

**Diplomarbeit**

**Prognostischer Nutzen der  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT bei akutem  
spinalem Trauma. Eine Pilotstudie.**

eingereicht von

**Utz König**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde**

**(Dr<sup>in</sup>. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Universitätsklinik für Orthopädie und  
Traumatologie**

unter der Anleitung von

Herrn Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ Paul Puchwein

Frau Dr. med. Eva Kalcher

Graz, den 06.06.2024

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, den 06.06.2024

Utz König eh.

## **Danksagungen**

Mein besonderer Dank gilt meinen beiden BetreuerInnen der Diplomarbeit, Dr. med. Eva Kalcher und Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Paul Puchwein. Sie haben mir das Thema zur Verfügung gestellt und mich bei der Konzeption und Erstellung der Arbeit stets unterstützt. Trotz ihrer begrenzten zeitlichen Ressourcen konnte ich mich bei Fragen immer an sie wenden. Vielen Dank für die ausgezeichnete Betreuung.

An dieser Stelle möchte ich mich auch bei meiner Familie bedanken. Sie unterstützen mich in jeder Hinsicht und haben mir eine sorgenfreie und unvergesslich schöne Studienzeit ermöglicht. Danke.

# Zusammenfassung in Deutsch

## Wissenschaftlicher Hintergrund

Die Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomografie (DTI-MRT) gilt als Goldstandard für die Darstellung von Weichteilstrukturen und wird effektiv zur Diagnostik und Quantifizierung von Rückenmarksläsionen eingesetzt. PatientInnen mit akuten traumatischen Verletzungen der Wirbelsäule leiden jedoch häufig an einer Instabilität auf Höhe der Verletzung, welche mit chirurgischen Implantaten stabilisiert werden muss. Diese Metallimplantate führen zu Artefakten, die die Bildqualität erheblich verschlechtern und daher die postoperative Beurteilung des Operationsgebietes mittels Magnetresonanztomografie (MRT) erschweren. Es wurde eine alternative Bildgebung mittels <sup>18</sup>F-FDG PET/CT hinsichtlich ihrer Eignung zur Beurteilung von Rückenmarksschäden untersucht. Hierbei ergibt sich kein Konflikt durch Metallimplantate.

## Methodik

Die vorliegende Pilotstudie stellt den Glukosestoffwechsel und die funktionelle Neurologie der betroffenen PatientInnen mit Rückenmarkstrauma in Zusammenhang. Diesbezüglich gab es bereits Tierversuchsstudien an Ratten und Hunden. Diese zeigen vielversprechende Ergebnisse und die Möglichkeit einer besseren Quantifizierung der Rückenmarksläsion mit Hilfe der <sup>18</sup>F-FDG PET/CT -Untersuchung. Nun wird erstmalig die <sup>18</sup>F-FDG PET/CT zur Beurteilung von Wirbelsäulentraumata an Menschen untersucht. Es handelt sich um eine Pilotstudie, in die 9 PatientInnen ab 18 Jahren mit akuter traumatischer Rückenmarksverletzung eingeschlossen wurden. Die PatientInnen wurden an der Univ.-Klinik für Orthopädie und Traumatologie Graz behandelt und im Rahmen ihres stationären Aufenthalts unter strengen Auswahlkriterien in die Studie inkludiert. Nach erfolgter operativer Versorgung und Abschluss der Akutbehandlung wurde eine <sup>18</sup>F-FDG PET/CT -Untersuchung durchgeführt und der ASIA-Score erhoben. Im Anschluss erfolgte die Datenauswertung und Niederschrift.

## Resultate/Konklusion

In der Datenanalyse zeigt sich eine signifikante Korrelation zwischen dem ASIA-Gesamtscore und dem SUV-Verhältnis der Läsion zu Cranial sowie zwischen dem Verhältnis SUV Cranial zu Caudal und dem ASIA-Score vor Korrektur. Dies deutet darauf hin, dass eine <sup>18</sup>F-FDG -Anreicherung möglicherweise mit dem neurologischen Status der Patienten zusammenhängt. Die Limitationen dieser Pilotstudie sind jedoch vielfältig und schränken die Beurteilbarkeit der Ergebnisse stark ein. Zukünftige Studien sollten größere Fallzahlen, ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis, eine vergleichbare Altersspanne, einheitliche Untersuchungszeitpunkte und ähnliche Lokalisationen der Querschnittsläsionen berücksichtigen. Die vorliegende Studie bildet eine Grundlage weiterer Forschungen zur Korrelation zwischen der <sup>18</sup>F-FDG PET/CT und dem ASIA-Score. Der Nutzen der <sup>18</sup>F-FDG PET/CT hinsichtlich der Prognose und Therapiekontrolle bei Querschnittsläsion hat sich nicht bestätigt. Weitere Studien sind erforderlich, um diese Zusammenhänge zu validieren und klinische Anwendungen zu prüfen.

## Abstract in English

### Background

DTI MRI (Diffusion tensor imaging, Magnetic resonance imaging) is considered the gold-standard for the assessment of soft-tissue structures and is effectively used for spinal cord lesion detection. Patients with acute traumatic injury to the spine, however, generally suffer from instability of the spinal column at injury-area and require stabilization with surgical screws and other implants. These paramagnetic metallic implants result in artifacts which considerably degrade image quality and make prognostic evaluation of surgery with MRI difficult. Therefore, we were looking into alternative possibilities to assess spinal cord damage.

### Methods

In this study we aimed to establish a connection between metabolism of glucose and functional neurology of the affected spinal-cord-trauma patients. Similar studies have already been conducted, for example by Nandoe Tewarie RD (1), von Leden RE (2) and Tremoleda JL (3) on rats. These showed promising results for the possibility of establishing a method for quantifying damage of the spinal cord. We tried to transfer these findings to human patients. Subsequently, these severely affected patients could profit from the most effective treatment for neurological rehabilitation.

We included patients suffering from acute trauma-induced spinal cord injury. These patients received an evaluation of their neurological status after surgical intervention as it has been already practiced in the clinics as part of the ASIA-Classification (American Spinal Injury Association-Classification). At the same time, we did an  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT and assessed the metabolism rate of glucose at the level of injury as well as cranially and caudally.

We examined 9 adult patients above the age of 18 who have been transferred to our emergency department due to a traumatic spinal injury and who required surgical intervention. Patients have been included or excluded after a strict guideline. After all data has been collected, we evaluated if glucose metabolism correlates with functional neurology.

### Results/Conclusion

The data analysis shows a significant correlation between the ASIA total score and the SUV ratio of the lesion to cranial as well as between the SUV ratio cranial to caudal and the ASIA score before correction. This suggests that  $^{18}\text{F}$ -FDG enhancement may be related to the neurological status of the patients. However, the limitations of this pilot study are manifold and severely restrict the assessability of the results. Future studies should consider larger numbers of cases, a balanced gender ratio, a comparable age range, uniform examination times and similar localization of the cross-sectional lesions. The present study provides a basis for future research studies. The benefit of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT with regard to prognosis and therapy control in paraplegic lesions has not been confirmed. Further studies are needed to validate these correlations.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>7</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>8</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>9</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>10</b>
1.2 <i>Wissenschaftlicher Hintergrund .....</i>	10
<b>2 Grundlagen.....</b>	<b>14</b>
2.1 <i>Anatomie des Rückenmarks .....</i>	14
2.2 <i>Aufbau eines Reflexbogens und Eigenreflexe .....</i>	19
2.3 <i>Die spinale Querschnittsläsion.....</i>	22
2.3.1 <i>Epidemiologie .....</i>	24
2.3.2 <i>Ätiologie.....</i>	24
2.3.3 <i>Pathophysiologie .....</i>	26
<b>3. Material und Methoden.....</b>	<b>40</b>
3.1 <i>Ethikkommission und Datenschutz.....</i>	40
3.2 <i>Erwartung an die Studie .....</i>	40
3.2.1 <i>Primäre Hypothese der Studie .....</i>	41
3.3 <i><sup>18</sup>F-Fluordesoxyglucose-Positronenemissionstomografie-Computertomografie .....</i>	41
3.4 <i>Zielgrößen .....</i>	41
3.4.1 <i>Der Glucosemetabolismus.....</i>	41
3.5 <i>Ein- und Ausschlusskriterien .....</i>	42
3.6 <i>Herausforderungen bei der Rekrutierung von PatientInnen im Rahmen der Erstudie.....</i>	43
3.7 <i>Aufzeigen der Kenntnis- und Forschungslücke .....</i>	45
<b>4 Ergebnisse .....</b>	<b>47</b>
4.1 <i>Daten .....</i>	48
4.2 <i>Deskriptive Datenanalyse .....</i>	49
4.2.1 <i>Statistische Analyse .....</i>	49
4.2.2 <i>Alter .....</i>	49
4.2.3 <i>Geschlecht .....</i>	50
4.2.3 <i>Lokalisation und Schweregrad der Rückenmarksverletzung .....</i>	50
4.3.4 <i>Korrelation zwischen bildgebendem und funktionellem Outcome .....</i>	52
<b>5 Diskussion .....</b>	<b>56</b>
5.1 <i>Auswertung und Diskussion im Kontext der aktuellen Literatur .....</i>	56

5.1.1 <sup>18</sup> F-FDG- Aufnahme und Verstoffwechselung .....	56
5.1.2 Glucosemetabolismus im Zusammenhang zur funktionellen Neurologie .....	57
5.2 Limitationen .....	58
5.3. Fazit .....	58
<b>6 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>60</b>
<b>7 Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>65</b>
<b>8 Appendix .....</b>	<b>67</b>
8.1 PatientInneninformation und Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der klinischen Studie .....	67

## Abkürzungsverzeichnis

DTI	Diffusion Tensor Imaging
MRT/ MRI	Magnetresonanztomografie/ Magnetic resonance imaging
DTI-MRT	Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomografie
<sup>18</sup> F-FDG	<sup>18</sup> F-Fluorodeoxyglucose, ein mit radioaktivem Fluor markiertes Radiopharmakon
SUV	standardized uptake value, quantitative Beschreibung der <sup>18</sup> F-FDG-Verstoffwechslung
PET/CT	die Positronen-Emissions-Tomographie und die Computertomographie werden miteinander kombiniert
ASIA	American Spinal Injury Association, eine medizinische Einteilung zur einheitlichen neurologischen Beurteilung
et al.	und andere
bzgl.	bezüglich
u.a.	unter anderem
ca.	circa, ungefähr
evtl.	eventuell
CD86, iNOS	Cluster of Differentiation 86, induzierbare NO-Synthasen Entzündungsmarker
Abb.	Abbildung
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
IL-1 $\beta$	Interleukin-1 $\beta$
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
IL-6	Interleukin-6
ATP	Adenosintriphosphat
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
AMPA	Alpha-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolpropionsäure
ROS	reaktiver Sauerstoffspezies
NO	Stickstoffmonoxid
MDA	Malondialdehyd
ECM	Extrazellulärmatrix
GLUT 1	Glucosetransporter 1
STASCIS	Surgical Timing in Acute Spinal Cord Injury Study
AANS	American Association of Neurological Surgeons
ff.	folgende
HWS	Halswirbelsäule
BWS	Brustwirbelsäule
LWS	Lendenwirbelsäule

# Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1 RÜCKENMARK UND RÜCKENMARKSHÄUTE IM QUERSCHNITT (HORIZONTALSCHNITT IN HÖHE DES FÜNFTEN HALSWIRBELS).....	14
ABBILDUNG 2 RÜCKEN UND WIRBELSÄULE: BACK AND SPINAL CORD.....	15
ABBILDUNG 3 SUBSTANTIA GRISEA ET ALBA IM QUERSCHNITT.....	16
ABBILDUNG 4 RÜCKENMARK MIT HORIZONTALER UNTERTEILUNG IM QUERSCHNITT.....	18
ABBILDUNG 5 MONOSYNAPTISCHER EIGENREFLEX UND FREMDREFLEX.....	20
ABBILDUNG 6 EINTEILUNG DER RÜCKENMARKSLÄSION.....	23
ABBILDUNG 7 ÄTIOLOGIE DER RÜCKENMARKSVERLETZUNG.....	25
ABBILDUNG 8 ÄTIOLOGIE DER QUERSCHNITTSVERLETZUNG.....	25
ABBILDUNG 9 PATHOPHYSIOLOGIE, KLINISCHE MANIFESTATIONEN UND PHASEN DER QUERSCHNITTSLÄSION.....	29
ABBILDUNG 10 INTERNATIONAL STANDARDS FOR NEUROLOGICAL CLASSIFICATION OF SPINAL CORD INJURY.....	37
ABBILDUNG 11 ISNCSCI SCORING OUTLINES AND ASIA IMPAIRMENT SCALE (AIS).....	37
ABBILDUNG 12 NOTFALLMANAGEMENT DES AKUTEN QUERSCHNITTSYNDROMS.....	39
ABBILDUNG 13 HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DES ALTERS.....	49
ABBILDUNG 14 HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DES GESCHLECHTS.....	50
ABBILDUNG 15 LOKALISATION DER RÜCKENMARKSVERLETZUNGEN.....	50
ABBILDUNG 16 KLASSIFIZIERUNG DER MOTORISCHEN UND NEUROLOGISCHEN AUSFÄLLE DER RÜCKENMARKSVERLETZUNG MITTELS AIS CODES.....	51
ABBILDUNG 17 VERHÄLTNIS SUV LESION/CRANIAL ZUM ASIA GESAMTSCORE.....	54
ABBILDUNG 18 VERHÄLTNIS SUV CRANIAL/CAUDAL ZUM ASIA SCORE.....	54

# Tabellenverzeichnis

TABELLE 1 DATEN DER 18F-FDG PET/CT UND DES ASIA SCORES .....	48
TABELLE 2 DATEN DER 18F FDG PET/CT UND DES ASIA SCORES NACH KORREKTUR.....	48
TABELLE 3 SHAPIRO-WILK TEST AUF NORMALVERTEILUNG .....	52
TABELLE 4 PEARSON-KORRELATION.....	53
TABELLE 5 SPEARMAN-RHO-TEST .....	55

# 1 Einleitung

Das Rückenmark verfügt über eine hochgradig organisierte Neuroanatomie, die durch auf- und absteigende Bahnen sensorische, motorische und autonome Informationen vermittelt. Erfahrene KlinikerInnen können durch die Integration von Anamnese, neurologischer Untersuchung sowie Bildgebung der PatientInnen das Rückenmark von Erkrankungen der peripheren Nerven oder des Gehirns unterscheiden, sowie die Höhe und die Teile des Rückenmarks bestimmen, die von einer Läsion betroffen sind. Obwohl die Einführung der Kernspintomographie der Wirbelsäule die Untersuchung von Rückenmarkserkrankungen revolutioniert hat, bleibt ein ausgeprägter klinischer Scharfsinn erforderlich, um PatientInnen mit Querschnittsläsion gezielt diagnostizieren und therapieren zu können. (4)

Hinzu kommt, dass es bei PatientInnen mit akuten traumatischen Verletzungen der Wirbelsäule häufig erforderlich ist, Instabilitäten auf Höhe der Verletzung chirurgisch mit Implantaten zu stabilisieren. Diese metallischen Implantate verursachen Artefakte, die die Bildqualität der Kernspintomographie erheblich beeinträchtigen.

In der vorliegenden Diplomarbeit wird die Bildgebung mit Hilfe der  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in Bezug auf den akuten spinalen Querschnitt untersucht und beschrieben. Hierbei ergibt sich kein Konflikt durch Metallimplantate.

Ziel dieser Pilotstudie ist es, die Diagnostik und Therapie der akuten Querschnittsläsion in Zukunft zu verbessern. Als Grundlage für die Studie diente unter anderem folgende Literaturrecherche.

## 1.2 Wissenschaftlicher Hintergrund

Nandoe Tewarie et al. (1) fügten Ratten auf Höhe TH9 eine Rückenmarksläsion zu und untersuchten diese mittels  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 1,5h, 3,7 und 8 Tage nach der Läsion. Referenzwerte stellten jeweils T6 und eine gesunde Kontrollgruppe dar. Dabei zeigte sich, dass der Glucose Metabolismus auf Höhe der Läsion bis zum 7. Tag kontinuierlich anstieg und im Anschluss wieder abfiel. Des Weiteren wiesen die kaudalen gesunden Segmente der Ratten mit Rückenmarksläsion einen verminderten Umsatz auf.

In der Studie von von Leden et al. (2) wird ebenfalls das Muster der Glucoseverstoffwechslung bei Ratten beschrieben. Hierbei wurde die  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT vor der Verletzung, 6h und 12h sowie 15 Tage danach durchgeführt. Es zeigte sich ein erniedrigter Glucosemetabolismus in der akuten Phase und eine Normalisierung bzw. ein Anstieg der  $^{18}\text{F}$ -FDG-Verstoffwechslung nach 12h und 15 Tagen. Möglicherweise hängen diese Ergebnisse mit den auf die Läsion folgenden inflammatorischen Prozessen zusammen. Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass kurz nach stattgehabtem Rückenmarkstrauma der gemessene Glucosemetabolismus in dem betroffenen Segment sowie darunter erniedrigt ist. Dies kehrt sich danach jedoch um und der Metabolismus im Vergleich zu einem Kontrollsegment steigt an. Die funktionelle Neurologie, welche dem Glucosemetabolismus der Tiere entspricht, korreliert hierbei mit der Entzündungsreaktion. Umso mehr Entzündungsreaktion vorlag, desto schlechter war das Gangbild der Ratten. Ähnliche Studien an Menschen gibt es zum aktuellen Zeitpunkt nicht.

In der Studie von Shalini Jaiswal et al. (5) wurden 18 männliche Ratten, von welchen 12 bis zum Zeitpunkt von 3 Monaten überlebten, untersucht. Es konnte eine Veränderung der  $^{18}\text{F}$ -FDG-Aufnahme mit der zellulären Reaktion in Zusammenhang gebracht werden.

Die  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT-Aufnahmen wurden am Tag 0 (Tag der Läsion), 6h, 28 Tage und 90 Tage nach der Läsion durchgeführt.

Akut zeigte sich eine Verringerung der Glucoseaufnahme. Subakut war ein Anstieg in der  $^{18}\text{F}$ -FDG-Bildgebung ersichtlich, welcher laut Studie mit der Zunahme von CD86 und iNOS (Entzündungsmarker) korreliert.

90 Tage nach dem Querschnitt war die Glukoseaufnahme an der Stelle der Läsion sowie im „gesunden“ Rückenmark (zervikal) und des Gehirns (Cerebellum) wiederum signifikant verringert. Zu diesem Zeitpunkt konnte eine immunhistochemische Abnahme von Nervenzellen und eine erhöhte Gliazellaktivierung an der Stelle der Verletzung festgestellt werden.

Weiterhin wird vom 1. Tag bis zum 28. Tag nach dem Querschnitt eine langsame Regeneration des Rückenmarks beschrieben. Im Anschluss kam es

wahrscheinlich zu einer Stoffwechseldepression, welche einer weiteren Genesung des Rückenmarks entgegenwirkte.

Zusammenfassend lässt sich aus dieser Studie schlussfolgern: Die gezeigten chronischen Stoffwechsellaffigkeiten treten nicht nur an der Verletzungsstelle selbst, sondern im gesamten Zentralnervensystem auf. Die Verringerung der  $^{18}\text{F}$ -FDG in der Bildgebung könnte mit dem neuronalen Verlust an der Verletzungsstelle zusammenhängen. Warum es an anderen Orten ebenfalls zu Auffälligkeiten kam, wird nicht näher erläutert.

In der Längsschnittstudie von Lijian Zhang et al. (6) wurde mit Hilfe der PET/CT-Bildgebung die vorher injizierte  $^{18}\text{F}$  FDG und  $^{13}\text{NH}_3$  in Rückenmark und Gehirn, vor und nach einer Querschnittsläsion von Hunden, quantifiziert. Es wurde 5 männlichen Hunden der Rasse Beagle eine Rückenmarksläsion zugefügt. 3 Hunde dienten als Kontrollpopulation. Akut nach dem Querschnitt zeigte sich eine Zunahme der Glukoseaufnahme im Rückenmark. Die  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT-Aufnahme im Gehirn verhielt sich hierbei ähnlich, war jedoch nicht statistisch signifikant. 3 Tage nach der Rückenmarksverletzung erreichte die Glucoseaufnahme im Myelon ihren Höhepunkt. In der vorliegenden Studie wird in Bezug auf die  $^{18}\text{F}$ -FDG eine Anreicherung um die Verletzungsstelle im Rückenmark und im Cortex beschrieben, welche möglicherweise mit der Entzündungsreaktion korreliert. Die vorliegende Pilotstudie könnte u.a. dazu beitragen diesen Prozess mit Hilfe der PET CT auch im Rückenmark des Menschen sichtbar zu machen.

Von Leden et al. (7) veröffentlichten 2019 eine weitere Studie in welcher sie 12 Monate und 3 Monate alte Ratten nach Querschnittsläsion mit Hilfe der  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT-Bildgebung untersuchten. Die  $^{18}\text{F}$ -FDG-Aufnahme bei den 12 Monate alten Ratten war am Anfang der Studie niedriger als bei den 3 Monate alten Ratten, jedoch stieg sie sekundär nach Verletzung des Myelons deutlich stärker an. Bereits 2016 veröffentlichte von Leden einen möglichen Zusammenhang zwischen der  $^{18}\text{F}$ -FDG-Konzentration und der Entzündungsreaktion. Weiterhin beschrieb er 2017, dass mit zunehmendem Alter auch die Entzündungsreaktion

zunimmt, was mit einer Hyperreaktion in Form von vermehrter Gliazellaktivierung und Degeneration des Nervengewebes in Zusammenhang gebracht wird.

2017 wurde ebenfalls eine Erhöhung der Entzündungsparameter CD86 und iNOS adäquat zur chronischen Entzündungsreaktion aufgezeigt. Weiterhin wird beschrieben, dass eine Veränderung der Glukoseaufnahme zu einer Verschlimmerung der Läsion führt und chronische Entzündungen sowie funktionelle Beeinträchtigung negativ beeinflusst. (7)

*„Da Glukose für die homöostatische Funktion aller ZNS-Zellen notwendig ist, deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass die Manipulation der Glukoseaufnahme und des Stoffwechsels ein potenzieller therapeutischer Weg für das Altern und/oder SCI sein könnte.“. (7)*

Floeth FW et al. (8) führten eine Studie an Menschen mit chronischer Rückenmarkskompression durch. Untersucht wurden PatientInnen mit chronischer Rückenmarkskompression der Halswirbelsäule und Myelopathiezeichen. Hier zeigte sich der Glucosemetabolismus unterhalb der Läsion deutlich reduziert im Vergleich zu den Segmenten darüber und einer gesunden Kontrollgruppe. Dies lässt darauf schließen, dass mit der  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT eine neue, vielversprechende Untersuchung zur Quantifizierung von Rückenmarksschäden etabliert werden kann.

Um die Pathophysiologie mit Hilfe der  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT sichtbar zu machen, ist es ebenfalls wichtig sich mit der physiologischen Verteilung des Glucosemarkers im Rückenmark auseinanderzusetzen. Dies taten Kiamanesh et al. 2021 (9) im Rahmen einer Literaturrecherche.

Es wurden 13 Studien mit 24.125 PatientInnen analysiert, wobei sich Diskrepanzen in Lage, Größe, Anzahl und Intensität der  $^{18}\text{F}$ -FDG -Aufnahme im gesamten Rückenmark zeigten. Insgesamt ergaben die Ergebnisse, dass die  $^{18}\text{F}$ -FDG -Aufnahme im unteren Brustbereich des Rückenmarks (T11-T12) höher war. Darüber hinaus wurde ein abnehmender Trend bei der  $^{18}\text{F}$ -FDG -Aufnahme von der zervikalen bis zur lumbalen Ebene beobachtet.

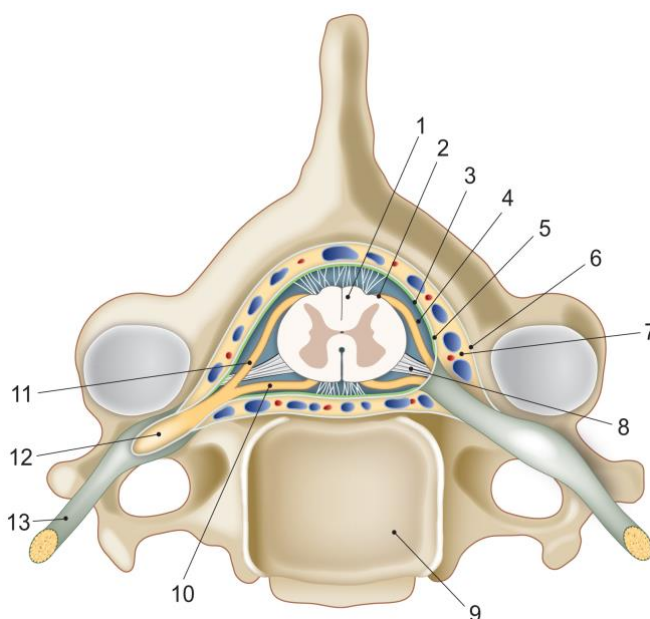
Weiterhin scheinen niedrige maximale standardisierte Aufnahmewerte, weibliches Geschlecht und höheres Körpergewicht mit der physiologischen Aufnahme des Rückenmarks <sup>18</sup>F-FDG in Zusammenhang zu stehen. Auch diese wichtigen Erkenntnisse werden im Rahmen dieser Untersuchung berücksichtigt.

## 2 Grundlagen

### 2.1 Anatomie des Rückenmarks

Das Rückenmark und das Gehirn bilden zusammen das Zentralnervensystem. Es ist für den Informationsaustausch in Form ankommender Reize von Sinnesorganen, Skelettmuskulatur und innerer Organe über Afferenzen und deren Verarbeitung und Reaktion auf diese, über Efferenzen, verantwortlich.

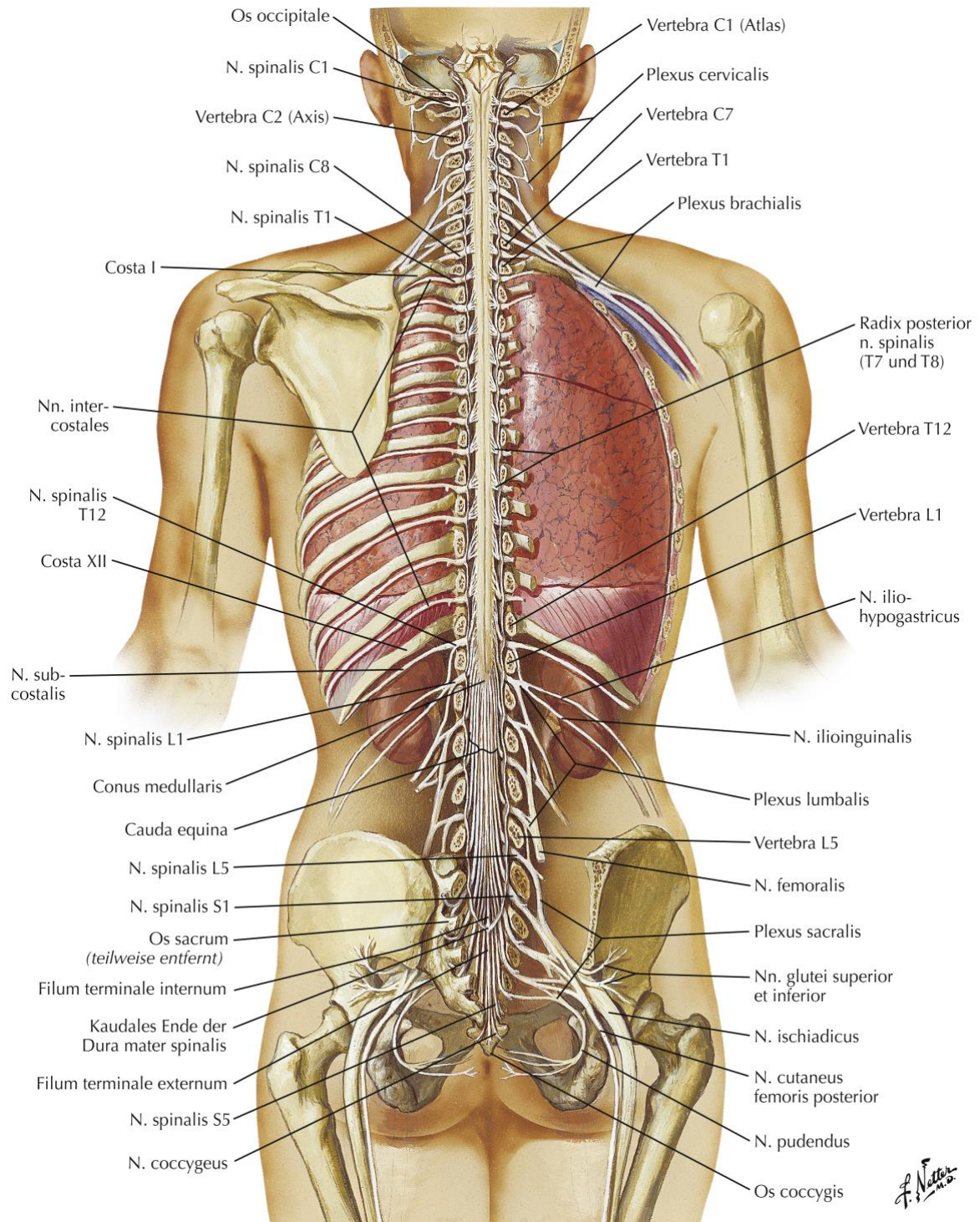
Geschützt wird das Rückenmark, die Medulla spinalis, vom Wirbelkanal, gebildet durch die Wirbelkörper. Der Liquor cerebrospinalis und die Rückenmarkshäute sorgen für zusätzliche Sicherheit. Wie auch im Gehirn kann hier zwischen einer harten Rückenmarkshaut, der Dura mater, einer Spinnwebhaut, der Arachnoidea mater, und einer weichen Rückenmarkshaut, der Pia mater, unterschieden werden. (10,11,12,13)



*1 Medulla spinalis (Rückenmark) mit aufliegender 2 Pia mater, 3 Arachnoidea mater (hier zur besseren Abgrenzbarkeit grün dargestellt). Zwischen 2 und 3 befindet sich der mit Liquor cerebrospinalis gefüllte 4 Subarachnoidalraum. 5 Dura mater, 6 Periost. Zwischen 5 und 6 befindet sich der mit Venenplexus und Fettgewebe ausgefüllte 7 Epiduralraum. Das Rückenmark ist im Wirbelkanal u. a. durch das von oben nach unten durchgehend als beidseitige Faserplatte verlaufende 8 Ligamentum denticulatum fixiert. 9 Wirbelkörper, 10 Radix anterior des Spinalnervs, 11 Radix posterior des Spinalnervs, 12 Spinalganglion, 13 Spinalnerv.*

**Abbildung 1 Rückenmark und Rückenmarkshäute im Querschnitt (Horizontalschnitt in Höhe des fünften Halswirbels).**

Das Rückenmark erstreckt sich auf einer Länge von 45cm beim Erwachsenen und reicht vom Foramen magnum, hier treten die Nervenbahnen aus dem Gehirn aus, bis in etwa zum 1.-2. Lendenwirbelkörper. Es besteht aus fasrigen Bündeln, Nervenzellen und Gliazellen, welche unter dem Mikroskop sichtbar werden.



**Abbildung 2 Rücken und Wirbelsäule: Back and Spinal Cord**

Versorgt wird das Rückenmark über die Arteria spinalis anterior, in der Fissura mediana anterior verlaufend, und durch die Arteria spinalis posterior, die sich beidseits des Sulcus medianus posterior befindet.

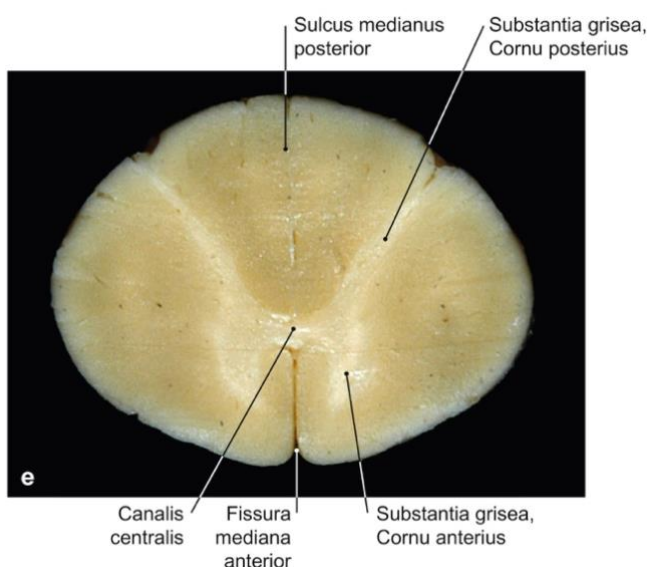
Zervikal und lumbal ist die Medulla spinalis etwas dicker. Hier befinden sich, in der sogenannten Intumescentia cervicalis und Intumescentia lumbosacralis, besonders viele motorische und sensible Nervenfaserbündel, welche die Extremitäten versorgen.

Caudal ist die nervale Versorgung weniger intensiv. Dort verengt sich das Rückenmark zum Conus medullaris, verläuft weiter als Cauda equina und endet im Filum terminale.

Die pferdeschwanzartigen Fortsätze der Cauda equina kommen durch das Körperwachstum zustande. So befinden sich beim Fötus die Rückenmarkssegmente auf gleicher Höhe wie die dazugehörigen Spinalnervenpaare. Im Verlauf des weiteren Wachstums verschieben sich Rückenmark und Wirbelkanal jedoch ungleich und somit auch die Austrittspunkte der Medulla spinalis horizontal nach unten.

(10,14)

Wird das Rückenmark im Querschnitt betrachtet, lässt sich recht deutlich innen eine graue Substanz erkennen. Diese wird überwiegend von neuronalen Zellkörpern gebildet. Die weiße Substanz, außenliegend, enthält Axone und Dendriten.



**Abbildung 3 Substantia grisea et alba im Querschnitt**

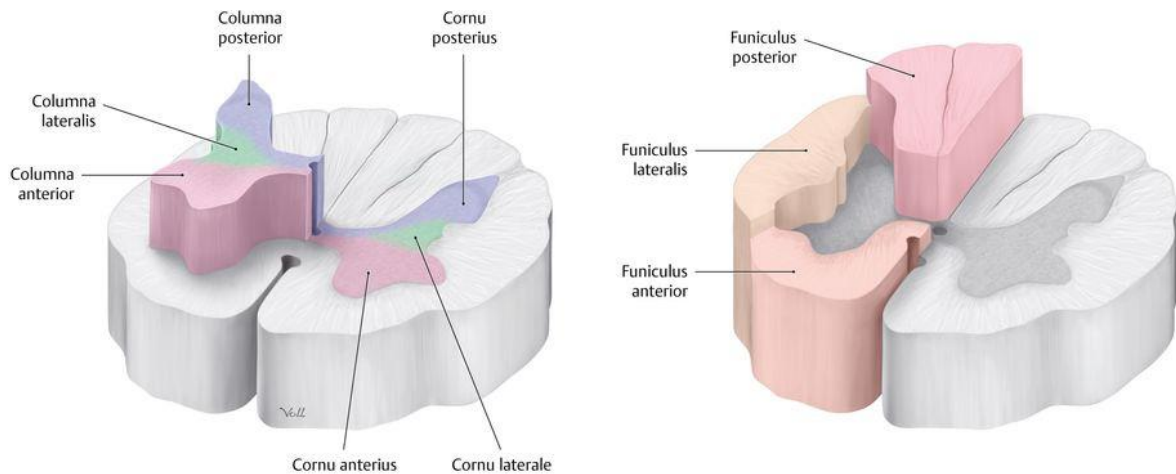
Die schmetterlingsförmige Substantia grisea besteht aus den 2 Vorderhörnern, den Corni anterius mit den motorischen Neuronen, und aus den 2 Hinterhörnern, den Corni posterius. (siehe Abb.2 und 4, S.15 und S.18) Sie enthalten die sensiblen Fasern. Dementsprechend treten vorne am Sulcus lateralis anterior die motorischen Vorderwurzeln aus und hinten am Sulcus lateralis posterior die sensorischen Hinterwurzeln ein. Zwischen dem unteren Zervikalmark und oberen Lumbalmark lassen sich zusätzlich die kleinen Seitenhörner erkennen. An den sensiblen Hinterwurzeln fällt eine Verdickung auf bevor sie sich mit den Vorderwurzeln im Foramen intervertebrale paarweise zu den Spinalnerven vereinigen. Diese Verdickung wird Spinalganglion genannt und befindet sich an der Radix posterior. Die Spinalganglien enthalten pseudounipolare Nervenzellen, wobei ein Fortsatz des Neurons zum Zentralnervensystem gerichtet ist, ein zweiter zieht in Richtung Peripherie. (10,11,12,13)

Insgesamt gibt es 31-32 Spinalnervenpaare, wovon 8 dem zervikalen, 12 dem thorakalen, 5 dem lumbalen, 5 dem sakralen und 1-2 dem coxygealen Rückenmark entspringen. Im Halsmark orientiert sich die Nomenklatur an dem jeweils unterhalb der Austrittsstelle befindlichen Wirbelkörper, ab dem Thorakalmark am jeweils darüber liegenden Corpus vertebrales.

In der Mitte des Rückenmarks sind die Vorder- und Hinterhörner über die Commissura grisea miteinander verbunden. Hier befindet sich zentral eine kleine Öffnung, der Canalis centralis. Er enthält den inneren Liquor cerebrospinalis und ist häufig obliteriert.

Außen ist die Substantia grisea von der Substantia alba umgeben und kann grob in drei Stränge, den Funiculus anterior, lateralis und posterior, unterteilt werden. Zwischen vorderem und seitlichem Strang befindet sich der Sulcus lateralis anterior.

Mittig wird jeder Hinterstrang vom Sulcus medianus posterior und seitlich vom Sulcus lateris posterior begrenzt.



**Abbildung 4 Rückenmark mit horizontaler Unterteilung im Querschnitt**

An den anterioren und posterioren Sulci treten, wie oben beschrieben, die Spinalnervenzwurzeln aus, um sich dann zum Spinalnerven zu vereinigen. Diese teilen sich kurz danach in einen Ramus dorsalis, welcher die wirbelsäulennahe Muskulatur und Haut versorgt sowie in einen Ramus ventralis, welcher für die Haut und Muskulatur wirbelsäulernen verantwortlich ist. Dermatome und Myotome werden im Thorakalmark jeweils von einem einzigen Rückenmarkssegment innerviert. Dies ermöglicht Ausfälle gezielt einem Rückenmarkssegment zuzuordnen zu können. Wird nun noch zwischen einseitiger und beidseitiger Störung unterschieden, lässt sich eine mögliche Läsion weiter in ihrer Lokalisation eingrenzen und die Bildgebung individuell abstimmen.

Abseits des Thorakalmarks bilden die Rami ventralis ein Nervengeflecht und ziehen somit nicht direkt vom jeweiligen Rückenmarkssegment in die Peripherie, vielmehr tauschen sie die Informationen mehrerer Segmente im Nervenplexus aus. Dies bringt u.a. den Vorteil, dass trotz Nervenläsionen sowohl sensible Hautareale als auch Muskelgruppen deutlich geringer beeinträchtigt sind.

(11,14)

In den oben erwähnten Funiculus lateralis und anterior verlaufen die absteigenden Bahnen. Der Tractus corticospinalis lateralis nimmt den größten Teil des Funiculus lateralis ein und enthält Fasern der Pyramidenbahn. Diese verläuft vom Kortex zum Rückenmark und ist dem somato-motorischem System zugehörig. Sie dient vor allem der Willkürmotorik.

Etwa 80% der Fasern der Pyramidenbahn kreuzen auf Höhe der Medulla oblongata auf die Gegenseite bevor sie im Tractus corticospinalis lateralis, mit den Alpha-Motoneuronen des Vorderhorns verbunden, nach kaudal ziehen. Dem pyramidalen System gegenüber steht das extrapyramidale System. Dessen absteigende Bahnen dienen vor allem der Bewegung von proximaler Rumpf- und Extremitätenmuskulatur.

Die aufsteigenden Bahnen ziehen im Gegensatz zu den absteigenden in allen drei Hörnern zum Gehirn. Der Fasciculus gracilis und der Fasciculus cuneatus nehmen den Hinterstrang der weißen Substanz ein. Sie entspringen im Spinalganglion und kreuzen wie die Pyramidenbahn in der Medulla oblongata. Qualitativ dienen sie der epikritischen Sensibilität, leiten also hochauflösend Druck, Berührung und Vibration weiter.

Die protopathische Sensibilität wird über den Tractus spinothalamicus lateralis und anterior an den Thalamus und andere neuronale Zentren übermittelt. Sie umfasst die grobe Wahrnehmung von Schmerzen, Temperatur und Druckempfindung.

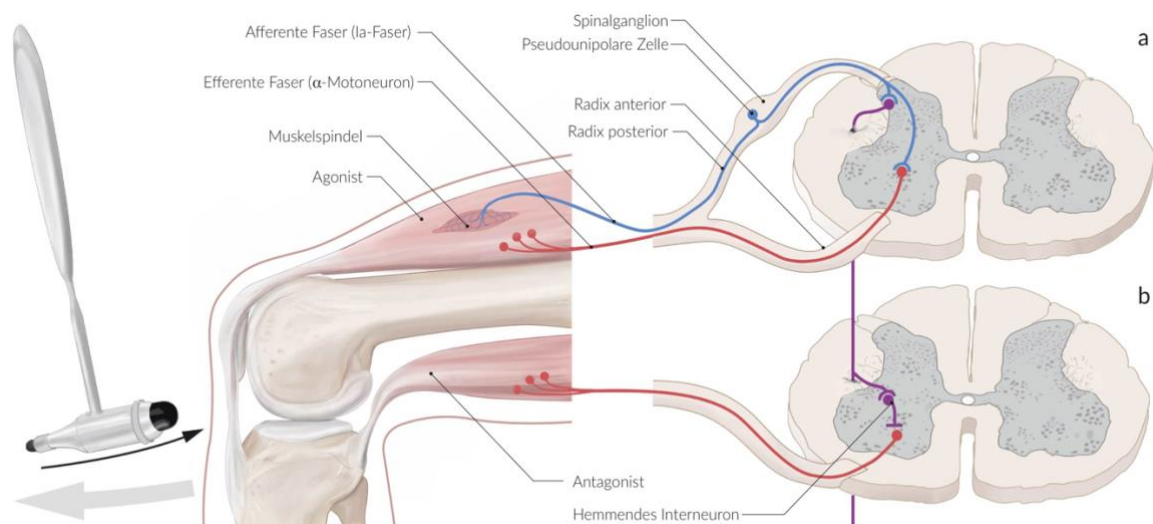
Außen im Seitenstrang verlaufen Tractus spinocerebellaris posterior, anterior und superior. Sie leiten Stellung und Lage des Bewegungsapparates an das Cerebellum weiter. (10,11,14)

## **2.2 Aufbau eines Reflexbogens und Eigenreflexe**

Neben der Informationsweiterleitung des Gehirns ist das Rückenmark in der Lage eigenständig Reizantworten auszulösen. Diese spinalen Reflexe sind unwillkürlich und schnell. Sie laufen über den sogenannten Reflexbogen ab. Ein Reiz, beispielweise ein Schmerz (eine heiße Tasse Tee), wird von Hautrezeptoren erfasst und über die Afferenzen zum Zentralnervensystem weitergeleitet. Da die Gefahr einer Verbrennung besteht, gibt es jedoch keine Zeit diesen Reiz im Gehirn zu verarbeiten. Vielmehr wird direkt und ohne Willkür eine Reizantwort über den efferenten Teil des Reflexbogens verursacht: Die Hand wird weggezogen.

Einteilen lassen sich die spinalen Reflexe in somatische, viszerale und gemischte Reflexe. Zu den somatischen Reflexen gehören die monosynaptischen Eigenreflexe wie Muskeldehnungsreflexe und die polysynaptischen Fremdreflexe, zum Beispiel die Rückziehreflexe.

Monosynaptische Muskeldehnungsreflexe werden über dasselbe Rückenmarkssegment verschaltet. Wird der Muskel durch einen Reflexhammer gedehnt, so registrieren dies die Muskelspindeln und ein Impuls an das Hinterhorn des Rückenmarks wird übertragen. Dort erfolgt eine Umschaltung auf die Efferenzen. Durch aktivierte Alpha-Motoneurone kontrahiert sich der Muskel. (10,11)



**Abbildung 5 Monosynaptischer Eigenreflex und Fremdreflex**

„(a) Monosynaptischer Eigenreflex: Durch einen Schlag auf die Patellarsehne kommt es zu einer Dehnung des M. quadriceps femoris, wodurch dessen Muskelspindeln gereizt werden. Über somatoafferente (Ia-) Fasern pseudounipolarer Neurone, deren Zellkörper im Spinalganglion liegen, wird die Erregung in die graue Substanz des Rückenmarks weitergeleitet. Im Vorderhorn des gleichen Segmentes erfolgt dann die synaptische Umschaltung und Aktivierung eines  $\alpha$ -Motoneurons, das die Kontraktion des gedehnten Muskels bewirkt. (b) Physiologischerweise löst der Schlag auf die Patellarsehne auch (polysynaptische) Fremdreflexe aus. Beispielhaft ist hier die Hemmung der Antagonisten dargestellt: die somatoafferenten Fasern haben Kollaterale, die ebenfalls zur Erregung hemmender Interneurone in einem anderen Rückenmarkssegment führen. Diese Interneurone hemmen wiederum die  $\alpha$ -Motoneurone der Antagonisten.“ (13)

Zu den wichtigsten Muskeigenreflexen gehören

der Bizepssehnenreflex (C5-C6),  
der Brachioradialisreflex (C6),  
der Trizepssehnenreflex (C7),  
der Trömner-Reflex (C8)  
beidseits in der oberen Extremität.

der Adduktorenreflex (L3)  
der Patellarsehnenreflex (L4)  
der Tibialis- posterior- Reflex (L5)  
der Achillessehnenreflex (S1-S2)  
beidseits in der unteren Extremität

Fremdreflexe werden über mehrere Rückenmarkssegmente verschaltet. Rezeptor und Effektor liegen in unterschiedlichen Organen.

Zu den wichtigsten Fremdreflexen gehören:

der Bauchhautreflex (Th6-TH12),  
der Kremasterreflex (L1-L2),  
der Analreflex (S3-S5),  
der Bulbokavernosusreflex (S3-S5)

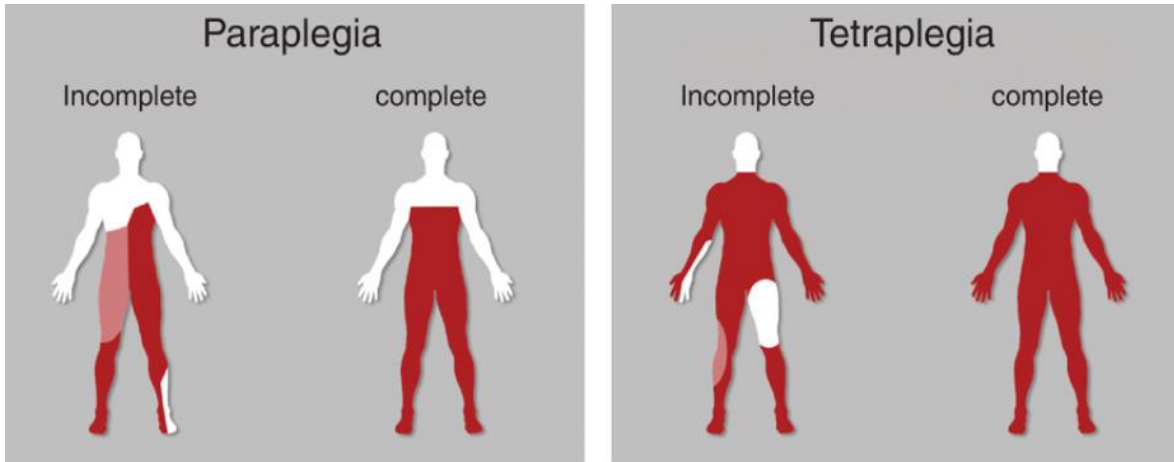
Im Gegensatz zu den somatischen Reflexen versteht man unter viszeralem Reflexen die Reaktion von Organen auf einen bestimmten Zustand. Sie steuern zum Beispiel die Blasenentleerung:

Sind sowohl viszerale als auch somatische Nervenbahnen beteiligt, wird von gemischten Reflexen gesprochen. Ein Beispiel ist die Abwehrspannung bei akutem Abdomen. Hierbei werden vegetative und viscerosensible Afferenzen in den Spinalnerven erregt. Als Schutzfunktion erfolgt ein visceromuskulärer Reflex.  
(10,13)

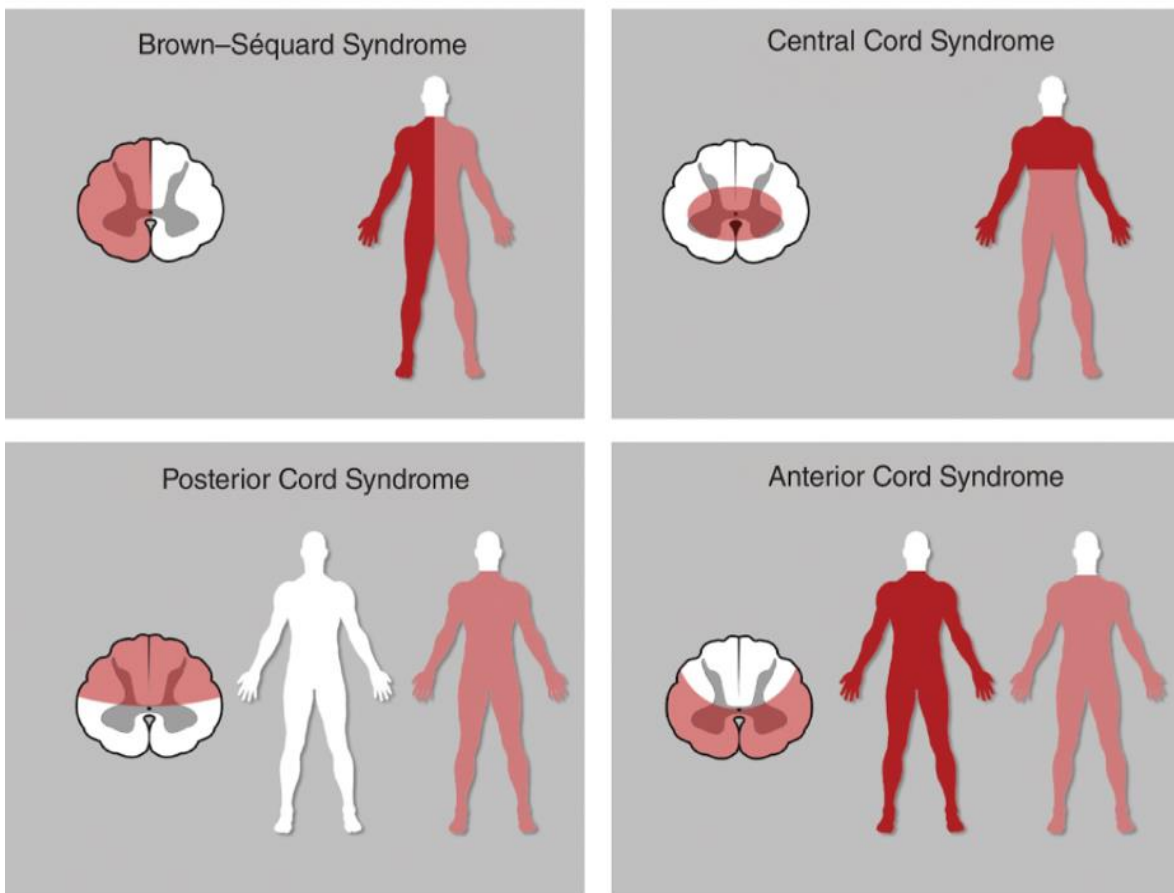
## 2.3 Die spinale Querschnittsläsion

Trotz des immer detaillierteren Verständnisses des Rückenmarks in Aufbau und Funktion gibt es bis jetzt noch keine erfolgsversprechende Therapie einer Läsion mit Querschnitt. Dies führt häufig zu permanenter Einschränkung der Betroffenen. Bei steigender Inzidenz, vor allem in der jungen Bevölkerung, könnten Rückenmarksläsionen sich auch in Zukunft zu einem noch größeren sozialen sowie wirtschaftlichen Problem entwickeln. (15)

Bei einem Rückenmarksquerschnitt kommt es zu einer kompletten oder inkompletten Schädigung eines oder mehrerer Rückenmarkssegmente. Je nach Schwere der Läsion und Regeneration werden die efferenten und afferenten Bahnen auf und unterhalb der Querschnittshöhe unterschiedlich stark geschädigt. Man differenziert den akuten vom chronischen und inkompletten vom kompletten Rückenmarksquerschnitt. (16)



**Common Types of Incomplete Spinal Cord Injury**



- Normal function
- Impaired motor function
- Impaired sensory function

**Abbildung 6 Einteilung der Rückenmarksläsion**

### **2.3.1 Epidemiologie**

Die weltweite Inzidenz von Rückenmarksverletzungen wird in der Literatur unterschiedlich beschrieben. Ackerx et al. schätzen sie auf ca. 11,5 und 57,8 Fälle pro 1 Million EinwohnerInnen (15,17). Die Prävalenz ist in den letzten 30 Jahren weltweit von 236 auf 1298 Fälle pro Million EinwohnerInnen gestiegen. (18)

Allein in den USA werden ca. 12.000 neue Fälle pro Jahr diagnostiziert.

Die höchste Anzahl an Rückenmarksverletzungen tritt im Alter zwischen 15 und 29 Jahren und die zweithäufigste im Alter von über 65 Jahren auf. Respiratorische Komplikationen stellen die häufigste Todesursache von PatientInnen mit Querschnittsläsion dar. (15,19)

In Deutschland beträgt die Inzidenz ungefähr 10–50 Fälle pro 1 Million EinwohnerInnen, wobei Männer zu 70% und Frauen nur zu 30% betroffen sind. (20)

Die meisten Querschnittsläsionen ca. 55% finden auf Höhe der zervikalen Ebene statt, während jeweils 15% in der thorakalen, thorakolumbalen (T11-12 bis L1-2) und lumbosakralen Region auftreten. (21)

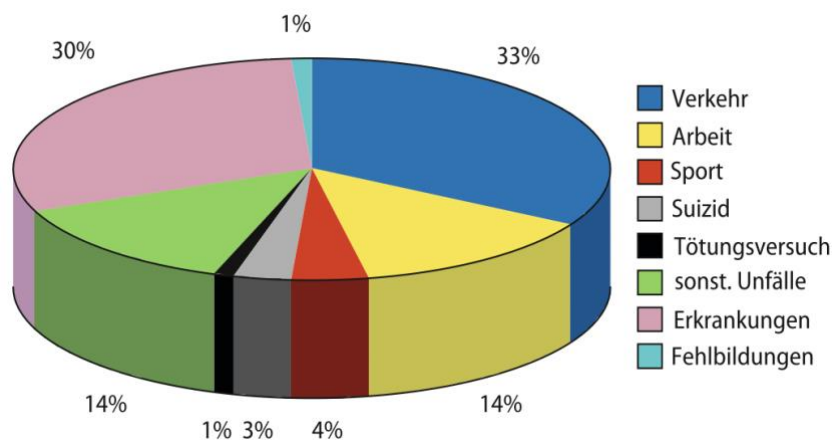
Bemerkenswert ist, dass die untere Halswirbelsäule sowie obere und mittlere Brustwirbelsäule besonders empfindlich für Verletzungen des Myelons sind, da hier der Spinalkanal vergleichsweise eng ist. So kann bereits eine geringe Kompression des Rückenmarks zu einem stark ausgeprägten neurologischen Defizit führen. (20)

### **2.3.2 Ätiologie**

Das Rückenmark verläuft innerhalb der Wirbelsäule und ist daher anfällig, wenn physikalische Kräfte die Position und strukturelle Integrität der normalerweise schützenden Wirbelkörper verändern. (21) Im Vergleich von traumatisch bedingten zu krankheitsbedingten Ursachen der Rückenmarksläsion beträgt das Verhältnis 2:1.

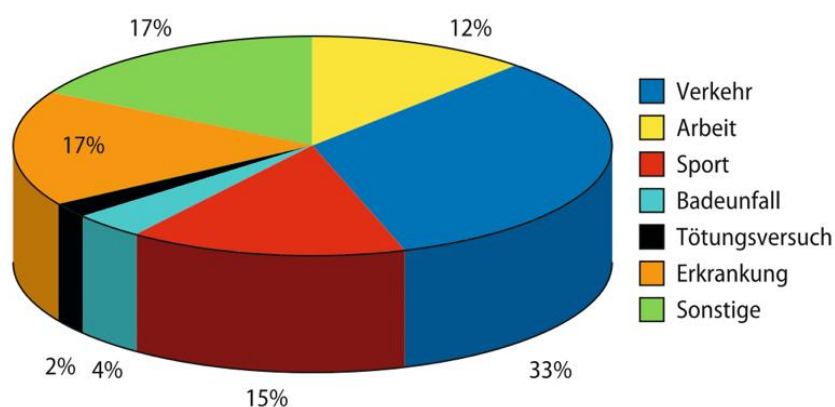
Zu den traumatischen Kräften zählen u.a. Verkehrsunfälle oder Sportverletzungen, welche im Gegensatz zu den Arbeitsunfällen als Ursache deutlich zunehmen. (20) Obwohl die meisten Rückenmarksläsionen auf stumpfe Verletzungen zurückzuführen sind, kommt es in einem signifikanten Prozentsatz der Fälle zu penetrierenden Traumata durch Messer- oder Schusswunden. (21)

Weiterhin fällt eine Zunahme der Querschnittsläsion im Allgemeinen auf. Dies wird vor allem durch eine steigende Anzahl spinaler Metastasen, Antikoagulation bedingter Einblutungen in den Spinalkanal und akuter Durchblutungsstörungen der blutversorgenden Gefäße des Myelons erklärt. (20)



**Abbildung 7 Ätiologie der Rückenmarksverletzung**

Wie in den Abbildungen 7 und 8 ersichtlich unterscheidet sich die Ätiologie der Rückenmarksverletzung im Vergleich zur Querschnittsläsion des Rückenmarks.



**Abbildung 8 Ätiologie der Querschnittsverletzung**

### 2.3.3 Pathophysiologie

Das Verständnis der Pathophysiologie, der Phasen und der verschiedenen Wundheilungsmechanismen von Querschnittsläsionen ist für die Entwicklung geeigneter Therapien von wesentlicher Bedeutung. Die normale Physiologie des Rückenmarks beinhaltet Wechselwirkungen zwischen unterschiedlichen Zelltypen wie beispielweise Astrozyten, Neuronen, Mikroglia und Oligodendrozyten. (22)

Im Folgenden soll ein kurzer Überblick über die 3 Hauptfunktionen gegeben werden:

#### *Die Motorische Funktion*

Kommt es zu motorischen Beeinträchtigungen im Rahmen eines Querschnittsyndroms, so ist dies das Ergebnis einer Schädigung sowohl des 1. als auch des 2. Motoneurons. Der Verlust des 2. Motoneurons im Vorderhorn führt zu einer Paralyse der Muskeln auf Ebene der Verletzung. Darüber hinaus werden auch die Axone des 1. Motoneurons geschädigt, welche in Bahnen wie dem kortikospinalen Trakt durch die Verletzungsebene verlaufen. Dies führt zu einem Verlust des entsprechenden Inputs für die Muskeln unterhalb der Verletzungsebene.

Da die meisten Verletzungen auf Höhe der Halswirbelsäule auftreten, ist die Kontrolle der Muskeln der oberen Extremitäten (bei hochgradigen Verletzungen) und gleichzeitig die Kontrolle des Rumpfes und der unteren Extremitäten häufig beeinträchtigt. (21)

#### *Die Sensorische Funktion*

Die sensorischen Informationen wie Schmerz- und Temperaturempfinden werden über den spinothalamischen Trakt an das Gehirn weitergeleitet. Eine Schädigung dieser Neuronen 1. und 2. Ordnung oder der Axone 1. Ordnung der hinteren Bahn unterbricht die sensorischen Informationen, welche von den jeweiligen Dermatomen auf und unterhalb der Verletzungsebene zum Gehirn geleitet werden. (21)

## *Die Autonome Funktion*

Der Verlust der autonomen Kontrolle kann sich auf die sexuelle Funktion und die körperliche Leistungsfähigkeit auswirken. Weiterhin können Rückenmarksverletzungen auf höherem Niveau zum potenziell lebensbedrohlichen Syndrom der autonomen Dysreflexie führen. (25) Die gestörte Informationsweiterleitung zwischen dem Hypothalamus, dem limbischen System und den verschiedenen Sinnesorganen des autonomen Nervensystems (21) kann sich auf mehrere Organsysteme auswirken und verheerende Folgen für das tägliche Leben haben. (21,25)

Die Schwere der Verletzung, bezogen auf die autonomen Funktionen, ist je nach Höhe unterschiedlich. So wird die Vasokonstriktion, der Herzauswurf und die Atmung in den Regionen T1-4 verschaltet, während die Information für den Gastrointestinaltrakt und die damit verbundenen Organe sowie die Sexualorgane unterhalb dieser Ebene von T5 bis L2 weitergeleitet wird. (21)

Wird das Rückenmark verletzt, so kommt es durch Scherkräfte, Rissbildung, akute Dehnung und sowohl Beschleunigungs-, als auch Verzögerungsmechanismen zu einer Beschädigung von Blutgefäßen und Zellmembranen. (15) Die mechanische Zerstörung der Struktur des Nervengewebes führt zu einem sofortigen Absterben (23) und einer Umorganisation der Zellen im Bereich der Verletzung. (22) Das Dehnen und Zerreißen großer Axone führt zu einer Schädigung der axonalen Membranen und einer Erhöhung der Membrandurchlässigkeit. (23) Eine angemessene Immobilisation kann diesen Prozess der primären Schädigung des Rückenmarks hemmen. (24)

Man unterscheidet zwischen 4 Hauptmechanismen der Primärverletzung:

1) anhaltende Kompression nach traumatischem Ereignis; 2) vorübergehende Kompression nach traumatischem Ereignis; 3) Distraction; 4) Schnittwunde bzw. Durchtrennung. (32,33) Die anhaltende Kompression nach traumatischem Ereignis, typischerweise einhergehend mit Knochenfragmenten oder Luxationsverletzungen, welche das Rückenmark komprimieren (32,33,34), stellt die häufigste Form dar.

Auf die primäre Verletzung des Rückenmarks folgt eine sekundäre Verletzung, welche weitere chemische und mechanische Schäden am Rückenmarksgewebe hervorruft und sich auf die genannten neurologischen Hauptfunktionen des Rückenmarks weitaus drastischer auswirkt. (24,35) Beispielweise führt die primäre Läsion selten zu einer kompletten Durchtrennung des Rückenmarks. Zusätzlich ist nur eine sehr geringe Querschnittsfläche für die neurologischen Aufgaben relevant (z.B. <10% der Querschnittsfläche für die Motorik). Als Konsequenz muss die klinische Aufmerksamkeit in weiterer Folge vorwiegend auf die Sekundärphase gerichtet werden. (24)

In der sekundären Phase der Verletzung kommt es, durch eine pathophysiologische Kaskade hervorgerufen, u.a. zu Ischämie, Hypoxie, Ödemen und verschiedensten anderen biochemischen Ereignissen, wie in Abbildung 9 gezeigt. (24)

## Pathophysiology of SCI

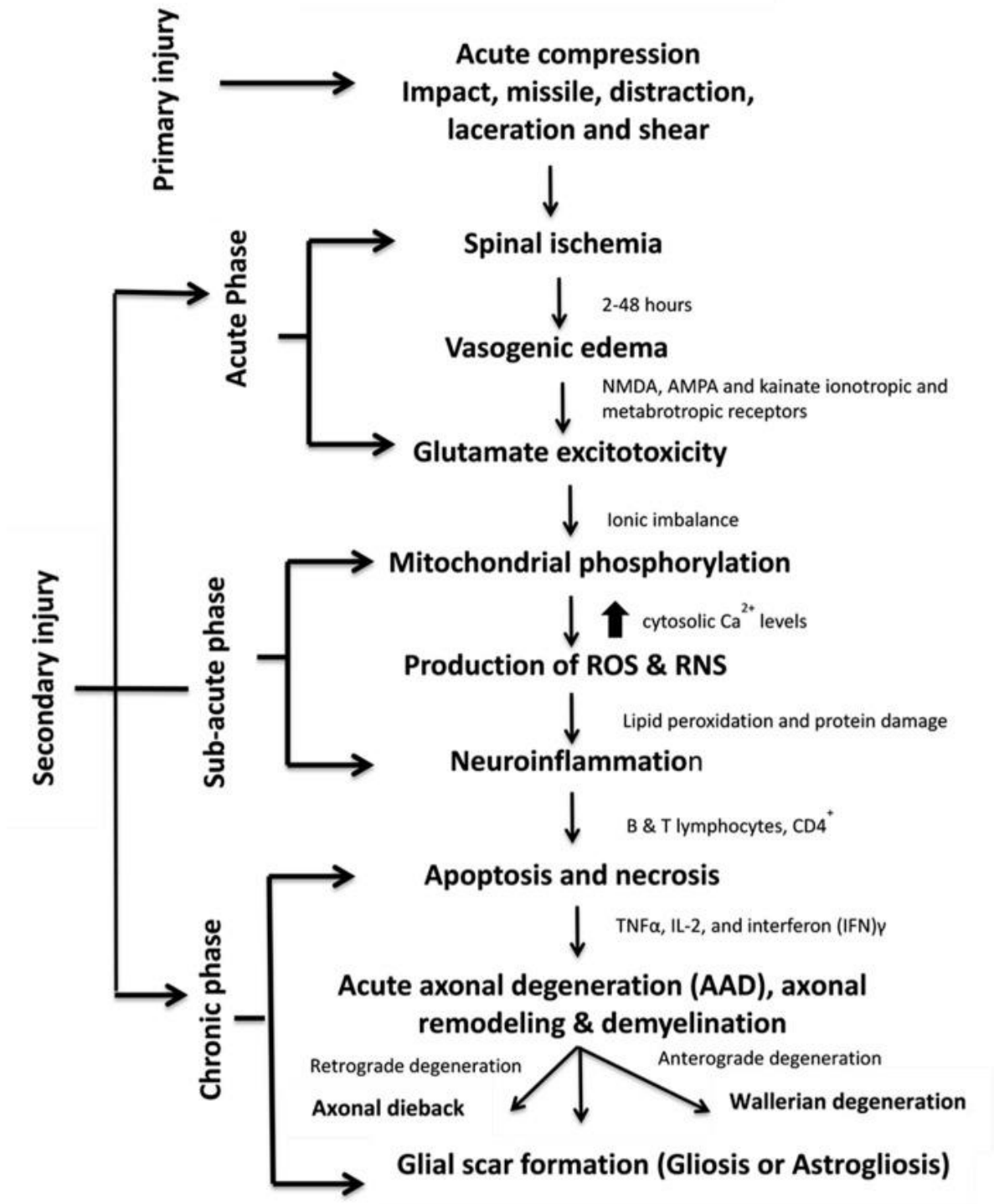


Abbildung 9 Pathophysiologie, klinische Manifestationen und Phasen der Querschnittsläsion

Die Hauptfaktoren für den Schweregrad einer Querschnittslähmung sind das Ausmaß der anfänglichen Zerstörung und die Dauer der Rückenmarkskompression. (31) Jedoch sind sowohl die räumliche als auch die zeitliche Dynamik der sekundären Mediatoren von zentraler Bedeutung für die Pathophysiologie einer Querschnittsläsion. (21) Auf einige wichtige pathophysiologische Vorgänge wird im Folgenden eingegangen:

### *Ischämie*

Wie in Abbildung 9 ersichtlich kommt es in der akuten Phase der sekundären Läsion des Rückenmarks innerhalb der ersten 2h zu einer signifikanten Verringerung des Blutflusses.

Hierbei stellt der Energiemangel einen wichtigen Mechanismus auf zellulärer Ebene dar, verursacht durch die Unterbrechung der Gefäßversorgung des Rückenmarks (36) und Hypotonie sowie Hypoperfusion. (37) Durch den Verlust der normalen Autoregulation des Rückenmarksgefäßsystems wird der Blutfluss vom systemischen Druck abhängig. Bei schwerverletzten PatientInnen mit vasogenem spinalen Schock verschlimmert eine schwere systemische Hypotonie die Ischämie somit zusätzlich. Hypovolämie und Hypotonie können das Outcome dramatisch verschlechtern und müssen daher rasch korrigiert werden. (21)

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist das Mittel der Wahl für die Diagnose einer Ischämie des Rückenmarks. Die Computertomographie (CT) oder die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) können u.a. postoperative/posttraumatische Pathologien der Arterien abbilden, die evtl. eine Schädigung spinaler Gefäße vermuten lassen. (38)

Durch den verringerten Blutfluss, Gefäßspasmen und eine gestörte Autoregulation zusammen mit Blutungen und dem Verlust der Mikrozirkulation (21) kommt es in weiterer Folge zu zytotoxischen, ionischen und vasogenen Ödemen. (37)

## Ödeme

Diese entwickeln sich zunächst an der Verletzungsstelle und breiten sich anschließend auf benachbarte und manchmal auch weiter entfernte Abschnitte des Rückenmarks aus. (24)

Im physiologischen Zustand strömt vereinfacht gesagt  $\text{Na}^+$  aufgrund des passiven Einstroms von  $\text{Cl}^-$ -Ionen in die Zelle und zieht Wasser durch Aquaporin-Wasserkanäle nach sich. Auf diese Weise wird ein Gleichgewicht zwischen gelösten Stoffen und dem Wassereinstrom intrazellulär sichergestellt. Ist dieser Mechanismus jedoch gestört, kommt es zu Zellschwellung und einem Verlust der Integrität des Zytoskeletts und letztendlich zum Zelltod. (37,39)

Eine gestörte Blut-Rückenmark-Schranke führt zu den sogenannten **Ionenödem**en. Der transendothelialen Ionentransport ist aufgrund einer pathologischen Durchlässigkeit erhöht und verursacht den Verlust von Ionen und Wasser aus dem Zellzwischenraum. (37,40)

Mikroverletzungen des Endothels und Entzündungsprozesse können nun zusätzlich die Porengröße erhöhen. (37,40) Ein gleichzeitiger Verlust von Astrozyten (15) ermöglicht so den Durchgang großer, aus dem Plasma stammender Moleküle durch die Zellmembran: Das **vasogene Ödem** entsteht. (37,40)

Tierstudien zeigen den Höhepunkt der Gefäßpermeabilität nach 24h, welcher sich im Anschluss über einen Zeitraum von zwei Wochen abschwächt. (15)

Die entzündlichen Zytokine  $\text{IL-1}\beta$  und  $\text{TNF-}\alpha$  sind für den akuten Anstieg der Gefäßpermeabilität verantwortlich. Eine erhöhte Expression von reaktiven Sauerstoffradikalen, Stickstoffoxid und Histamin trägt zur verlängerten Permeabilität bei. (21,48)

Die MRT hat derzeit die beste Aussagekraft hinsichtlich der Darstellung von Ödemen. Mit Hilfe der  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT könnte in Zukunft auch dieser Prozess indirekt über die ablaufenden Stoffwechselfvorgänge quantifizieren werden.

Ödeme stellen einen wichtigen Faktor dar, welcher letztendlich zu Apoptose und Zelltod führt.

### *Zelltod*

Nach jetzigem Erkenntnisstand wird der akute Zelltod als nekrotisch betrachtet. Studien zeigen jedoch, dass je nach Intensität des Zelltodes entweder Nekrose oder Apoptose das resultierende Zelltod-Phänomen sein könnten. (21)

Zelltod im Allgemeinen lässt sich durch eine erhöhte Konzentration bzw. das Vorhandensein spezifischer Biomarker nachweisen. Zu diesen gehören z.B. fibrilläres saures Glia-Protein (GFAP, **g**lial **f**ibrillary **a**cidic **p**rotein) oder IL-6 (Interleukin-6) in der Zerebrospinalflüssigkeit. (31,37) Es treten jedoch auch erhöhte Werte von Zytokinen, einschließlich Tumornekrosefaktor alpha (TNF- $\alpha$ ) und Interleukin 1-beta (IL-1 $\beta$ ), innerhalb von Minuten nach der Verletzung auf. (15)

### *Energie-, Ionen-, Glutamat-Ungleichgewichte und Zytokine*

Im Rahmen des Entzündungsprozesses und der damit einhergehenden Ionenhomöostase führt vor allem die Ca<sup>2+</sup>-Dysregulation zu einer Reihe von schädlichen Prozessen wie der mitochondrialen Fehlfunktion. (15)

Eine mitochondriale Calciumüberlastung behindert auch die mitochondriale Atmung und führt zu einer ATP-Erschöpfung, die die Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase außer Kraft setzt und das intrazelluläre Na<sup>+</sup> erhöht. (32)

Schließlich wird ATP von energieabhängigen Transportern wie der Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase benötigt. Kommt es nun, durch ein Verschieben von Na<sup>+</sup> und K<sup>+</sup>, zu einem osmotischen Ungleichgewicht, versagt die Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/Glutamat-Pumpe endgültig. (15)

Eine Umkehrung des Na<sup>+</sup>-abhängigen Glutamattransporters sowie eine gestörte Glutamataufnahme durch Astrozyten, Zelltod und Freisetzung von Glutamat aus Neuronen, Axonen und Glia führen so zu einer erhöhten extrazellulären Glutamat Konzentration. (21)

Glutamat wiederum wirkt auf eine Vielzahl von Glutamatrezeptoren wie N-Methyl-D-Aspartat (NMDA), Alpha-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolpropionsäure (AMPA) und Kainit-Rezeptoren und verursacht einen Anstieg von  $\text{Na}^+$  und  $\text{Ca}^{2+}$ . (15, 37, 41)

Eine übermäßige intrazelluläre  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration führt zum Absterben von Nervenzellen und zum Abbau von Axonen durch Aktivierung von Proteinkinasen und Proteasen sowie zu mitochondrialer Dysfunktion. (21) Ein Teufelskreis entsteht.

Die Fehlfunktion der Mitochondrien verursacht neben des oben genannten ATP-Mangels (Adenosintriphosphat), mit in weiterer Folge hoher  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration, eine erhöhte Produktion reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) und Stickstoffmonoxid (NO) in den Neuronen und Glia. (21,32,42)

Die freien Radikale führen über die Lipidperoxidation und Proteinzerstörung zu Membranschäden, wobei der Höhepunkt ca. 12h nach Verletzung erreicht wird. Erst nach 4 bis 5 Wochen befinden sich die reaktiven Sauerstoffspezies wieder auf dem Niveau vor der Verletzung. (15)

Da freie Radikale jedoch kurzlebig und schwer zu bestimmen sind, sind Messungen ihrer Endprodukte, wie Malondialdehyd (MDA), nach derzeitigem Erkenntnisstand zuverlässiger. MDA-Werte können bereits nach 1h und bis zu 1 Woche nach einer Rückenmarksverletzung erhöht sein. (32)

Nach den bereits beschriebenen Prozessen der sogenannten akuten und subakuten Phase nach Querschnittsläsion wird im Folgenden die chronische Phase beschrieben und dabei auf die Astrogliose und Waller-Degeneration eingegangen, wobei erwähnt werden sollte, dass alle Phasen und Prozesse der Querschnittsläsion miteinander direkt und indirekt verknüpft sind und somit eine strukturierte Trennung und zeitliche Benennung dieser lediglich ein Versuch ist.

## *Astrogliose und Waller-Degeneration*

Astrozyten proliferieren und umgeben die entzündliche Läsion in dem Versuch, deren Ausbreitung einzudämmen. (32,42) Eine faserige Narbe, die aus Kollagen und verschiedenen Molekülen der extrazellulären Matrix (ECM) zusammengesetzt ist, entsteht. (21,43) Die sogenannte Astrogliose stellt gleichzeitig eine physikalische und chemische Barriere für die axonale Regeneration dar (21,32) und ist sowohl neuroprotektiv als auch restriktiv. (15,43)

Abgetrennte Axonenden distal der Verletzungsstelle degenerieren zusammen mit dem zerstörten Myelin, werden abgebaut und schließlich von Makrophagen gefressen. (21)

Dieser Vorgang wird als Wallersche Degeneration von Axonen bezeichnet und findet in Richtung ihrer Zellkörper und weg vom Epizentrum statt. (21,43)

Andere Vorgänge wie die Freisetzung von Arachnoidonsäure, die Aktivierung endogener Opiate und die Produktion von Prostaglandinen können als schädigende Elemente der Kaskade nach der Verletzung identifiziert werden.

Letztendlich führen alle diese Ereignisse kumulativ zu Ischämie, Ödembildung, Zerstörung der Membranen, Zelltod und schließlich zu dauerhaften neurologischen Defiziten. (24)

Trotz der schädlichen Auswirkungen der Immunreaktion ist sie für die Aufrechterhaltung eines Umfelds für regeneratives Wachstum und die Beseitigung von Zelltrümmern entscheidend. (15)

Das Verständnis der Pathophysiologie ist für die Entwicklung wirksamer therapeutischer Behandlungsmöglichkeiten des Rückenmarksquerschnitts unerlässlich. Klinische Beobachtungen haben gezeigt, dass die Rückenmarksläsion jeder betroffenen Person einzigartig ist. Dementsprechend besteht ein Bedarf an einer Vielzahl von Studien an Tier und Mensch. Zu berücksichtigen ist, dass es derzeit keine wirksamen Behandlungsmöglichkeiten für PatientInnen mit Rückenmarksquerschnitt gibt. (21)

## **2.3.4 Diagnostik und Therapie der akuten Rückenmarksverletzung**

### **2.3.4.1 Akute klinische Untersuchung inkl. ASIA Score**

Die Erstuntersuchung der PatientInnen, meist am Unfallort, sollte standardgemäß mit dem XABCDE Schema beginnen. Hierbei wird nach möglichen Blutungen gesucht sowie der Atemweg, die Belüftung und der Kreislauf auf ein neurologisches Defizit überprüft. Auch erweiterte Maßnahmen wie z.B. der Wärmeerhalt sind nicht zu vernachlässigen (15), wobei die ABCs im Falle der Rückenmarksläsion von besonderer Bedeutung sind. (44) Unfallhergang und Verletzungshöhe können bereits vor Ort wichtige Hinweise auf eine Rückenmarksläsion geben. (45) Auch der Verletzungszeitpunkt ist ein wichtiger Faktor in der weiteren Behandlung. (15) Darüber hinaus sind Prellungen an Kopf, Rücken, Thorax und Abdomen zu beachten sowie Blutergüsse und Hämatome. Nach der Inspektion erfolgt die Palpation zur Feststellung von Diskontinuität und Dislokation der Dornfortsätze bzw. Lücken über den betroffenen Segmenten. Schmerzen bei Bewegung oder Palpation sowie Fehlstellungen sind weitere Anzeichen einer Wirbelsäulenverletzung. (46) In diesem Fall sollte der Einsatz einer Zervikalstütze, Vakuummatratze sowie der Schaufeltrage erwogen werden. (45) Eine sorgfältige neurologische Untersuchung, welche vor allem das sensorische System, die Motorik, die Muskeleigenreflexe und die Blasen- und Mastdarmaktivität umfasst, stellt einen ebenfalls wichtigen Baustein in der Akutdiagnostik dar. (47) Um eine möglichst eindeutige Einschätzung der Läsion zu gewährleisten, hat die American Spinal Injury Association (ASIA) ein anschauliches Maß geschaffen: den ASIA Impairment Scale. Dieser wurde im Rahmen der Pilotstudie im Krankenhaus zur neurologischen Untersuchung der PatientInnen hinzugezogen.

Hierbei wird die Sensorik der rechten und linken Körperseite von C2 bis S5 auf einer Skala von 0 (absent) und 2 (normal) beurteilt. Es wird jeweils zwischen „leichter Berührung“ und „Stich mit spitzem Gegenstand“ unterschieden. Im Anschluss werden die Zahlen addiert. Weiterhin wird die Motorik in den Segmenten C5-T1 sowie L2-S1 erfasst. Diese wird von 0 (totale Lähmung) bis 5 (normale Beweglichkeit) bewertet und ebenfalls addiert.

Motorik und Sensorik werden nun, differenziert nach oberer und unterer Extremität, zusammengefasst.

Im Anschluss werden folgende Faktoren bestimmt:

1. das kaudalste, sensorisch intakte Hautareal der linken und rechten Seite, jeweils einzeln
2. das kaudalste, mit mindestens 3 bewertete motorische Areal der linken und rechten Seite
3. das kaudalste Areal, in welchem 1 und 2 vorhanden sind
4. die Differenzierung zwischen einer kompletten und inkompletten Läsion
5. den ASIA Impairment Scale von A-E (Abbildung 10 und 11, S.37)

Wichtig zu erwähnen ist, dass klinische Symptome auf eine Wirbelsäulenverletzung hinweisen, jedoch im Umkehrschluss das Fehlen dieser Symptome nicht ausreichend ist, um eine Rückenmarksläsion sicher ausschließen zu können. (46)

Weiterhin gibt eine Blutuntersuchung einen grundlegenden Überblick über den Metabolismus, die Gerinnungswerte, Typ und Screening sowie den toxikologischen Status und sollte somit ebenfalls zeitnah durchgeführt werden. (15)

**ASIA** INTERNATIONAL STANDARDS FOR NEUROLOGICAL CLASSIFICATION OF SPINAL CORD INJURY (ISNCSCI) **ISCOS**

Patient Name \_\_\_\_\_ Date/Time of Exam \_\_\_\_\_  
 Examiner Name \_\_\_\_\_ Signature \_\_\_\_\_

**RIGHT**

**MOTOR KEY MUSCLES**

**UER (Upper Extremity Right)**

Elbow flexors C5

Wrist extensors C6

Elbow extensors C7

Finger flexors C8

Finger abductors (little finger) T1

**LER (Lower Extremity Right)**

Hip flexors L2

Knee extensors L3

Ankle dorsiflexors L4

Long toe extensors L5

Ankle plantar flexors S1

(VAC) Voluntary Anal Contraction (Yes/No)

**RIGHT TOTALS (MAXIMUM)**

Light Touch (LTR) (50) Pin Prick (PPR) (56)

Key Sensory Points

**SENSORY KEY SENSORY POINTS**

Light Touch (LTR) Pin Prick (PPR)

**LEFT**

**MOTOR KEY MUSCLES**

**UEL (Upper Extremity Left)**

Elbow flexors C5

Wrist extensors C6

Elbow extensors C7

Finger flexors C8

Finger abductors (little finger) T1

**LEL (Lower Extremity Left)**

Hip flexors L2

Knee extensors L3

Ankle dorsiflexors L4

Long toe extensors L5

Ankle plantar flexors S1

(DAP) Deep Anal Pressure (Yes/No)

**LEFT TOTALS (MAXIMUM)**

Light Touch (LTR) (56) Pin Prick (PPL) (56)

**MOTOR SUBSCORES**

UER  + UEL  = UEMS TOTAL  (MAX 25)

LER  + LEL  = LEMS TOTAL  (MAX 25)

**SENSORY SUBSCORES**

LTR  + LTL  = LT TOTAL  (MAX 56)

PPR  + PPL  = PP TOTAL  (MAX 56)

**NEUROLOGICAL LEVELS**

1. SENSORY  R  L

2. MOTOR  R  L

3. NEUROLOGICAL LEVEL OF INJURY (NLI)

4. COMPLETE OR INCOMPLETE?

5. ASIA IMPAIRMENT SCALE (AIS)

REV 11/15

**Abbildung 10 International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury**

**Muscle Function Grading**

- 0 = total paralysis
- 1 = palpable or visible contraction
- 2 = active movement, full range of motion (ROM) with gravity eliminated
- 3 = active movement, full ROM against gravity
- 4 = active movement, full ROM against gravity and moderate resistance in a muscle specific position
- 5 = (normal) active movement, full ROM against gravity and full resistance in a functional muscle position expected from an otherwise unimpaired person
- 5\* = (normal) active movement, full ROM against gravity and sufficient resistance to be considered normal if identified inhibiting factors (i.e. pain, disuse) were not present
- NT = not testable (i.e. due to immobilization, severe pain such that the patient cannot be graded, amputation of limb, or contracture of > 50% of the normal ROM)

**Sensory Grading**

- 0 = Absent
- 1 = Altered, either decreased/impaired sensation or hypersensitivity
- 2 = Normal
- NT = Not testable

**When to Test Non-Key Muscles:**

In a patient with an apparent AIS B classification, non-key muscle functions must be tested to most accurately classify the injury (differentiate between AIS B and C).

Movement	Root level
Shoulder: Flexion, extension, abduction, adduction, internal and external rotation	C5
Elbow: Supination	
Elbow: Pronation	C6
Wrist: Flexion	
Finger: Flexion at proximal joint, extension	C7
Thumb: Flexion, extension and abduction in plane of thumb	
Finger: Flexion at MCP joint	C8
Thumb: Opposition, adduction and abduction perpendicular to palm	
Finger: Abduction of the index finger	T1
Hip: Adduction	L2
Hip: External rotation	L3
Hip: Extension, abduction, internal rotation	L4
Knee: Flexion	
Ankle: Inversion and eversion	
Toe: MP and IP extension	
Hallux and Toe: DIP and PIP flexion and abduction	L5
Hallux: Adduction	S1

**ASIA Impairment Scale (AIS)**

- A = Complete.** No sensory or motor function is preserved in the sacral segments S4-5.
  - B = Sensory Incomplete.** Sensory but not motor function is preserved below the neurological level and includes the sacral segments S4-5 (light touch or pin prick at S4-5 or deep anal pressure) AND no motor function is preserved more than three levels below the motor level on either side of the body.
  - C = Motor Incomplete.** Motor function is preserved at the most caudal sacral segments for voluntary anal contraction (VAC) OR the patient meets the criteria for sensory incomplete status (sensory function preserved at the most caudal sacral segments (S4-S5) by LT, PP or DAP), and has some sparing of motor function more than three levels below the ipsilateral motor level on either side of the body. (This includes key or non-key muscle functions to determine motor incomplete status.) For AIS C – less than half of key muscle functions below the single NLI have a muscle grade  $\geq 3$ .
  - D = Motor Incomplete.** Motor incomplete status as defined above, with at least half (half or more) of key muscle functions below the single NLI having a muscle grade  $\geq 3$ .
  - E = Normal.** If sensation and motor function as tested with the ISNCSCI are graded as normal in all segments, and the patient had prior deficits, then the AIS grade is E. Someone without an initial SCI does not receive an AIS grade.
- Using ND:** To document the sensory, motor and NLI levels, the ASIA Impairment Scale grade, and/or the zone of partial preservation (ZPP) when they are unable to be determined based on the examination results.

**Steps in Classification**

The following order is recommended for determining the classification of individuals with SCI.

1. Determine sensory levels for right and left sides. The sensory level is the most caudal, intact dermatome for both pin prick and light touch sensation.
2. Determine motor levels for right and left sides. Defined by the lowest key muscle function that has a grade of at least 3 (on supine testing), providing the key muscle functions represented by segments above that level are judged to be intact (graded as a 5). Note: in regions where there is no myotome to test, the motor level is presumed to be the same as the sensory level, if testable motor function above that level is also normal.
3. Determine the neurological level of injury (NLI). This refers to the most caudal segment of the cord with intact sensation and antigravity (3 or more) muscle function strength, provided that there is normal (intact) sensory and motor function rostrally respectively. The NLI is the most cephalad of the sensory and motor levels determined in steps 1 and 2.
4. Determine whether the injury is Complete or Incomplete. (i.e. absence or presence of sacral sparing) If voluntary anal contraction = No AND all S4-5 sensory scores = 0 AND deep anal pressure = No, then injury is Complete. Otherwise, injury is Incomplete.
5. Determine ASIA Impairment Scale (AIS) Grade:
  - Is injury Complete? If YES, AIS=A and can record ZPP (lowest dermatome or myotome on each side with some preservation)
  - Is injury Motor Complete? If YES, AIS=B (No=voluntary anal contraction OR motor function more than three levels below the motor level on a given side, if the patient has sensory incomplete classification)

Are at least half (half or more) of the key muscles below the neurological level of injury graded 3 or better?

NO  $\rightarrow$  AIS=C      YES  $\rightarrow$  AIS=D

If sensation and motor function is normal in all segments, AIS=E  
 Note: AIS E is used in follow-up testing when an individual with a documented SCI has recovered normal function. If at initial testing no deficits are found, the individual is neurologically intact, the ASIA Impairment Scale does not apply.

**Abbildung 11 ISNCSCI Scoring Outlines and ASIA Impairment Scale (AIS)**

### 2.3.4.2 Bildgebung und Akutbehandlung

Gibt es aufgrund der Anamnese und der klinischen Untersuchung den Verdacht einer Rückenmarksläsion, so ist eine bildgebende Darstellung der Wirbelsäule indiziert. (15,24,46) Diese spielt eine wesentliche Rolle bei der Diagnose und Behandlung von PatientInnen mit Rückenmarksverletzung und sollte daher schnellstmöglich durchgeführt werden (30), wobei die unmittelbare Voraussetzung für eine Bildgebung die Stabilisierung und Kontrolle der kardiovaskulären und hämodynamischen Parameter ist. (48) Traditionell besteht die Möglichkeit einer einfachen Röntgenaufnahme, der Computertomographie (CT) und der Magnetresonanztomographie (MRT). Zusammen liefern diese Techniken ausreichende Informationen über die Klassifizierung und das Ausmaß der Knochen- und Bandverletzungen. (30) Bei der Diagnostik des Rückenmarks, und somit hauptsächlich auf die mikrostrukturelle und/oder biochemische Funktion konzentriert, ist hingegen die Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomografie (DTI-MRT) deutlich den konventionellen Methoden überlegen (30,49). Diese gilt als Goldstandard für die Beurteilung von Weichteilschäden. Da jedoch in weiterer Folge der Behandlung bei der MRT Metallimplantate zu Artefakten führen können und somit die Bildqualität erheblich verschlechtern, wird eine alternative Bildgebung mittels  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT hinsichtlich ihrer Eignung zur Beurteilung von Rückenmarksschäden untersucht.

Basierend auf den bildgebenden Befunden und den klinischen Symptomen sollte eine Entscheidung über die geeignete Behandlungsoption schnellstmöglich getroffen werden. Es kommen eine sofortige Dekompression und Stabilisierung, im Rahmen einer operativen Versorgung oder eine konservative Behandlung in Frage. (15) Aktuell wird bei der Behandlung von Rückenmarksverletzungen eine sofortige chirurgische Dekompression des Rückenmarks als beste Therapieoption verfolgt. So wird in der Surgical Timing in Acute Spinal Cord Injury Study (STASCIS) beschrieben, dass eine frühe Operation innerhalb von 24h nach dem Trauma bei PatientInnen mit zervikalen Rückenmarksverletzungen zu einer besseren neurologischen Genesung führt als eine spätere Operation nach 24h. Diese vielversprechenden Ergebnisse betonen die Bedeutung einer raschen

Entlastung und Druckentlastung des Rückenmarks. Trotz einiger Bedenken konnten chirurgische Eingriffe positive Ergebnisse bei der Verringerung von Gewebeschäden und der Verbesserung neurologischer Defizite erzielen. Aus diesem Grund empfehlen sowohl die aktuellen AOSpine-Richtlinien als auch die American Association of Neurological Surgeons (AANS) eine frühe chirurgische Dekompression innerhalb der ersten 24h. (53)

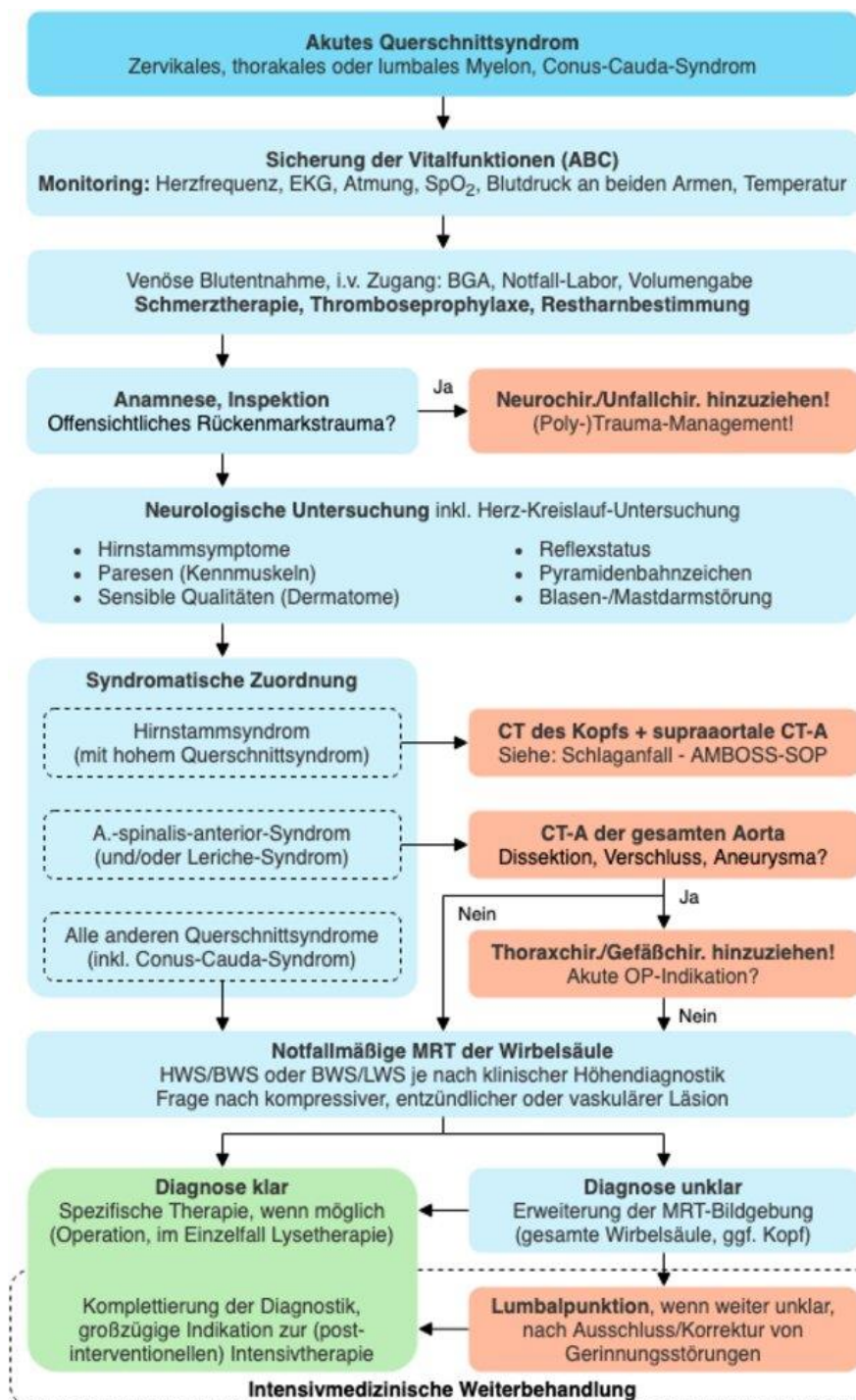


Abbildung 12 Notfallmanagement des akuten Querschnittssyndroms

## **3. Material und Methoden**

### **3.1 Ethikkommission und Datenschutz**

Im Rahmen der Begutachtung der vorliegenden Pilotstudie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz (EK Nummer: 32-653 ex 19/20) ein positives Votum erteilt. Zur Pseudonymisierung wurde allen teilnehmenden PatientInnen eine fortlaufende Nummer zugewiesen und die zu analysierenden Daten an der Abteilung für Orthopädie und Unfallchirurgie des Universitätsklinikums Graz gespeichert. Dort haben lediglich autorisierte Personen Zugriff auf diese Daten.

### **3.2 Erwartung an die Studie**

Mittels  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-Scan wird versucht unabhängig von Metallartefakten Schäden am Rückenmark zu quantifizieren und mit der funktionellen Neurologie in Zusammenhang zu bringen. So kann die Therapie der betroffenen PatientInnen gezielter und individueller abgestimmt werden.

Initial besteht auf Höhe der Verletzung im Vergleich zur Kontrollregion (definiert als Hirnstammregion) ein reduzierter Glucose Metabolismus ( $^{18}\text{F}$ -FDG wird vermindert angereichert). Dies kehrt sich im Laufe der Zeit um, da der Zelluntergang zu Entzündungsprozessen führt. Je stärker die Entzündungsreaktion ist, desto schlechter ist die zu erwartende funktionell-neurologische Funktion. Mittels  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT wird in der vorliegenden Pilotstudie eine besser sichtbare und quantifizierbare Untersuchung der Rückenmarksläsion untersucht. Auf dieser Grundlage könnten weitere Studien durchgeführt werden, die z.B. verschiedene Therapieansätze hinsichtlich ihrer Wirksamkeit miteinander vergleichen, um PatientInnen in Zukunft optimal behandeln zu können.

### **3.2.1 Primäre Hypothese der Studie**

Mittels  $^{18}\text{F}$ -FDG -PET/CT-Scan lassen sich unabhängig von Metallartefakten Schäden am Rückenmark quantifizieren und mit der funktionellen Neurologie in Zusammenhang bringen.

### **3.3 $^{18}\text{F}$ -Fluordesoxyglucose-Positronenemissionstomografie-Computertomografie**

Bei der  $^{18}\text{F}$ -Fluordesoxyglucose-Positronenemissionstomografie-Computertomografie wird die Positronen-Emissionstomografie mit der Computertomografie kombiniert. Dem/der PatientIn wird dabei  $^{18}\text{F}$ -Fluordesoxyglucose intravenös verabreicht. Dieses radioaktiv markierte Glukosemolekül wird über GLUT 1 (Glucosetransporter 1) und die Hexokinase verstoffwechselt und häuft sich in Tumoren und entzündlichen Regionen sichtbar an. Dabei zerfällt das Tracermolekül und strahlt in einem Winkel von 180 Grad ab. Auf diese Weise können mit Hilfe der Computertomografie die genannten Regionen räumlich erfasst und quantifiziert werden. (50,51,52)

### **3.4 Zielgrößen**

#### **3.4.1 Der Glucosemetabolismus**

Der Glucosemetabolismus ergibt sich aus der quantitativen Auswertung des SUV max. aus der  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT im betroffenen Rückenmarksegment sowie in benachbarten Segmenten und einem nichtbetroffenen Kontrollsegment mit einem vordefinierten Messvolumen.

Er wird im Rahmen des initialen stationären Aufenthalts erhoben (ca. 2 Wochen nach Trauma). Im Anschluss wird eine mögliche Korrelation mit dem ASIA Score (S. 35ff.) geprüft.

### 3.5 Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden 9 erwachsene PatientInnen ab 18 Jahren untersucht, welche aufgrund einer traumatischen Wirbelsäulenverletzung an die Notaufnahme transferiert worden sind und einer chirurgischen Intervention bedürfen. Diese Personen mussten eine schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie abgeben. Diesbezüglich erfolgte ein ausführliches ärztliches Gespräch. In bestimmten Situationen war diese schriftliche Einwilligung nicht initial einholbar, wie beispielweise bei:

- Notwendigkeit einer akuten operativen Intervention
- Bewusstlosigkeit
- Unzurechnungsfähigkeit
- Bestehen eines gesetzlichen Vertreters für medizinische Angelegenheiten

In diesem Fall wurde die schriftliche Einwilligung entweder zu einem frühestmöglichen späteren Zeitpunkt eingeholt, zu dem die/der TeilnehmerIn wieder zurechnungsfähig war oder die/der gesetzliche VertreterIn gab eine schriftliche Einwilligung ab.

Eine Ablehnung der Teilnahme an der Pilotstudie hatte in keinem Fall einen negativen Einfluss auf die weitere medizinische Behandlung.

Ausgeschlossen von der Studie haben wir PatientInnen mit:

- nicht-traumatischer Rückenmarksverletzung (z.B. Tumor, AV-Malformation, Bandscheibenvorfall)
- schwerer kognitiver Beeinträchtigung (z.B. Demenz, schwere Intelligenzminderung, was eine aussagekräftige Erhebung des ASIA-Scores unmöglich machen würde)
- Läsion peripherer Nerven (z.B. Plexus brachialis), Polyneuropathie
- schwerer traumatischer Hirnschädigung

Weiterhin ausgeschlossen wurden Schwangere und Minderjährige.

Aufgrund der Strahlenbelastung im Rahmen des <sup>18</sup>F-FDG PET-Scans für die/den PatientIn wurde jeweils individuell die Zumutbarkeit der Untersuchung in Bezug auf Vorerkrankungen und den derzeitigen medizinischen Zustand beurteilt.

*In der Appendix ist die PatientInneninformation beigefügt.*

### **3.6 Herausforderungen bei der Rekrutierung von PatientInnen im Rahmen der Erstuntersuchung**

Die Rekrutierung von PatientInnen im Rahmen der Erstuntersuchung stellte sich als anspruchsvoll heraus. Über einen Zeitraum von 3 Jahren nahmen 9 PatientInnen an der Studie teil. Mögliche Ursachen für die geringe PatientInnenanzahl über einen recht langen Zeitraum werden im Folgenden näher erläutert:

#### **1. Seltene Erkrankung**

Bei der akuten Querschnittsläsion handelt es sich um ein seltenes Krankheitsbild. Demnach war es schwierig eine ausreichende Anzahl von PatientInnen für diese Studie zu rekrutieren, insbesondere im Rahmen des begrenzten Untersuchungszeitraumes.

#### **2. Komplexität der Erkrankung**

Der pathophysiologisch komplexe Mechanismus einer Querschnittsläsion und die damit verbundenen schwerwiegenden Auswirkungen führten möglicherweise dazu, dass viele PatientInnen nicht für diese Studie zur Verfügung standen.

#### **3. Strenge Ein- und Ausschlusskriterien**

Um den dieser Studie zugrundeliegenden medizinischem und ethnischem Anspruch gerecht zu werden, wurden strenge Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt. Dies könnte dazu geführt haben, dass viele PatientInnen, die die Kriterien nicht erfüllten, ausgeschlossen werden mussten.

#### **4. Ethik**

Ergänzend zu Punkt 3 könnten eventuelle ethnische Überlegungen im Zusammenhang mit akuten Querschnittsläsionen zu einer vorsichtigen Herangehensweise an die Rekrutierung bewegt haben.

## 5. Informationsdefizit

PatientInnen könnten nicht ausreichend über diese Studie informiert worden sein. Gründe hierfür sind unter Umständen:

- eine nicht ausreichende Kommunikation ärztlicherseits,
- mangelndes Interesse der PatientInnen oder
- ein krankheitsbedingtes Verständigungs- und Verständnisdefizit.

## 6. Ablehnung durch die PatientInnen

Ein signifikanter Anteil der PatientInnen lehnte die Teilnahme an der Studie ab, bedingt durch mögliche Bedenken hinsichtlich der Untersuchungen, eine zusätzliche Strahlenbelastung durch die  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT oder ein mangelndes Verständnis für den Forschungszweck.

## 7. Zeitliche Verschiebungen der Untersuchungen

Unvorhersehbare Terminverschiebung im Rahmen der  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT oder der Erhebung des ASIA Scores könnten sich möglicherweise negativ auf den Studienablauf und somit direkt auf die zeitlichen Ein- und Ausschlusskriterien ausgewirkt haben.

## 8. Versterben von PatientInnen

Bedauerlicherweise sind PatientInnen während des Untersuchungszeitraumes unabhängig von der Studie verstorben.

Insgesamt könnten die genannten Faktoren zu einer Einschränkung der Rekrutierungsbemühungen im Rahmen der Erstuntersuchung geführt haben. Dies sollte bei der Interpretation der Ergebnisse angemessen berücksichtigt werden.

Um die Rekrutierung von PatientInnen in Zukunft zu verbessern, bietet sich die Zusammenarbeit mehrerer unfallchirurgischer Kliniken, die Anpassung von Ein- und Ausschlusskriterien, eine verstärkte Unterstützung für PatientInnen während der Studienteilnahme und eine zusätzlich verbesserte Kommunikation und Information unter Einbeziehung der HausärztInnen an.

### 3.7 Aufzeigen der Kenntnis- und Forschungslücke

Die Kenntnisse im Bereich der Bildgebung bei akuten traumatischen Rückenmarksverletzungen sind auf die Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomografie (DTI-MRT) als Goldstandard fokussiert. Diese Methode ermöglicht eine präzise Beurteilung von Weichteilschäden und Rückenmarksläsionen. Jedoch beeinträchtigen Metallimplantate, die häufig zur Stabilisierung bei Wirbelsäulenverletzungen eingesetzt werden, die Bildqualität der postoperativen Magnetresonanztomografie (MRT).

Die Untersuchung der  $^{18}\text{F}$ -FDG -PET/CT als alternative Bildgebungsmethode wurde aufgrund der im Kapitel „wissenschaftlicher Hintergrund“ genannten Studien initiiert. Vor allem die Tierversuchsstudien zeigen vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich der Quantifizierung von Rückenmarksläsionen mit Hilfe der  $^{18}\text{F}$ -FDG -PET/CT. Die Übertragung dieser Erkenntnisse auf die Humanmedizin, im Rahmen der akuten Querschnittsläsion, steht jedoch noch aus.

Forschungslücken:

#### 1. Fehlende Literatur

Die vorliegende Studie markiert einen bedeutsamen Schritt in der Anwendung der  $^{18}\text{F}$ -FDG -PET/CT zur Beurteilung von Wirbelsäulentraumata bei Menschen. Es gibt jedoch kaum Literatur zur umfassenden Validierung dieser Methode. Insbesondere die fehlende Standardisierung in Bezug auf mögliche Referenzbereiche der  $^{18}\text{F}$ -FDG -PET/CT, Auswirkungen des Alters und Geschlechts der PatientInnen oder der Schwere der Läsion sowie die präklinische Betreuung von PatientInnen erschwerte es reproduzierbare und vergleichbare Ergebnisse zu erzielen. Eine sehr geringe Anzahl von PatientInnen unterstreicht überdies die Notwendigkeit der Optimierung der Rekrutierung von PatientInnen.

## 2. Zeitliche Untersuchung im Rahmen der Erstversorgung

Weiterhin konzentrierte sich die Forschung der Studie auf den kurzfristigen Verlauf unmittelbar nach der akuten traumatischen Rückenmarksverletzung. So könnte sich eine Forschungslücke im zeitlichen Bereich nach der Akutversorgung auftun, um die Auswirkungen der Verletzung über einen längeren Zeitraum zu quantifizieren und im Rahmen von Verlaufskontrollen und Auswirkungen verschiedener therapeutischer Ansätze zu betrachten.

## 3. Vergleich zur DTI-MRT

Weiterer wichtiger Forschungsbedarf besteht in einem direkten Vergleich der  $^{18}\text{F}$ -FDG -PET/CT mit der DTI-MRT, um so die spezifische Rolle und Vorzüge der  $^{18}\text{F}$ -FDG -PET/CT in der Diagnostik von Rückenmarksläsionen in Fakten widerzuspiegeln.

## 4. Validierung der Untersuchungen

Die vorliegende Pilotstudie wurde ausschließlich an der Universitätsklinik Graz durchgeführt. Eine multizentrische Validierung der Methode war somit nicht gegeben und bedingt die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf unterschiedliche PatientInnengruppen und medizinische Einrichtungen zu prüfen.

## 5. Begleiterkrankungen

Die Studie konzentrierte sich auf akute traumatische Rückenmarksverletzungen. Zwar führten definierte Begleiterkrankungen zum Ausschluss aus der Studie, dennoch könnten andere Begleiterkrankungen und mögliche Interaktionen mit der  $^{18}\text{F}$ -FDG -PET/CT und dem ASIA Score bestehen.

## 6. Kontrollgruppen

Ein Defizit bestand in der Einbeziehung von Kontrollgruppen, um die spezifische Sensitivität und Spezifität der  $^{18}\text{F}$ -FDG -PET/CT und des ASIA Scores im Vergleich zu anderen Bildgebungsverfahren zu bewerten.

## 7. Kosteneffizienz

Nicht zuletzt könnte eine Kosten-Nutzen-Analyse bedeutend sein, besonders wenn es um die Inkludierung der Methode in die klinische Praxis geht.

## 4 Ergebnisse

Im Rahmen der Pilotstudie wurde mit Hilfe der  $^{18}\text{F}$ -FDG -PET/CT die maximale 'standardized uptake value' (SUV) erfasst:

- cranial (SUV max. cranial) und
- caudal (SUV max. caudal) der Läsion
- sowie am Ort der Läsion (SUV max lesion)

und im Anschluss jeweils ins Verhältnis zueinander gesetzt:

- cranial zu caudal, Läsion zu cranial, Läsion zu caudal.

Wobei die SUV die physiologische Anreicherung der regionalen Radioaktivitätskonzentrationen widerspiegelt. Im Fall dieser Studie wird der Glukosestoffwechsel an der jeweiligen Lokalisation quantitativ erfasst. (54,55)

$$SUV = \frac{\text{Aktivitätskonzentration}[Bq \times g^{-1}] \times \text{Körpergewicht}[g]}{\text{applizierte Aktivität}[Bq]}$$

### **Abbildung 13 Formel zur Berechnung des SUVs**

Weiterhin wurde mit Hilfe des ASIA Scores, wie ab S. 35ff. beschrieben, die Sensorik der rechten und linken Körperseite von C2 bis S5 sowie die Motorik in den Segmenten C5-T1 und L2-S1 beurteilt. Im Anschluss wurden abhängig von der Höhe der Läsion die Daten korrigiert, indem die Segmente über der Läsion subtrahiert wurden. Hieraus ergaben sich nun folgende Werte:

- der ASIA gesamt Score (ASIA) sowie der ASIA gesamt Score in Prozent (ASIA % of max.) vor Korrektur
- der ASIA gesamt Score (ASIA) sowie der ASIA gesamt Score in Prozent (ASIA % of max.) nach Korrektur
- der ASIA Score rein motorisch (ASIA mot.) nach Korrektur
- der ASIA Score rein sensorisch (ASIA sens.) nach Korrektur
- sowie beide Werte jeweils in Prozent nach Korrektur

## 4.1 Daten

Number	Age	Site of lesion	ASIA	ASIA % of max.	SUV max. lesion	SUV max.caudal	SUV max. cranial	SUV cranial/caudal	SUV lesion/cranial	SUV lesion/caudal
1	55	L2	284	87,65%	3,1	2,1	2,7	1,28571429	1,14814815	1,47619048
2	52	C3-4	300	92,59%	6	2,86	3,5	1,22377622	1,71428571	2,0979021
3	48	Th11-L3	287	88,58%	4,8	1,3	2,57	1,97692308	1,86770428	3,69230769
4	65	TH8	202	62,35%	2,14	0,77	2,5	3,24675325	0,856	2,77922078
5	61	C5	202	62,35%	4,01	1,11	3,4	3,06306306	1,17941176	3,61261261
6	77	Th4-5	185	57,10%	4,68	1,03	3,5	3,39805825	1,33714286	4,54368932
7	71	C5-6	304	93,83%	8,53	0,93	3	3,22580645	2,84333333	9,17204301
8	48	L3	308	95,06%	4,16	1,15	2,7	2,34782609	1,54074074	3,6173913
9	29	TH5	142	43,83%	1,89	0,45	1,91	4,24444444	0,9895288	4,2

**Tabelle 1 Daten der 18F-FDG PET/CT und des ASIA Scores**

Number	Age	Site of lesion	ASIA	ASIA mot.	ASIA mot. %	ASIA sens.	ASIA sens. %	ASIA gesamt	ASIA ges. %
1	55	L2	284	42/50	84%	112/144	78%	154/194	79,00%
2	52	C3-4	300	76/100	76%	208/208	100%	284/308	92%
3	48	Th11-L3	287	25/50	50%	136/148	92%	161/198	81%
4	65	TH8	202	14/50	28%	36/112	32%	50/162	31%
5	61	C5	202	77/100	77%	108/208	52%	185/308	60%
6	77	Th4-5	185	9/50	18%	82/180	46%	91/230	40%
7	71	C5-6	304	80/100	80%	200/200	100%	280/300	93%
8	48	L3	308	36/40	90%	130/140	93%	166/180	92%
9	29	TH5	142	3/25	12%	84/136	62%	90/186	48%

**Tabelle 2 Daten der 18F FDG PET/CT und des ASIA Scores nach Korrektur**

**Korrigierte Werte: minus Segmente über Läsion: rot markiert**

## 4.2 Deskriptive Datenanalyse

### 4.2.1 Statistische Analyse

Die statistischen Analysen wurden mittels der Statistiksoftware SPSS, Version 29 (IBM Deutschland GmbH, Ehningen) durchgeführt. Neben der Analyse von Alter, Geschlecht, Lokalisation und Schweregrad der Läsion, wurde mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Tests (Hypothesentest) eine deskriptive Datenanalyse durchgeführt und auf Normalverteilung getestet. Im Anschluss wurden der Pearson Test und der Spearman-Rho-Test herangezogen, um einen möglichen Zusammenhang festzustellen.

### 4.2.2 Alter

Das Alter der 9 Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung liegt zwischen 29 und 77 Jahren und beträgt im Durchschnitt 56,22 Jahre ( $\pm$  SD 14,342).

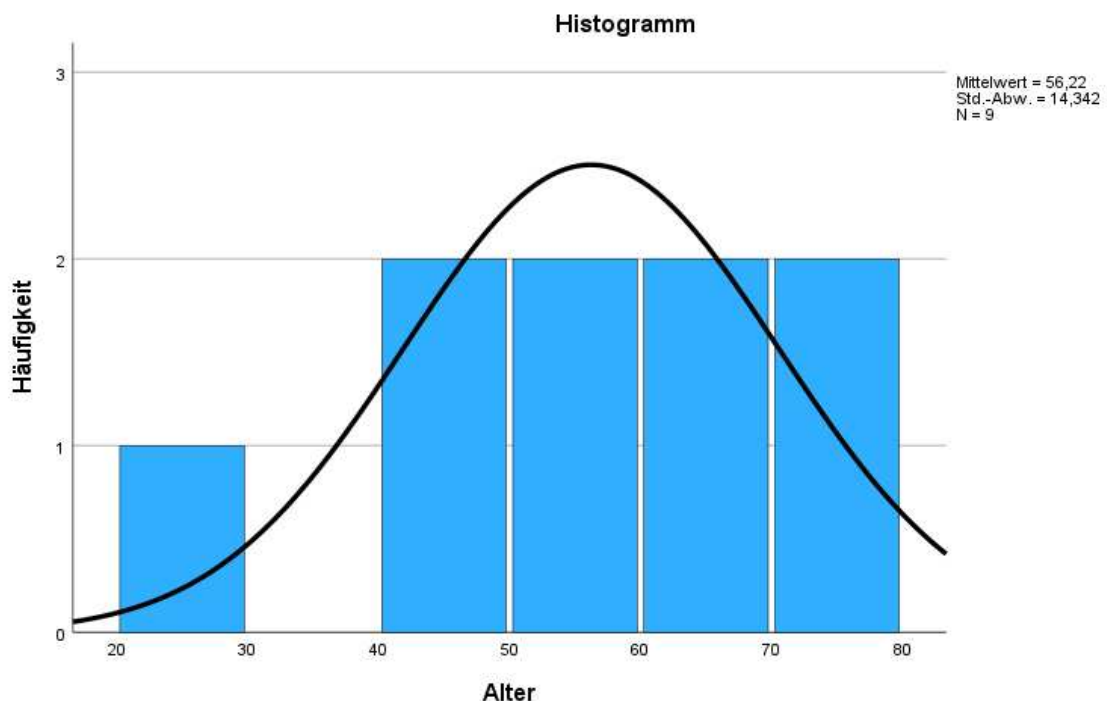


Abbildung 13 Häufigkeitsverteilung des Alters

### 4.2.3 Geschlecht

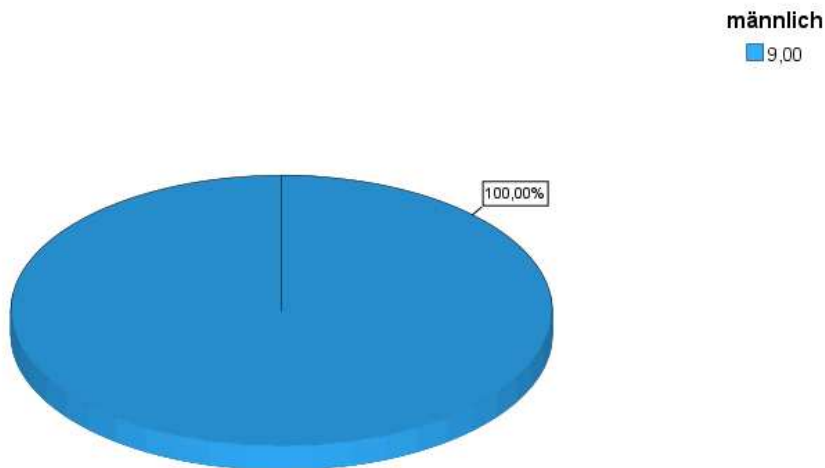


Abbildung 14 Häufigkeitsverteilung des Geschlechts

Von 9 PatientInnen (N=9) sind 9 männlich (100%)

### 4.2.3 Lokalisation und Schweregrad der Rückenmarksverletzung

Im Abschnitt der Halswirbelsäule (HWS) wurden gleich viele Rückenmarksläsionen wie in der Brustwirbelsäule (BWS) und der Lendenwirbelsäule (LWS) erfasst. Bei jeweils 3 Patienten (33,33%) lag eine Verletzung im Bereich der HWS, im Bereich der BWS und im Bereich der LWS vor (Abbildung 15).

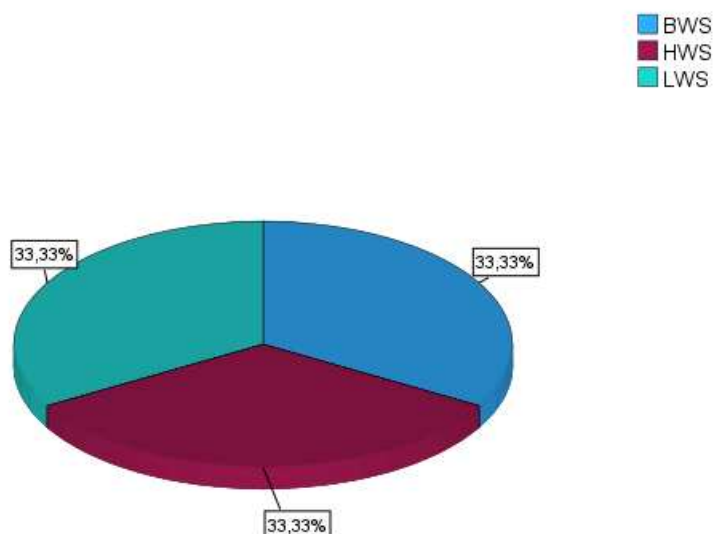


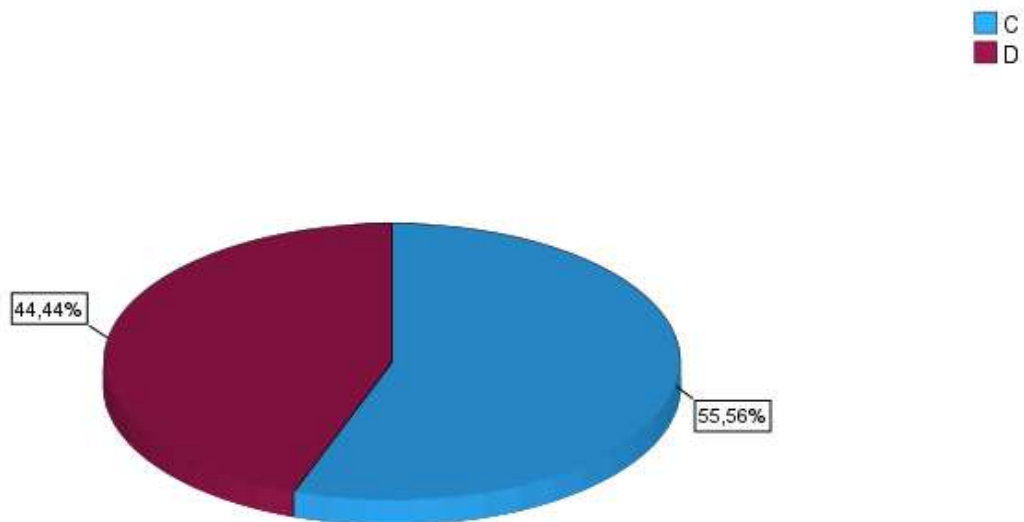
Abbildung 15 Lokalisation der Rückenmarksverletzungen

Von den 9 Patienten mit Rückenmarksverletzung erlitten 4 (44,44%) eine inkomplette motorische Funktion Grad C:

*Mindestens die Hälfte oder mehr als die Hälfte der Kennmuskeln unterhalb des neurologischen Levels sind erhalten bei einem Muskelkraftgrad kleiner 3.*

Bei weiteren 5 Patienten (55,56%) kam es zu einer inkompletten motorischen Funktion Grad D:

*Mindestens die Hälfte oder mehr als die Hälfte der Kennmuskeln unterhalb des neurologischen Levels sind erhalten bei einem Muskelkraftgrad größer/gleich 3.*



**Abbildung 16 Klassifizierung der motorischen und neurologischen Ausfälle der Rückenmarksverletzung mittels AIS Codes**

Grad A,B und E waren nicht in der Pilotstudie vertreten.

#### 4.3.4 Korrelation zwischen bildgebendem und funktionellem Outcome

Vor der Testung der Korrelation von ASIA Score und Standardized uptake values (SUV) der <sup>18</sup>F-FDG PET/CT und deren Verhältnisse wurde der Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung durchgeführt.

##### Shapiro-Wilk Test auf Normalverteilung

	Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz
ASIA	,848	9	,070
ASIA % of max.	,840	9	,058
SUV max. lesion	,933	9	,508
SUV max. caudal	,861	9	,099
SUV max. cranial	,919	9	,386
SUV cranial/caudal	,933	9	,506
SUV lesion/cranial	,879	9	,154
SUV lesion/caudal	,810	9	,027
ASIA motorisch	,852	9	,079
ASIA sensorisch	,900	9	,253
ASIA gesamt	,875	9	,138

*Tabelle 3 Shapiro-Wilk Test auf Normalverteilung*

Im Shapiro Wilk Tests auf Normalverteilung ergibt sich ein  $p < 0,05$  des Wertes SUV lesion/caudal. Die Nullhypothese muss verworfen werden und es kann nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden. Die weiteren Werte zeigten sich nicht signifikant  $p > 0,05$ . Die Nullhypothese wird bestätigt und es kann von einer Normalverteilung ausgegangen werden.

Im Anschluss erfolgte für die normalverteilten Werte eine Datenanalyse auf Korrelation mit Hilfe des Pearson-Korrelationstests

<b>Pearson-Korrelation</b>		SUV max. lesion	SUV max. caudal	SUV max. cranial	SUV cranial/ caudal	SUV lesion/ cranial
ASIA	Pearson-Korrelation	,623	,594	,247	-,771*	,656
	Sig. (2-seitig)	,073	,091	,522	,015	,055
	N	9	9	9	9	9
ASIA % of max.	Pearson-Korrelation	,623	,598	,243	-,774*	,657
	Sig. (2-seitig)	,073	,089	,529	,014	,055
	N	9	9	9	9	9
ASIA motorisch	Pearson-Korrelation	,479	,542	,356	-,659	,444
	Sig. (2-seitig)	,192	,132	,347	,053	,231
	N	9	9	9	9	9
ASIA sensorisch	Pearson-Korrelation	,654	,501	,074	-,571	,740*
	Sig. (2-seitig)	,056	,169	,849	,108	,023
	N	9	9	9	9	9
ASIA gesamt	Pearson-Korrelation	,649	,555	,186	-,654	,700*
	Sig. (2-seitig)	,058	,121	,631	,056	,036
	N	9	9	9	9	9

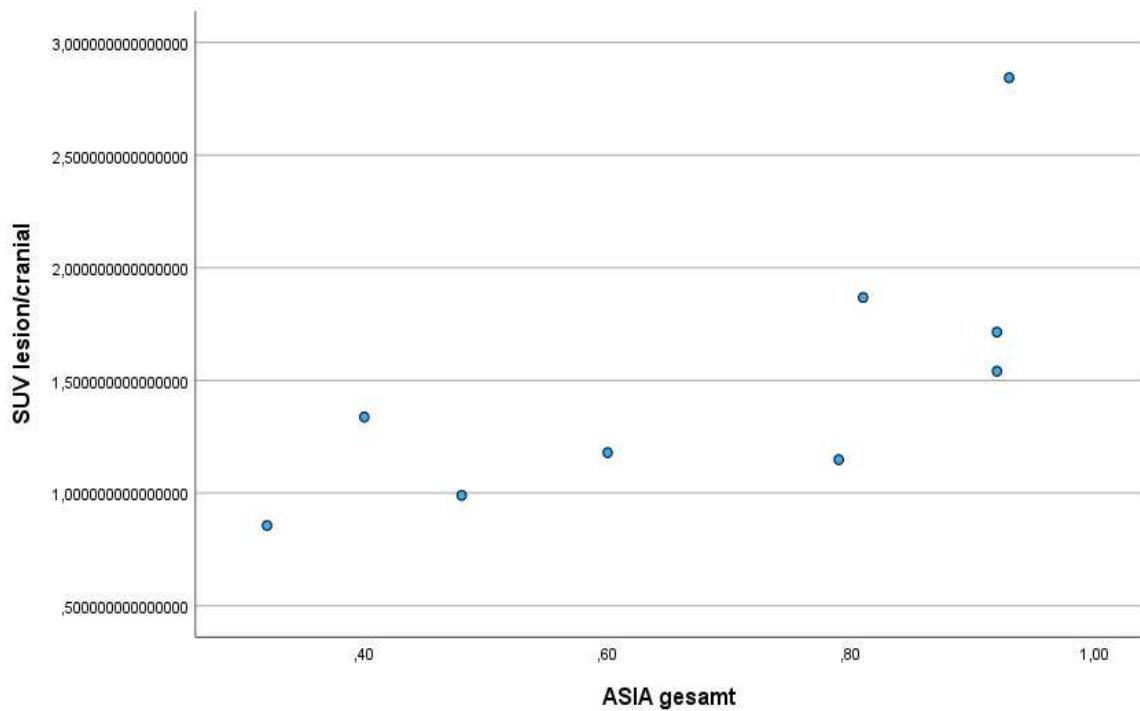
**Tabelle 4 Pearson-Korrelation**

\*. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

rot geschriebene Werte: korrigierte Werte minus Segmente über der Läsion

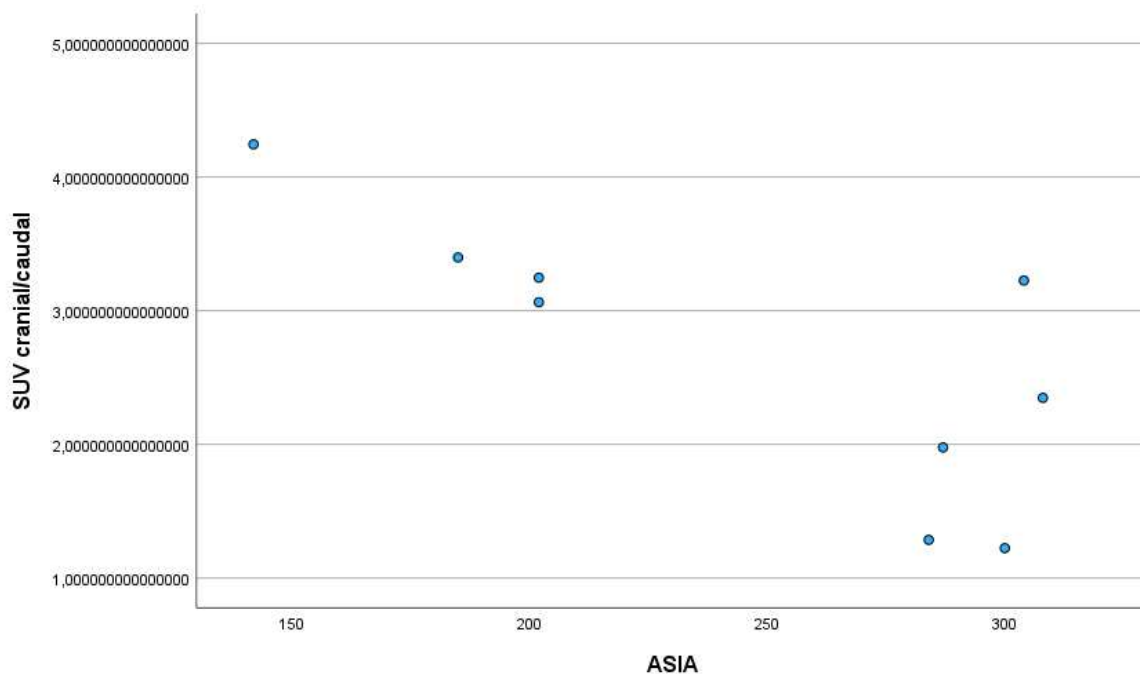
gelb markierte Werte: signifikante Werte

Nach Pearson lässt sich eine signifikant positive Korrelation von 0,700 auf dem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,036 zwischen dem ASIA Gesamtscore und dem SUV Verhältnis der Läsion zu Cranial berechnen.



**Abbildung 17** Verhältnis SUV lesion/cranial zum ASIA Gesamtscore

Ebenfalls korreliert das Verhältnis SUV cranial/caudal mit dem ASIA Score vor Korrektur (-0,771, p: 0,015).



**Abbildung 18** Verhältnis SUV cranial/caudal zum ASIA Score

Setzt man die nicht normalverteilten Daten mit Hilfe des Spearman-Rho-Tests ins Verhältnis, so zeigt sich keine Korrelation.

Spearman-Rho		SUV lesion/caudal
ASIA	Korrelationskoeffizient	-,092
	Sig. (2-seitig)	,814
	N	9
ASIA % of max.	Korrelationskoeffizient	-,092
	Sig. (2-seitig)	,814
	N	9
ASIA motorisch	Korrelationskoeffizient	-,317
	Sig. (2-seitig)	,406
	N	9
ASIA sensorisch	Korrelationskoeffizient	,059
	Sig. (2-seitig)	,881
	N	9
ASIA gesamt	Korrelationskoeffizient	,092
	Sig. (2-seitig)	,814
	N	9

**Tabelle 5 Spearman-Rho-Test**

\*. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

*rot geschriebene Werte:* korrigierte Werte minus Segmente über der Läsion

## 5 Diskussion

Die vorliegende Pilotstudie verfolgte das Ziel, mit Hilfe der  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT unabhängig von Metallartefakten Schäden am Rückenmark zu quantifizieren und mit der funktionellen Neurologie in Zusammenhang zu bringen. Dieser Ansatz könnte potenziell dazu beitragen, die Therapie für PatientInnen mit akuten traumatischen Rückenmarksverletzungen gezielter und individueller anzupassen.

Für die Pilotstudie wurden 9 Patienten im Alter ab 29 Jahren ausgewählt, die an der Univ.-Klinik für Orthopädie und Traumatologie Graz während ihres stationären Aufenthalts aufgrund einer akuten traumatischen Rückenmarksverletzung behandelt wurden. Bei diesen Patienten wurde eine  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT-Untersuchung durchgeführt und der ASIA-Score erhoben. Nach Abschluss der Untersuchungen wurden die Patienten entweder in die Rehabilitation oder die häusliche Pflege entlassen. Anschließend erfolgte die Datenanalyse und Dokumentation der Ergebnisse.

### 5.1 Auswertung und Diskussion im Kontext der aktuellen Literatur

Wie im Kapitel 1 „Wissenschaftlicher Hintergrund“ beschrieben, führten bereits Nandoe Tewarie et al. (1), von Leden et al. (2, 7), Shalini Jaiswal et al. (5) und Kiamanesh et al. (9) ähnliche Studien an Ratten, Lijian Zhang et al. (6) an Hunden sowie Floeth FW et al. (8) an Menschen durch.

#### 5.1.1 $^{18}\text{F}$ -FDG- Aufnahme und Verstoffwechselung

Nandoe Tewarie et al. (1) und Shalini Jaiswal et al. (5) beschreiben initial auf Höhe der Verletzung einen reduzierten Glucosemetabolismus, welcher sich im Laufe der Zeit umkehrt, da der Zelluntergang zu Entzündungsprozessen führt, welche wiederum vermehrt  $^{18}\text{F}$ -FDG anreichern. Die Studie von Lijian Zhang et al. (6) bestätigt in der subakuten Phase den Anstieg der Glucoseanreicherung auf Höhe der Läsion.

Im Vergleich zur vorliegenden Studie zeigt sich bei 7 der 9 Patienten eine erhöhte  $^{18}\text{F}$ -FDG-Aufnahme im Verhältnis zum Kontrollsegment (cranial). Eine signifikante Korrelation der Werte SUV max. Läsion zu cranial besteht jedoch nicht.

Weiterhin wiesen die caudalen gesunden Segmente der Ratten mit Rückenmarksläsion, sowohl in der Studie von Nandoe Tewarie et al. (1) als auch in den Studien von Floeth FW et al. (8), einen verminderten Umsatz auf. Auch dieser Trend zeichnet sich in der vorliegenden Datenauswertung ab. Setzt man das SUV max. caudal mit dem SUV max. cranial und SUV max. Läsion jeweils ins Verhältnis, so lässt sich eine Abnahme der Glucoseanreicherung erkennen. Ein signifikanter Zusammenhang konnte jedoch auch diesbezüglich nicht errechnet werden. Hinzu kommt eine ohnehin physiologische Abnahme der Glucoseaufnahme caudalwärts wie Kiamanesh et al. 2021 (9) im Rahmen einer Literaturrecherche herausfanden.

### **5.1.2 Glucosemetabolismus im Zusammenhang zur funktionellen Neurologie**

Vergleicht man die funktionelle Neurologie (ASIA-Score) mit dem Glucosemetabolismus (SUV-Uptake), so zeigt sich eine signifikante Korrelation zwischen dem ASIA-Gesamtscore und dem SUV-Verhältnis der Läsion zu cranial sowie zwischen dem Verhältnis SUV cranial zu caudal und dem ASIA-Score vor Korrektur. Dies legt nahe, dass eine  $^{18}\text{F}$ -FDG-Anreicherung potenziell mit dem neurologischen Status der Patienten in Zusammenhang stehen könnte.

Von Leden et al. (2,7) wiesen bereits 2016 und 2019 auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen der  $^{18}\text{F}$ -FDG-Konzentration und der Entzündungsreaktion bei Ratten hin. Zusätzlich gehen sie von einer Korrelation der  $^{18}\text{F}$ -FDG-Anreicherung zur Entzündungsreaktion und zum neurologischen Outcome, in Form des Gangbildes von Ratten, aus.

## 5.2 Limitationen

Die vorliegenden Ergebnisse sind unter Vorbehalt zu werten, da die Limitationen dieser Pilotstudie vielfältig sind. Eine geringe Fallzahl und die Heterogenität der Patienten erschweren eine statistische Analyse. Zudem variieren die Untersuchungszeitpunkte nach dem Trauma und die Lokalisationen der Querschnittsläsionen. Dies beeinträchtigt die Vergleichbarkeit der Ergebnisse. Im Zusammenhang mit der  $^{18}\text{F}$ -FDG-Aufnahme und -Verstoffwechslung muss eine höhere Komplikationsrate bei Querschnittsverletzungen in Form von eventuellen Harnwegsinfekten, Lungeninfekten, Folgeeingriffen, Wundheilungsstörungen, Thrombosen, Embolien und einem damit verbundenen Schlaganfall- und Lungenembolierisiko beachtet werden. Diese Folgeerscheinungen könnten den Glucosemetabolismus deutlich beeinflussen und in weiterer Folge die Ergebnisse der Tierversuchsstudien weiter verzerren.

Zukünftige Studien sollten eine größere Fallzahl anstreben, ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis berücksichtigen und eine vergleichbare Altersspanne der PatientInnen sicherstellen. Ein einheitlicher Untersuchungszeitpunkt sowie eine annähernd gleiche Lokalisation der Querschnittsläsionen sind ebenfalls von Bedeutung. Weiterhin scheinen niedrige maximal standardisierte Aufnahmewerte, weibliches Geschlecht und höheres Körpergewicht mit der physiologischen  $^{18}\text{F}$ -FDG-Aufnahme des Rückenmarks in Zusammenhang zu stehen. (9) Auch diese wichtigen Erkenntnisse müssen in Folgestudien berücksichtigt werden.

## 5.3. Fazit

Die vorliegende Pilotstudie kann als Ausgangspunkt für weiterführende Untersuchungen dienen, um die Korrelation zwischen der  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT und dem ASIA-Score weiter zu erforschen. Allerdings ist es wichtig zu betonen, dass diese Ergebnisse nicht als Grundlage für die Diagnose und Behandlung akuter Querschnittsverletzungen herangezogen werden sollten. Weitere Studien sind erforderlich, um Zusammenhänge zu validieren und potenzielle klinische

Anwendungen zu evaluieren. Der Nutzen der  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT hinsichtlich der Prognose und Therapiekontrolle bei Querschnittsläsion hat sich in der Pilotstudie nicht bestätigt.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Nandoe Tewarie RDS, Yu J, Seidel J, Rahiem ST, Hurtado A, Tsui BMW, u. a. Positron emission tomography for serial imaging of the contused adult rat spinal cord. *Mol Imaging*. April 2010;9(2):108–16.
2. von Leden RE, Selwyn RG, Jaiswal S, Wilson CM, Khayrullina G, Byrnes KR. (18)F-FDG-PET imaging of rat spinal cord demonstrates altered glucose uptake acutely after contusion injury. *Neurosci Lett*. 16. Mai 2016;621:126–32.
3. Tremoleda JL, Thau-Zuchman O, Davies M, Foster J, Khan I, Vadivelu KC, u. a. In vivo PET imaging of the neuroinflammatory response in rat spinal cord injury using the TSPO tracer [(18)F]GE-180 and effect of docosahexaenoic acid. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. August 2016;43(9):1710–22.
4. Hardy TA. *Spinal Cord Anatomy and Localization*. Continuum (Minneapolis Minn). Februar 2021;27(1):12–29.
5. Jaiswal S, Brabazon F, Von Leden R, Acs D, Collier S, Allison N, u. a. Spinal cord injury chronically depresses glucose uptake in the rodent model. *Neuroscience Letters*. Februar 2022;771:136416.
6. Zhang L, López-Picón FR, Jia Y, Chen Y, Li J, Han C, u. a. Longitudinal [18F]FDG and [13N]NH<sub>3</sub> PET/CT imaging of brain and spinal cord in a canine hemisection spinal cord injury model. *Neuroimage Clin*. 2021;31:102692.
7. von Leden RE, Moritz KE, Bermudez S, Jaiswal S, Wilson CM, Dardzinski BJ, u. a. Aging alters glucose uptake in the naïve and injured rodent spinal cord. *Neurosci Lett*. 18. Januar 2019;690:23–8.
8. Floeth FW, Stoffels G, Herdmann J, Jansen P, Meyer W, Steiger HJ, u. a. Regional impairment of 18F-FDG uptake in the cervical spinal cord in patients with monosegmental chronic cervical myelopathy. *Eur Radiol*. Dezember 2010;20(12):2925–32.
9. Kiamanesh Z, Banezhad F, Nasiri Z, Emami F, Treglia G, Sadeghi R. Physiological distribution of 18F-FDG in the spinal cord: A systematic review. *J Spinal Cord Med*. Juli 2021;44(4):517–24.
10. Kipp, Markus 1978-, Kalinka Radlanski, und Cordian 1960-Beyer. *Neuroanatomie: Nachschlagen, Lernen, Verstehen*. 2. Auflage. Berlin: KVM, 2018. 68-89.
11. Trepel, Martin 1967-. *Neuroanatomie: Struktur Und Funktion*. 8. Auflage. München: Elsevier, 2022. 87-99.
12. Cho TA. *Spinal Cord Functional Anatomy*. 2015

13. AMBOSS. *Spinale Leitungsbahnen und Reflexe*. Available from: <https://amboss.miamed.de/libraryxid=zp0rHS&anker=6db96325119ea0ba0d49d093eca78c6c>.
14. Gertz SD, Liebman M, Schünke M, Gertz SD. *Basiswissen Neuroanatomie: leicht verständlich - knapp - klinikbezogen*. 4., unveränd. Aufl. Stuttgart New York: Thieme; 2003. 262
15. Daroff RB, Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL. *Bradley's neurology in clinical practice*. London: Elsevier; 2016. 881-903
16. Masuhr KF, Masuhr F, Neumann M. *Neurologie*. 7., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2013. 607 S. (Duale Reihe).
17. Ackery, A., Tator, C., Krassioukov, A., A global perspective of spinal cord injury epidemiology. *J. Neurotrauma* 2; 2004. 1355–1370.
18. Khorasanizadeh M, Yousefifard M, Eskian M, Lu Y, Chalangari M, Harrop JS, u. a. Neurological recovery following traumatic spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg Spine*. 15. Februar 2019;1–17.
19. van den Berg ME, Castellote JM, de Pedro-Cuesta J, Mahillo-Fernandez I. Survival after spinal cord injury: a systematic review. *J Neurotrauma*. 2010 Aug;27(8):1517-28. doi: 10.1089/neu.2009.1138. PMID: 20486810.
20. Bühren V, Josten C, Herausgeber. *Chirurgie der verletzten Wirbelsäule: Frakturen, Instabilitäten, Deformitäten*. Berlin Heidelberg: Springer; 2013. 347-363
21. Fehlings MG, Herausgeber. *Essentials of spinal cord injury: basic research to clinical practice*. New York Stuttgart: Thieme; 2013. 39-50
22. O'Shea TM, Burda JE, Sofroniew MV. Cell biology of spinal cord injury and repair. *J Clin Invest*. 1. September 2017;127(9):3259–70.
23. Shi R, Pryor JD. Pathological changes of isolated spinal cord axons in response to mechanical stretch. *Neuroscience*. 2002;110(4):765–77.
24. Goetz CG, Herausgeber. *Textbook of clinical neurology*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. 1196-1203
25. Taylor JA. Autonomic consequences of spinal cord injury. *Auton Neurosci*. Januar 2018;209:1–3.
26. Yin B, Tang Y, Ye J, Wu Y, Wang P, Huang L, u. a. Sensitivity and specificity of in vivo diffusion-weighted MRI in acute spinal cord injury. *J Clin Neurosci*. September 2010;17(9):1173–9.
27. Ford JC, Hackney DB, Alsop DC, Jara H, Joseph PM, Hand CM, u. a. MRI characterization of diffusion coefficients in a rat spinal cord injury model. *Magn Reson Med*. Mai 1994;31(5):488–94.

28. Endo T, Suzuki S, Utsunomiya A, Uenohara H, Tominaga T. Prediction of neurological recovery using apparent diffusion coefficient in cases of incomplete spinal cord injury. *Neurosurgery*. Februar 2011;68(2):329–36.
29. Chow A, Drummond KJ. Ethical considerations for normal control subjects in MRI research. *J Clin Neurosci*. September 2010;17(9):1111–3.
30. Ellingson BM, Salamon N, Holly LT. *Imaging Techniques in Spinal Cord Injury*. *World Neurosurgery*. 2014;82(6):1351–8.
31. Couillard-Despres S., Bieler L., Vogl M. Pathophysiology of traumatic spinal cord injury. *Neurological Aspects of Spinal Cord Injury*. Springer; Cham, Switzerland: 2017. 503–528.
32. Alizadeh A, Dyck SM, Karimi-Abdolrezaee S. Traumatic Spinal Cord Injury: An Overview of Pathophysiology, Models and Acute Injury Mechanisms. *Front Neurol*. 22. März 2019;10:282.
33. Rowland JW, Hawryluk GWJ, Kwon B, Fehlings MG. Current status of acute spinal cord injury pathophysiology and emerging therapies: promise on the horizon. *FOC*. November 2008;25(5):E2.
34. Choo AMT, Liu J, Liu Z, Dvorak M, Tetzlaff W, Oxland TR. Modeling spinal cord contusion, dislocation, and distraction: Characterization of vertebral clamps, injury severities, and node of Ranvier deformations. *Journal of Neuroscience Methods*. 2009;181(1):6–17.
35. Dimitrijevic MR, Danner SM, Mayr W. Neurocontrol of Movement in Humans With Spinal Cord Injury. *Artif Organs*. Oktober 2015;39(10):823–33.
36. Sharma HS, Patnaik R, Sharma A, Sjöquist PO, Lafuente JV. Silicon dioxide nanoparticles (SiO<sub>2</sub>, 40-50 nm) exacerbate pathophysiology of traumatic spinal cord injury and deteriorate functional outcome in the rat. An experimental study using pharmacological and morphological approaches. *J Nanosci Nanotechnol*. August 2009;9(8):4970–80.
37. Anjum A, Yazid MD, Fauzi Daud M, Idris J, Ng AMH, Selvi Naicker A, u. a. Spinal Cord Injury: Pathophysiology, Multimolecular Interactions, and Underlying Recovery Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 13. Oktober 2020;21(20):7533
38. Vargas MI, Gariani J, Sztajzel R, Barnaure-Nachbar I, Delattre BM, Lovblad KO, u. a. Spinal cord ischemia: practical imaging tips, pearls, and pitfalls. *AJNR Am J Neuroradiol*. Mai 2015;36(5):825–30.
39. Jha RM, Kochanek PM, Simard JM. Pathophysiology and treatment of cerebral edema in traumatic brain injury. *Neuropharmacology*. Februar 2019;145(Pt B):230–46.
40. Sun Y, Feng X, Ding Y, Li M, Yao J, Wang L, u. a. Phased Treatment Strategies for Cerebral Ischemia Based on Glutamate Receptors. *Front Cell Neurosci*. 2019;13:168.

41. Vanzulli I, Butt AM. mGluR5 protect astrocytes from ischemic damage in postnatal CNS white matter. *Cell Calcium*. November 2015;58(5):423–30.
42. Duchen MR. Mitochondria, calcium-dependent neuronal death and neurodegenerative disease. *Pflugers Arch*. Juli 2012;464(1):111–21.
43. Popovich PG, Wei P, Stokes BT. Cellular inflammatory response after spinal cord injury in Sprague-Dawley and Lewis rats. *J Comp Neurol*. 20. Januar 1997;377(3):443–64.
44. Fehlings MG, Herausgeber. *Essentials of spinal cord injury: basic research to clinical practice*. New York Stuttgart: Thieme; 2013. 84-95
45. Vock B. Präklinische und klinische Erstversorgung von Wirbelsäulenverletzungen. *OP-Journal*. Juni 2001;17(2):113–8.
46. Hierholzer C, Bühren V, Woltmann A. Operative Timing and Management of Spinal Injuries in Multiply Injured Patients. *Eur J Trauma Emerg Surg*. Oktober 2007;33(5):488–500.
47. Maynard FM, Bracken MB, Creasey G, Ditunno JF, Donovan WH, Ducker TB, u. a. International Standards for Neurological and Functional Classification of Spinal Cord Injury. American Spinal Injury Association. *Spinal Cord*. Mai 1997;35(5):266–74.
48. Levi L, Wolf A, Belzberg H. Hemodynamic parameters in patients with acute cervical cord trauma: description, intervention, and prediction of outcome. *Neurosurgery*. Dezember 1993;33(6):1007–16; discussion 1016-1017.
49. Kanwar R, Delasobera BE, Hudson K, Frohna W. Emergency department evaluation and treatment of cervical spine injuries. *Emerg Med Clin North Am*. Mai 2015;33(2):241–82.
50. Weitzer F, Nazerani Hooshmand T, Pernthaler B, Sorantin E, Aigner RM. Diagnostic value of F-18 FDG PET/CT in fever or inflammation of unknown origin in a large single-center retrospective study. *Sci Rep*. 3. Februar 2022;12(1):1883.
51. Wang J, Wang D, Zhang Q, Duan L, Tian T, Zhang X, u. a. The significance of pre-therapeutic F-18-FDG PET-CT in lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis when pathological evidence is unavailable. *J Cancer Res Clin Oncol*. April 2016;142(4):859–71.
52. Kuwert T, Bockisch A, Ell PJ, Herausgeber. *Nuklearmedizin: 143 Tabellen*. 4., neu erstellte und erw. Aufl. Stuttgart New York, NY: Thieme; 2008. 482 S.
53. Lima R, Monteiro A, Salgado AJ, Monteiro S, Silva NA. Pathophysiology and Therapeutic Approaches for Spinal Cord Injury. *Int J Mol Sci*. 10. November 2022;23(22):13833.

54. Schicha H, Schober O. Nuklearmedizin: Basiswissen und klinische Anwendung. 7., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Schattauer; 2013. 441 S.
55. Nicoletti R, Oberladstätter M, König F. Messtechnik und Instrumentierung in der Nuklearmedizin: eine Einführung. 3., überarb. Aufl. Wien: Facultas.wuv; 2010. 298 S.

## 7 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1 Trepel M. Neuroanatomie: Struktur und Funktion. 8. Auflage. München: Elsevier; 2022: 436 S.
- Abbildung 2 Netter FH. Atlas der Anatomie. 7. Auflage. München: Elsevier; 2020. 635 S.
- Abbildung 3 Sobotta J, Paulsen F, Waschke J, Herausgeber. Sobotta - Atlas der Anatomie. 25. Auflage. München: Elsevier; 2022: 281-476 S.
- Abbildung 4 Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K, Schünke M. Kopf, Hals und Neuroanatomie. 6., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2018. 600 S. (Prometheus / Michael Schünke, Erik Schulte, Udo Schumacher ; Illustrationen von Markus Voll, Karl Wesker).
- Abbildung 5 AMBOSS GmbH; Name der Illustration: Monosynaptischer Eigenreflex und Fremdre reflex, Kapitel: Spinale Leitungsbahnen und Reflexe [<https://next.amboss.com/de/article/zp0rHS?q=reflexe>; Kapitel zitiert am: 09.05.2024, um 13:02]
- Abbildung 6 O'Phelan K, De Jesus I. Management of the Spinal Cord Injury in the Neurocritical Care Unit. In: Torbey MT, ed. *Neurocritical Care*. Cambridge University Press; 2019:290-298.
- Abbildung 7 und 8 Bühren V, Josten C, Herausgeber. Chirurgie der verletzten Wirbelsäule: Frakturen, Instabilitäten, Deformitäten. Berlin Heidelberg: Springer; 2013. 442 S.
- Abbildung 9 Anjum A, Yazid MD, Fauzi Daud M, Idris J, Ng AMH, Selvi Naicker A, u. a. Spinal Cord Injury: Pathophysiology, Multimolecular Interactions, and Underlying Recovery Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 13. Oktober 2020;21(20):7533.
- Abbildung 10 International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury
- Abbildung 11 ISNCSCI Scoring Outlines and ASIA Impairment Scale (AIS)
- Abbildung 12 AMBOSS GmbH; Name der Illustration: Notfallmanagement des akuten Querschnittssyndroms, Kapitel: Akutes Querschnittssyndrom [[https://next.amboss.com/de/article/ht0cW3?q=akutes+querschnittssyndrom+%28amboss-sop%29&m=V\\_bGMw#Z2b8841bdc3ceab2b637f4594ef21d2aa](https://next.amboss.com/de/article/ht0cW3?q=akutes+querschnittssyndrom+%28amboss-sop%29&m=V_bGMw#Z2b8841bdc3ceab2b637f4594ef21d2aa); Kapitel zuletzt aktualisiert am: 01.06.2023 ; Kapitel zitiert am: 22.06.2023, um 11:05]
- Abbildung 13 Häufigkeitsverteilung des Alters, SPSS, Version 29 (IBM Deutschland GmbH, Ehningen)
- Abbildung 14 Häufigkeitsverteilung des Geschlechts, SPSS, Version 29 (IBM

Deutschland GmbH, Ehningen)

Abbildung 15 Lokalisation der Rückenmarksverletzungen, SPSS, Version 29 (IBM Deutschland GmbH, Ehningen)

Abbildung 16 Klassifizierung der motorischen und neurologischen Ausfälle der Rückenmarksverletzung mittels AIS Codes, SPSS, Version 29 (IBM Deutschland GmbH, Ehningen)

Abbildung 17 Verhältnis SUV lesion/cranial zum ASIA gesamt Score, SPSS, Version 29 (IBM Deutschland GmbH, Ehningen)

Abbildung 18 Verhältnis SUV cranial/caudal zum ASIA Score, SPSS, Version 29 (IBM Deutschland GmbH, Ehningen)

## 8 Appendix

### 8.1 PatientInneninformation<sup>1</sup> und Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der klinischen Studie

**Prognostischer Nutzen von <sup>18</sup>F-FDG PET/CT bei akutem spinalem Trauma. Eine Pilotstudie.**

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Wir laden Sie ein, an der oben genannten klinischen Studie teilzunehmen. Die Aufklärung darüber erfolgt in einem ausführlichen ärztlichen Gespräch.

**Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie erfolgt freiwillig. Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausscheiden. Die Ablehnung der Teilnahme oder ein vorzeitiges Ausscheiden aus dieser Studie hat keine nachteiligen Folgen für Ihre medizinische Betreuung.**

Klinische Studien sind notwendig, um verlässliche neue medizinische Forschungsergebnisse zu gewinnen. Unverzichtbare Voraussetzung für die Durchführung einer klinischen Studie ist jedoch, dass Sie Ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser klinischen Studie schriftlich erklären. Bitte lesen Sie den folgenden Text als Ergänzung zum Informationsgespräch mit Ihrem Prüfarzt sorgfältig durch und zögern Sie nicht Fragen zu stellen. Bitte unterschreiben Sie die Einwilligungserklärung nur

wenn Sie Art und Ablauf der klinischen Studie vollständig verstanden haben,

wenn Sie bereit sind, der Teilnahme zuzustimmen und

wenn Sie sich über Ihre Rechte als Teilnehmer an dieser klinischen Studie im Klaren sind.

Zu dieser klinischen Studie sowie zur Patienteninformation und Einwilligungserklärung wurde von der zuständigen Ethikkommission eine befürwortende Stellungnahme abgegeben.

#### 1. Was ist der Zweck der klinischen Studie?

Ziel dieser Studie ist es, die Bildgebung einer akuten Rückenmarksverletzung nach Trauma und operativer Behandlung zu optimieren und somit individueller Therapien zu können. Wir wollen mittels <sup>18</sup>F-FDG PET/CT-Scan<sup>2</sup> unabhängig von Metallartefakten<sup>3</sup>, welche bei

---

<sup>1</sup> Wegen der besseren Lesbarkeit wird im weiteren Text zum Teil auf die gleichzeitige Verwendung weiblicher und männlicher Personenbegriffe verzichtet. Gemeint und angesprochen sind – sofern zutreffend – immer beide Geschlechter.

<sup>2</sup> Eine Untersuchung, bei der ein Zuckermolekül zusammen mit einem leicht radioaktiven Stoff in die Vene

der Magnetresonanztomographie auftreten, Schäden am Rückenmark darstellen, im Verlauf beobachten und in Zusammenhang mit neurologischer Funktion stellen.

## **2. Welche anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt es?**

Alternativ zum  $^{18}\text{F}$ -FDGPET/CT-Scan wird die Magnetresonanztomographie (DTI-MRT) zur Beurteilung von Weichteilschäden eingesetzt. PatientInnen mit akuten traumatischen Verletzungen der Wirbelsäule leiden jedoch häufig an einer Instabilität der Wirbelsäule, welche mit Metallimplantaten stabilisiert werden muss. Diese führen zu Störungen aufgrund der magnetischen Leitfähigkeit, die die Bildqualität erheblich verschlechtern und die Beurteilung erschweren. Wir wollen nun die alternative Bildgebung mittels  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT untersuchen, da sich hier kein Konflikt durch Metallimplantate ergibt.

## **3. Wie läuft die Klinische Studie ab?**

Die klinische Studie wird an der Univ.-Klinik für Orthopädie und Traumatologie, Medizinische Universität Graz Auenbruggerplatz 5, 8036 in Graz durchgeführt, und es werden insgesamt 9 Personen daran teilnehmen.

Nach erfolgter operativer Versorgung und Abschluss der Akutbehandlung führen wir die erste  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT Untersuchung durch und erheben den ASIA-Score. Dieser Score wird zur Beurteilung der neurologischen Funktion verwendet (unkomplizierter Test von Muskelfunktion und Sensibilität).

Sechs Monate später bestellen wir Sie erneut in die Klinik und führen eine zweite  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT Untersuchung sowie eine weitere Erhebung des ASIA-Scores durch.

Eine Reihe von Untersuchungen werden im Zuge Ihrer Behandlung durchgeführt, gleichgültig, ob Sie nun an dieser klinischen Studie teilnehmen oder nicht. Diese werden von Ihrem Prüfarzt im Rahmen des üblichen ärztlichen Aufklärungsgespräches mit Ihnen besprochen.

Folgende Maßnahmen werden ausschließlich aus Studiengründen durchgeführt:

Während dieser klinischen Studie wird nach Abschluss der Akutbehandlung die folgende Untersuchung durchgeführt:  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT

---

appliziert wird. Dadurch können Stoffwechselfvorgänge dargestellt werden und damit die Funktionsfähigkeit von Gewebe beurteilt werden.

<sup>3</sup> Metallteile verursachen in der Magnetresonanztomografie Störsignale, welche die Beurteilung von Strukturen (Organen, Weichteile, Knochen) erheblich erschweren.

Sie werden gebeten, hierzu in die

Univ.-Klinik für Orthopädie und Traumatologie, Medizinische Universität Graz  
Auenbruggerplatz 5 8036 Graz

zu kommen. Die Einhaltung der Besuchstermine einschließlich der Anweisungen des Prüfarztes ist von entscheidender Bedeutung für den Erfolg dieser klinischen Studie.

#### **4. Was ist die <sup>18</sup>F-FDG PET/CT?**

Hierbei handelt es sich um eine Untersuchung, bei welcher mit Hilfe von Verstoffwechslung von Zucker metabolische Funktionen gemessen werden können. Damit kann Rückschluss auf Gewebsverletzungen (in Ihrem Fall Verletzung des Rückenmarks) genommen werden.

Es wird dabei <sup>18</sup>F-Fluordesoxyglukose in die Vene verabreicht. Dieses Zuckermolekül kann mit Hilfe der PET/CT dargestellt werden und soll es uns ermöglichen, die Läsion besser beurteilen zu können und in weiterer Folge gezielter zu therapieren.

#### **5. Worin liegt der Nutzen einer Teilnahme an der klinischen Studie?**

Die aus diesem Projekt gewonnenen Informationen können dazu beitragen, in Zukunft Rehabilitationsmaßnahmen zu optimieren; dies stellt damit einen indirekten Vorteil dar. Zusätzlich können Sie von eventuell entdeckten Nebenbefunden im Rahmen der <sup>18</sup>F-FDG PET/CT profitieren. Ein direkter Nutzen entsteht nicht.

#### **6. Gibt es Risiken, Beschwerden und Begleiterscheinungen?**

Die Risiken der zusätzlichen Strahlenexposition durch die zwei geplanten Untersuchungen sind sehr gering. Es ist nicht zu erwarten, dass dies für Sie in irgendeiner Weise negative Folgen haben wird.

Auch wird bei jedem Patient individuell eine Nutzen-Risiko Evaluierung durchgeführt, welche das Alter, Vorerkrankungen und den derzeitigen medizinischen Zustand beinhaltet.

#### **7. Was ist zu tun beim Auftreten von Symptomen, Begleiterscheinungen und/oder Verletzungen?**

Sollten im Verlauf der klinischen Studie irgendwelche Symptome, Begleiterscheinungen oder Verletzungen auftreten, müssen Sie diese Ihrem Prüfarzt mitteilen. Bei schwerwiegenden Begleiterscheinungen bitte umgehend.

#### **8. Informationen für gebärfähige Frauen – Schwangerschaftstest**

Schwangere und stillende Frauen dürfen an dieser Klinischen Studie NICHT teilnehmen

Sollten Sie dennoch während der klinischen Studie schwanger werden oder den Verdacht haben, dass Sie schwanger geworden sind, informieren Sie bitte umgehend Ihren Prüfarzt.

Als gebärfähige Frau dürfen Sie an der klinischen Studie nur teilnehmen, wenn ein Arzt vor der klinischen Studie das Nichtvorliegen einer Schwangerschaft mittels eines Schwangerschaftstests feststellt. Es wird darüber hinaus ein Schwangerschaftstest vor allen strahlenbelasteten Maßnahmen durchgeführt werden. In unserer Studie wird ein Schwangerschaftstest bei gebärfähigen Frauen vor jeder strahlenbelastenden Untersuchung durchgeführt.

Sollten Sie dennoch während der klinischen Studie schwanger werden oder den Verdacht haben, dass Sie schwanger geworden sind, informieren Sie bitte umgehend Ihren Prüfarzt.

## **9. Wann wird die klinische Studie vorzeitig beendet?**

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahmebereitschaft widerrufen und aus der Klinischen Studie ausscheiden, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile für Ihre weitere medizinische Betreuung entstehen.

Ihr Prüfarzt wird Sie über alle neuen Erkenntnisse, die in Bezug auf diese klinische Studie bekannt werden und für Sie wesentlich werden könnten, umgehend informieren. Auf dieser Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur **weiteren** Teilnahme an dieser klinischen Studie neu überdenken.

Es ist aber auch möglich, dass Ihr Prüfarzt (oder gegebenenfalls der Auftraggeber dieser klinischen Studie) entscheidet, Ihre Teilnahme an der klinischen Studie vorzeitig zu beenden, ohne vorher Ihr Einverständnis einzuholen. Die Gründe hierfür können sein:

Sie können den Erfordernissen der klinischen Studie nicht entsprechen;

Ihr Prüfarzt hat den Eindruck, dass eine weitere Teilnahme an der klinischen Studie nicht in Ihrem Interesse ist;

der Auftraggeber trifft die Entscheidung, die gesamte klinische Studie abubrechen, oder lediglich Ihre Teilnahme vorzeitig zu beenden.

Sofern Sie sich dazu entschließen, vorzeitig aus der klinischen Studie auszuschneiden, oder Ihre Teilnahme aus einem der oben genannten Gründe vorzeitig beendet wird, ist es für Ihre eigene Sicherheit wichtig, dass Sie sich einer normalen Kontrolluntersuchung unterziehen. Diese besteht meistens aus einer körperlichen Untersuchung sowie aus Laboruntersuchungen.

## **10. In welcher Weise werden die im Rahmen dieser klinischen Studie gesammelten Daten verwendet?**

### **Datenschutz**

Bei den Daten, die über Sie im Rahmen dieser klinischen Studie erhoben und verarbeitet werden, ist grundsätzlich zu unterscheiden zwischen

- 1) jenen personenbezogenen Daten, anhand derer Sie direkt identifizierbar sind (z.B. Name, Geburtsdatum, Adresse, Bildaufnahmen...),
- 2) pseudonymisierten (verschlüsselten) personenbezogenen Daten, bei denen alle Informationen, die direkte Rückschlüsse auf Ihre Identität zulassen, durch einen Code (z. B. eine Zahl) ersetzt bzw. (z.B. im Fall von Bildaufnahmen) unkenntlich gemacht werden. Dies bewirkt, dass die Daten ohne Hinzuziehung zusätzlicher Informationen und ohne unverhältnismäßig großen Aufwand nicht mehr Ihrer Person zugeordnet werden können und
- 3) anonymisierten Daten, bei denen eine Rückführung auf Ihre Person nicht mehr möglich ist.

Der Code wird von den verschlüsselten Datensätzen streng getrennt und nur an Ihrem Prüfzentrum aufbewahrt.

Zugang zu Ihren nicht verschlüsselten Daten haben der Prüfarzt und andere Mitarbeiter des Prüfzentrums, die an der klinischen Studie oder Ihrer medizinischen Versorgung mitwirken. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff geschützt. Zusätzlich können autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Sponsors sowie Beauftragte von In- und/oder ausländischen Gesundheitsbehörden und jeweils zuständige Ethikkommissionen in die nicht verschlüsselten Daten Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der klinischen Studie notwendig bzw. vorgeschrieben ist. Diese Personen unterliegen einer strengen Geheimhaltungspflicht.

Eine Weitergabe der Daten erfolgt nur in verschlüsselter Form. Auch für etwaige Publikationen werden nur die verschlüsselten Daten verwendet. Sie können Ihre Einwilligung zur Erhebung Ihrer Daten jederzeit widerrufen. Nach Ihrem Widerruf werden keine weiteren Daten mehr über Sie erhoben. Die bis zum Widerruf erhobenen Daten können allerdings weiter im Rahmen dieser klinischen Studie verwendet werden.

Aufgrund der gesetzlichen Vorgaben haben Sie außerdem, sofern dies nicht die Durchführung der klinischen Studie beeinträchtigt, das Recht auf Einsicht in die von Ihnen erhobenen Daten und die Möglichkeit der Berichtigung, falls Sie Fehler feststellen.

Sie haben auch das Recht, bei der österreichischen Datenschutzbehörde eine Beschwerde über den Umgang mit Ihren Daten einzubringen ([www.dsb.gv.at](http://www.dsb.gv.at)).

Sämtliche Personen, die Zugang zu Ihren verschlüsselten und nicht verschlüsselten Daten erhalten, unterliegen im Umgang mit den Daten dem österreichischen Datenschutzgesetz in seiner gültigen Fassung sowie der Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO).

Auch die Dauer der Speicherung Ihrer Daten ist durch Rechtsvorschriften geregelt.

Falls Sie Fragen zum Umgang mit Ihren Daten in dieser klinischen Studie haben, wenden Sie sich zunächst an Ihren Prüfarzt. Dieser kann Ihr Anliegen ggf. an die Personen, die beim Sponsor oder am Prüfzentrum für den Datenschutz verantwortlich sind, weiterleiten.

Der Datenschutzbeauftragte/r der Medizinischen Universität Graz ist unter [datenschutz@medunigraz.at](mailto:datenschutz@medunigraz.at) und der Datenschutzbeauftragte/r der KAGES (Steiermärkische Krankenanstalten- gesellschaft m.b.H.) unter [datenschutz@kages.at](mailto:datenschutz@kages.at) erreichbar.

## **11. Entstehen für die Teilnehmer Kosten? Gibt es einen Kostenersatz oder eine Vergütung?**

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten. Sie erhalten für die Studienteilnahme keine Vergütung.

## **12. Möglichkeit zur Diskussion weiterer Fragen**

Für weitere Fragen im Zusammenhang mit dieser klinischen Studie stehen Ihnen Ihr Prüfarzt und seine Mitarbeiter gern zur Verfügung. Auch Fragen, die Ihre Rechte als Patient und Teilnehmer an dieser klinischen Studie betreffen, werden Ihnen gerne beantwortet. Sobald allgemeine Ergebnisse dieser klinischen Studie vorliegen, können Sie ebenfalls darüber informiert werden, falls Sie dieses wünschen.

Name der Kontaktperson: **Dr. Eva Kalcher**, Prüffärztin und Studienverantwortliche

erreichbar unter:

Chefsekretariat der Univ. Klinik für Orthopädie und Traumatologie: +43 316 385 14807.  
Mo-Fr, 08.00 bis 15.00 Uhr

Bettenstation der Univ. Klinik für Orthopädie und Traumatologie („OTST1“),  
Auenbruggerplatz 5, A-8010 Graz, Tel.: +43 316 385 82156. täglich, 0-24 h

### 13. Einwilligungserklärung

Name des Patienten in Druckbuchstaben: .....

Geb.Datum: ..... Code:.....

Ich erkläre mich bereit, an der klinischen Studie: Prognostischer Nutzen von <sup>18</sup>F-FDG PET/CT bei akutem spinalem Trauma. teilzunehmen.

Ich bin von Herrn/Frau ..... ausführlich und verständlich über die klinische Studie, mögliche Belastungen und Risiken, sowie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Studie, sich für mich daraus ergebenden Anforderungen aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text dieser Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung, die insgesamt 7 Seiten umfasst gelesen. Aufgetretene Fragen wurden mir vom Studienarzt verständlich und genügend beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden. Ich habe zurzeit keine weiteren Fragen mehr.

Ich werde den ärztlichen Anordnungen, die für die Durchführung der klinischen Studie erforderlich sind, Folge leisten, behalte mir jedoch das Recht vor, meine freiwillige Mitwirkung jederzeit zu beenden, ohne dass mir daraus Nachteile für meine weitere medizinische Betreuung entstehen.

Ich stimme ausdrücklich zu, dass meine im Rahmen dieser klinischen Studie erhobenen Daten wie im Abschnitt „Datenschutz“ dieses Dokuments beschrieben verwendet werden.

Eine Kopie dieser Patienteninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt beim Studienarzt.

.....  
(Datum und Unterschrift des Patienten)

.....  
(Datum, Name und Unterschrift des verantwortlichen Prüfarztes)

***(Der Patient erhält eine unterschriebene Kopie der Patienteninformation und Einwilligungserklärung, das Original verbleibt im Studienordner des Prüfarztes.)***