht signifikanten Korrelationen zeigt (s. Anhang 5, Tab. 5.33).

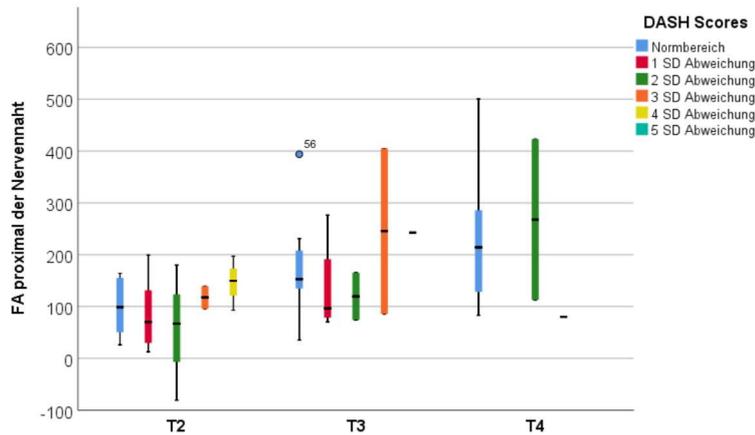


Abb. 20 Verlauf der FA Werte proximal der Nervenbahn bezogen auf den DASH Befund

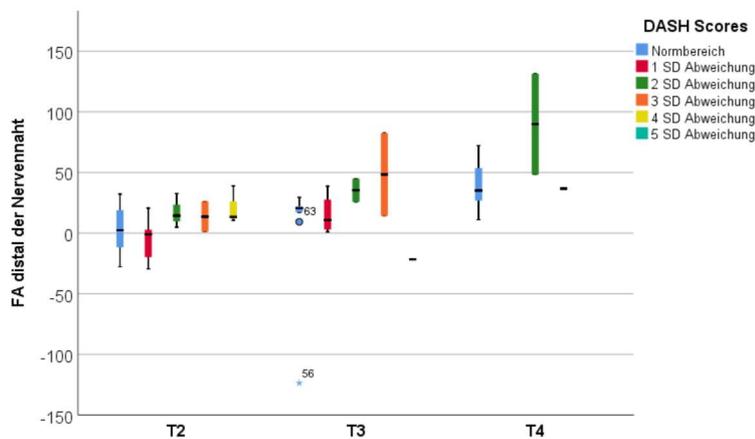


Abb. 21 Verlauf der FA Werte proximal der Nervenbahn bezogen auf den DASH Befund

4.4.3 Fraktionale Anisotropie als Prädiktionsmarker für das klinische Outcome bei Nervenläsionen

Die konsistent zu beobachtenden Verbesserungen der FA Werte über die einzelnen Zeitpunkte hinweg waren – wie gezeigt – zwar grundsätzlich auch mit der Verbesserung verschiedener klinischer Zielparameter vergesellschaftet. Die Einzelkorrelationen waren jedoch in vielen Fällen nicht besonders stark ausgeprägt bzw. erreichten auf dem Gruppenlevel nicht die statistische Signifikanz. Dies mag nicht zuletzt an der grundsätzlichen Schwierigkeit der Definition eines „guten klinischen“ Outcome und den oft beobachteten großen intraindividuellen Schwankungen und teilweisen Widersprüchen der einzelnen Parameter gelegen haben – so konnte beispielsweise zwischen der groben Handkraft und der motorischen Elektrophysiologie zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Korrelation festgestellt werden (s. Anhang 5, Tab. 5.17).

Dies verdeutlicht uns in der Analyse die Anfälligkeit einzelner klinischer Zielparameter, so dass wir für die weiteren Analysen hinsichtlich einer möglichen Verwendung der FA als Prädiktionsmarker für ein gutes klinisches Outcome einen zusammengesetzten Zielparameter aus den oben genannten fünf Einzelparametern (DASH, WEST, Handkraft Faustschluss, elektrophysiologischer Befund motorisch und sensorisch) als „Goldstandard“ entwickelten. Dieser Gesamtscore kann Werte zwischen 0 (schlechtestes Outcome) und 1 (bestes Outcome) annehmen. Konkret wurden hierbei die jeweiligen Kategorien linear auf Werte zwischen 0 (schlechteste Kategorie) und 1 (beste Kategorie) transformiert,

sowie die abschließende Gesamtsumme der einfließenden 5 Parameter ebenfalls wieder auf Werte zwischen 0 und 1 transformiert.

In der Zielsetzung für diese Studie geht es maßgeblich um die Frage, ob mit Hilfe der FA zu einem möglichst frühzeitigen Zeitpunkt bereits eine Aussage bzw. Vorhersage bzgl. des zu erwartenden Regenerationspotentials (oder dessen Ausbleibens) getroffen werden kann. Von besonderer klinischer Relevanz ist hier der von uns gewählte Zeitpunkt T2 4 Monate nach Initialtrauma. Daher untersuchten wir den Zusammenhang von FA und dem späteren, finalen Gesamterscore (combined Outcome) bei Studienabschluss. Hier zeigt sich eine signifikante, klar positive Korrelation der FA im proximal der Verletzung gelegenen Nervensegments mit dem klinischen Gesamterscore (Abb. 22, Spearman $r = 0.46$, $p=0.03$).

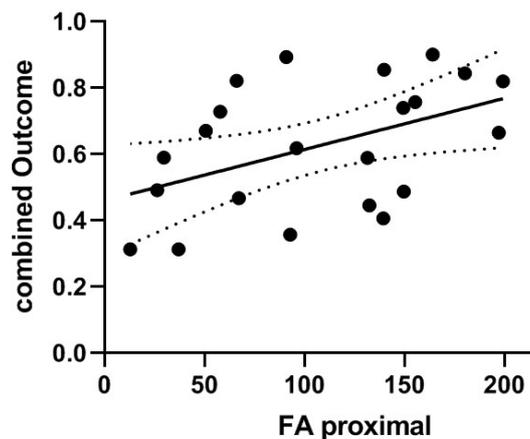


Abb. 22 Darstellung des klinischen Gesamterscores zum letzten Messzeitpunkt in Abhängigkeit von den FA Werten des proximal der Verletzung gelegenen Nervensegments zum Zeitpunkt T2.

4.4.4. Morphologische Aspekte bei Nervenläsionen

Im Verlauf über die Zeit zeigen sich die typischen erwartbaren Veränderungen in der MR Neurographie (s. Abb. 23). In den Tagen nach der Operation (T1) zeigt sich jeweils ein intensives Weichteilödem an der Koaptationsstelle. Nach 4 Monaten (T2) ist das Weichteilödem rückläufig und es zeigen sich faszikuläre Verdickungen und neuromatöse Veränderungen in der Kontinuität des betroffenen Nerven. Zum Zeitpunkt 12 Monate post (T3) zeigen sich sowohl bei schlechter als auch guter Regeneration faszikuläre Verdickungen und neuromatöse Veränderungen in der Kontinuität des jeweiligen Nerven, wobei diese bei schlechter Regeneration prägnanter sind. Deutlich wird aus dieser vergleichenden Betrachtung, dass sich neuromatöse Auftreibungen bei schlechter wie guter Regeneration zeigen und somit nicht per se behandlungsbedürftig sind.

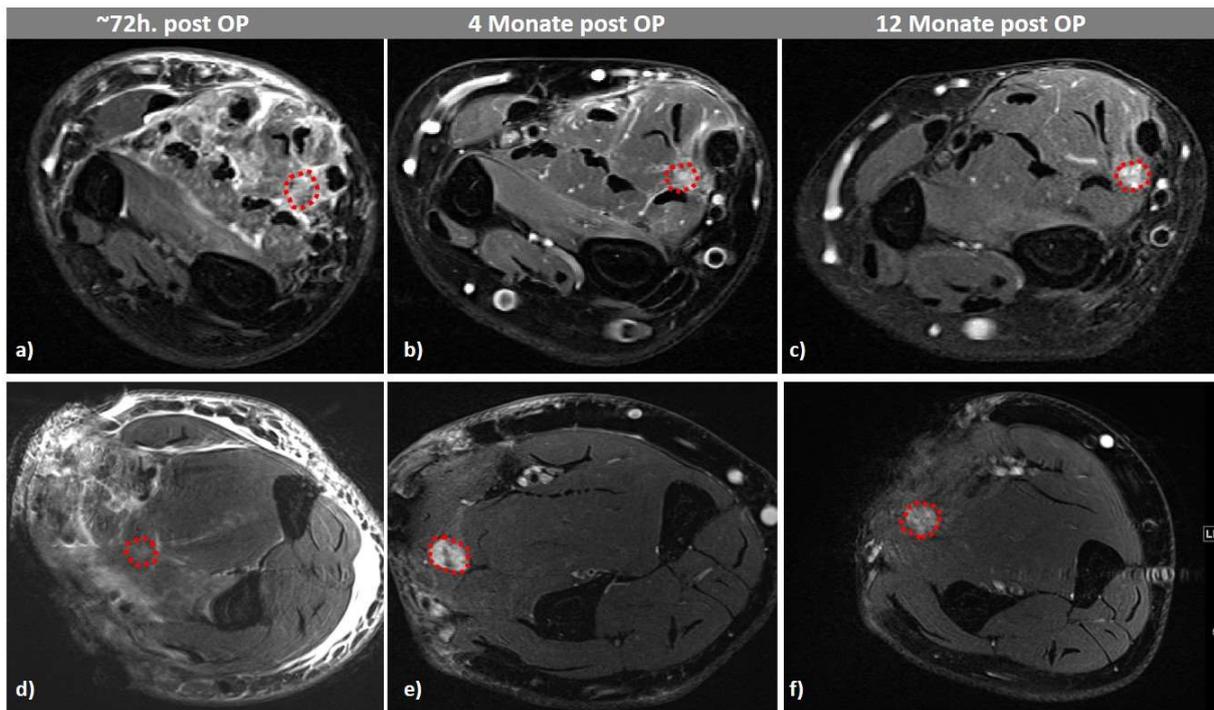


Abb. 23 Beispiel einer guten Regeneration (a-c) und einer schlechten Regeneration (d-f). Bei beiden zeigt sich <72h. post OP ein intensives Weichteilödem und Schädigung, diffuses Ödem an der Koaptationsstelle. 4 Monate post OP zeigt sich bei beiden ein rückläufiges Weichteilödem, faszikuläre Verdickungen und neuromatöse Veränderungen in der Kontinuität des Nervs. 12 Monate post OP zeigen sich faszikuläre Verdickungen und neuromatöse Veränderungen in der Kontinuität des Nervs welche im Beispiel der schlechteren Regeneration (f) deutlich prägnanter sind als im Beispiel der besseren Regeneration (c).

4.4.3. Nervendarstellung bei einliegender Plattenosteosynthesen

Gerade im Zuge von posttraumatischen Nervenschädigungen ist die Möglichkeit einer nicht-invasiven Diagnostik zur Beurteilung der Nervenintegrität von großer Wichtigkeit. Dies ist mittels einer hochauflösenden MR-Neurographie grundsätzlich zwar möglich, jedoch können eingebrachte metallische Implantate zur Frakturbehandlung die Beurteilbarkeit erheblich stören. Daher wurde im zweiten Teil der vorliegenden Studie der Fragestellung der Anwendbarkeit der MR-Neurographie bei Patientinnen und Patienten mit einliegenden Plattenosteosynthesen nachgegangen.

Hierzu wurden 16 Patientinnen und Patienten nach osteosynthetischer Versorgung einer Fraktur der oberen Extremität eingeschlossen (s. Kap. 4.1.2) und die Beurteilbarkeit der vorbeiziehenden Nerven in der MR-neurographischen Darstellung bewertet. Dabei zeigte der weit überwiegende Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten einen Nervenausfall (15/16).

Zur Beurteilung der direkten, also unmittelbaren Beurteilbarkeit, wurden die Nerven am Oberarm bei sämtlichen Patientinnen und Patienten mittels dreipunkt-Likert-Skala wie folgt bewertet (s. Abb. 24):

- 0 Nerven nicht abgrenzbar
- 1 teilweise verdeckt
- 2 Nerven klar abgrenzbar

Bei der Hälfte der Patientinnen und Patienten konnte trotz der einliegenden metallischen Osteosynthese eine klare Abgrenzbarkeit der Nerven erzielt werden, in 3 von 16 Fällen zeigte sich der Nerv teilweise verdeckt und in 5 von 16 Fällen war eine direkte Nervenbeurteilbarkeit im gesamten abgebildeten Nervenverlauf nicht möglich. In der weiterführenden Unteranalyse zeigte sich interessanterweise, dass in sämtlichen von den letztgenannten Fällen der N. radialis betroffen war und zwar stets am Sulcus N. radialis um den Humerus – also in wirklich absolutem unmittelbaren

topographischem Bezug zu dem einliegenden Fremdmetall. In diesen Fällen sollte also ergänzend eine Neurosonographie in Erwägung gezogen werden, um eine durchgängige Beurteilbarkeit des N. radialis zu gewährleisten.

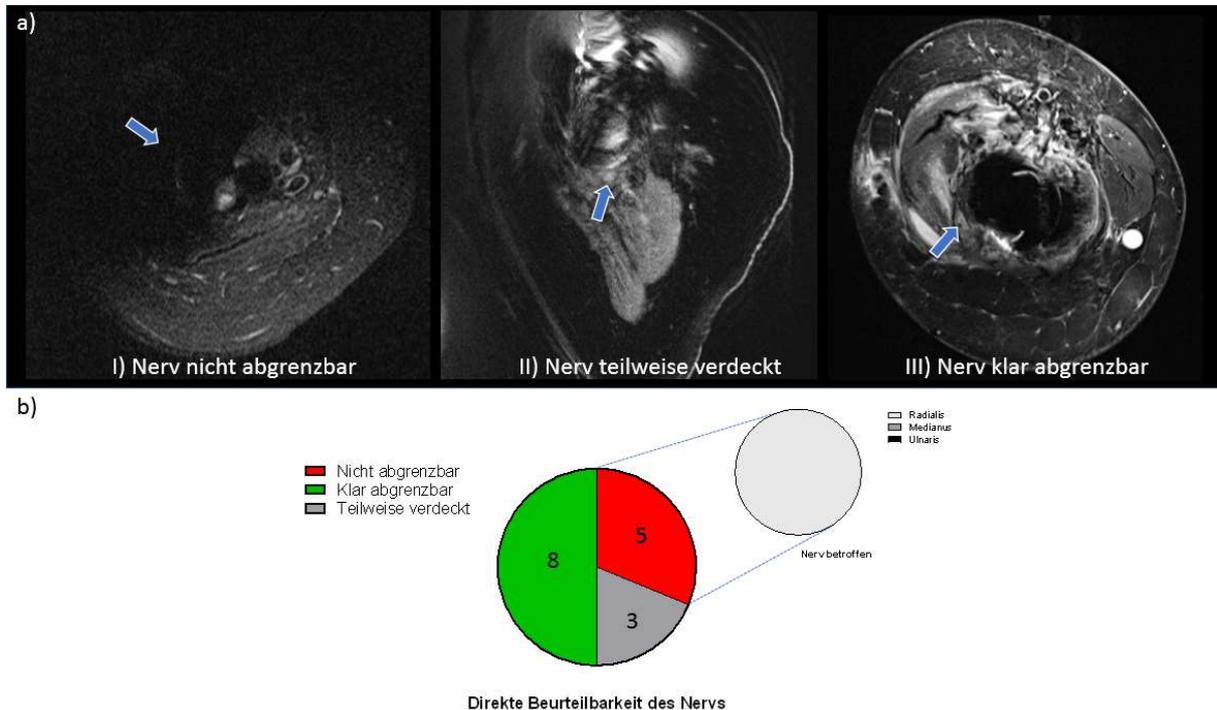


Abb. 24 Direkte Beurteilbarkeit des Nervs bei einliegender Plattenosteosynthese

Hinsichtlich der verwendeten Sequenztypen kristallisierte sich kein eindeutiger Vorteil eines bestimmten Typus heraus (T2w-FS vs. T2w-STIR/SPAIR vs. T2w-Dixon). Es zeigte sich allenfalls eine minimal vorteilhafte Tendenz für die Dixon-Fettsättigung (mittlerer Likert-Score 1,1 vs. 0,7 vs. 1,5).

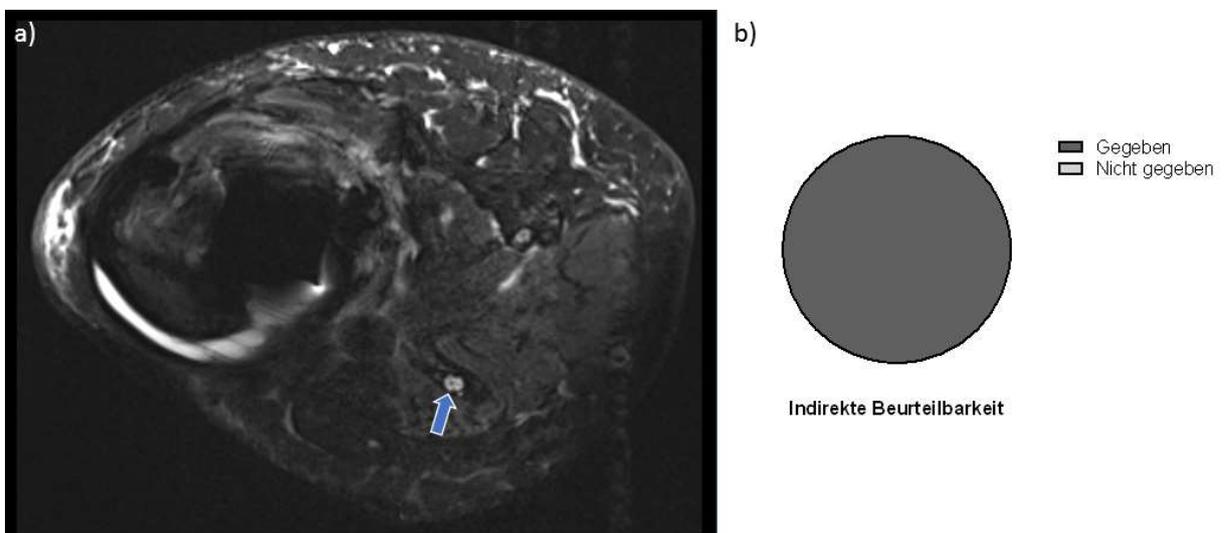


Abb. 25 Indirekte Beurteilbarkeit des Nervs bei einliegender Plattenosteosynthese, exemplarisch gezeigt ein distales Neuropathiesignal bei proximaler Schädigung des N. radialis.

Neben der direkten Beurteilbarkeit der Nerven im Verlauf wurde auch die indirekte Beurteilbarkeit mit bewertet. Damit gemeint ist die Beurteilbarkeit der Nervenintegrität sowohl im Verlauf nach weiter proximal als auch nach weiter distal der eingebrachten Osteosynthese, speziell hinsichtlich des Nervensignals in der T2-Wichtung (sog. „Neuropathiesignal“ bspw. im Rahmen einer Waller-Degeneration) als auch die morphologische Darstellung. Denn beispielsweise im Rahmen von Traktionen oder Diskontinuitäten können Nerven aufgrund des Spannungsverlustes eine veränderte

Morphologie aufweisen. Eine verlässliche indirekte Beurteilbarkeit konnte mittels MR-Neurographie in sämtlichen eingeschlossenen Fällen erzielt werden (Abb. 25)

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

In der Literaturdatenbank MEDLINE wurde im Januar 2023 eine Literaturrecherche mit den Schlagworten „peripheral nerve injury“, „peripheral nerve lesion“, „neurography“ und „magnetic resonance therapy“ durchgeführt. Ohne Eingrenzung des Zeitfensters ergaben sich 33 Treffer nach Ausschluss nicht passender Publikationen. Der überwiegende Teil der Publikationen sind Übersichtsarbeiten über das Verfahren, seine Vorteile und Anwendungsgebiete (Chhabara et al. 2021, Deshmukh et al. 2019, Silva et al. 2022). Diese unterstreichen alle das Potential der MR-Neurographie bei der Diagnostik von Nervenläsionen. Ein kleinerer Teil der Publikationen bezieht sich auf tierexperimentelle Studien. Klinische Trials finden sich jedoch keine; werden in den Studien Ergebnisse berichtet, gehen diese meist aus einer Fallanalyse hervor. Boecker et al. (2022) aus unserer Arbeitsgruppe ist die einzige klinische Studie an einer Gruppe von Patientinnen und Patienten, wenn auch retrospektiv. Mittels einer Matched paired Analyse zeigen sie, dass eine zusätzliche MR-Neurographie die Behandlungsentscheidung bei peripheren Nervenläsionen um mehrere Wochen beschleunigt.

Nach dem aktuellen Stand wurde bisher noch keine Forschungsarbeit veröffentlicht, welche den Ansatz verfolgt, prospektiv den Heilverlauf bei Nervenläsion MR-neurographisch zu untersuchen. Auch bezüglich der Darstellung peripherer Nerven bei einliegendem Osteosynthese Material gibt es bisher kaum systematische Untersuchungen (Sneag et al. 2021).

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

Die vorliegende Studie beschreibt zum ersten Mal systematisch die Ergebnisse der MR-neurographischen Verlaufsdagnostik bei einer Kohorte nach peripheren Nervenläsionen der oberen Extremität. Während bereits seit längerem Ergebnisse zu tierexperimenteller Nervenregeneration an verschiedenen Modellen vorliegen, hat sich die Übertragung sowohl der Technik als auch der Ergebnisse auf den Menschen als äußerst herausfordernd dargestellt. Dies hat mehrere Gründe, sowohl logistischer (z.B. aufwändige Patientenuntersuchung) als auch technischer (z.B. aufwändige Bildnachbearbeitung und Analyse) Natur.

Dank der Ermöglichung dieser Studie ist dies nun in konzertierter Kooperation mehrerer beteiligter Zentren gelungen. Trotz einer gewissen Heterogenität hinsichtlich der Verletzungsmuster und auch der betroffenen Patienten- und Altersgruppen konnte die MR-Neurographie den Verlauf klinischer Regeneration robust abbilden. Insbesondere die frühe Verbesserung der fraktionalen Anisotropie im proximal des Verletzungsortes gelegenen Nervensegment zeigt mit guter Verlässlichkeit das Regenerationspotential der Nervenverletzung an. In Bezug auf die genaue klinische Entscheidungsfindung im Einzelfall sollte diese mögliche Zusatzinformation aber mit Bedacht eingesetzt werden, da die exakten Erwartungen und Bedürfnisse individuell unterschiedlich sein können und daher die Vorhersage eines „kombinierten Gesamtscores“ möglicherweise zu kurz greifen.

In Bezug auf die Verwendbarkeit der MR-Neurographie bei einliegender Plattenosteosynthese kann geschlossen werden, dass dies grundsätzlich sehr gut für die indirekte Beurteilbarkeit hinsichtlich eines Nervenschadens sowie in der Mehrzahl der Fälle auch für die direkte Beurteilbarkeit einer Nervenläsion funktioniert. Als Ausnahme ist lediglich der N. radialis unmittelbar im Sulcus n. radialis zu nennen, welcher in nahezu keinem Fall direkt abgegrenzt werden konnte – hier ist definitiv eine (zusätzliche) Nervensonographie notwendig.

7. Aktueller Umsetzungs- und Verwertungsplan

Aktuell befinden sich mehrere Publikationen zur Veröffentlichung der Hauptergebnisse dieser Studie in Vorbereitung, mit denen die Erkenntnisse aus den beiden Studienteilen dem Fachpublikum zugänglich gemacht werden.

Die Ergebnisse aus dem ersten Studienteil zur MR-neurographischen Darstellung von peripheren Nervenläsionen, liefern hinsichtlich des Regenerationspotentials wichtige technische Details, mit deren Hilfe diese neue Methodik der breiten Öffentlichkeit zugänglich gemacht werden kann. Zusätzlich zeigt sie den prospektiven Verlauf nach schweren Stammnervenverletzungen und liefert somit erstmals wichtige Verlaufsdaten, an denen sich Kliniker orientieren können. Dies ist besonders bei dem vor allem jungen, im Arbeitsleben stehenden Patientenklientel relevant, bei denen eine möglichst frühe Abschätzung, ab welchen Zeitpunkten die Regeneration potentiell so weit fortgeschritten ist, dass einen Rückkehr an den Arbeitsplatz möglich ist oder andere Maßnahmen zur beruflichen Reintegration getroffen werden müssen, zur Heilverlaufsplanung notwendig ist.

Überraschenderweise zeigte sich bei der gemeinsamen Betrachtung der klinischen Funktionsdaten (DASH, Handkraft, WEST Test) und den elektrophysiologischen Untersuchungsergebnissen Diskrepanzen (z.B. keine durchgängige Korrelation zwischen Handkraftwerten und den Ergebnissen der elektrophysiologischen Befundung motorischer Nerven), umso wichtiger erscheint daher die zusätzliche radiologische Verlaufskontrolle bei der Abschätzung positiver oder negativer Heilungsverläufe.

Die psychometrischen Fragebögen zeigen bei diesem spezifischen Verletzungsbild weiterhin eine hohe Symptomlast sowohl für langanhaltende neuropathische Schmerzen als auch für posttraumatische Symptome. Dieses Ergebnis unterstreicht die Wichtigkeit einer frühzeitigen schmerztherapeutischen und psychologischen Mitbetreuung dieser Patientinnen und Patienten für den klinischen Alltag.

Im zweiten Studienteil zur Nervendarstellung bei einliegendem Osteosynthesematerial konnte weiterhin erfolgreich gezeigt werden, dass eine distale indirekte Beurteilbarkeit immer möglich ist. Dieses Ergebnis stellt somit einen klinisch wichtigen Fortschritt zur Kontrolle und Stellung von Operationsindikationen bei Patientinnen und Patienten mit Radialisparese nach osteosynthetischer Versorgung dar. In Kombination mit Nervensonographie lässt sich sogar im Bereich des N. sulcus eine Aussage treffen, die wichtig für den klinischen Verlauf ist. Diese Ergebnisse geben somit eine Empfehlung für die klinische Untersuchung.