

Abschlussbericht zum Forschungsförderungspreis der DWG 2016

1. Antragssteller

Dr. med Anna Zdunczyk
Klinik für Neurochirurgie
Charité Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1, 10117 Berlin
anna.zdunczyk@charite.de

2. Projektname

Die kortikospinale Reservekapazität: Kompensatorische Reorganisation der kortikalen motorischen Repräsentation sowie der kortikospinalen Erregbarkeit als neues pathophysiologisches Konzept bei cervikaler Myelopathie (CReMe Studie)

3. Projekt Code

DWG 89830535

4. Datum des Zuwendungsbescheides

19.12.2016

5. Einleitung

Schädigungen des zervikalen Rückenmarks führen zu neurophysiologischen Veränderungen auf spinaler sowie zerebraler Ebene. Diese Veränderungen unterscheiden sich je nach Schädigungsausmaß sowie der zeitlichen Dynamik der Schädigung. Die dezidierte Analyse der neurophysiologischen Vorgänge bei Rückenmarksschädigung kann einerseits zu einem besseren Verständnis der pathophysiologischen Vorgänge führen und andererseits helfen, die Therapieoptionen anhand der individuellen neurophysiologischen Messwerte zu objektivieren.

In einer Pilotstudie mit 18 Patienten sowie 8 Probanden konnte unsere Arbeitsgruppe bei Patienten mit cervikaler Myelopathie eine funktionelle Reorganisation auf spinaler wie auch kortikaler Ebene nachweisen. In Analogie zu den vorangegangenen Ergebnissen bei Patienten mit traumatischer oder aber entzündlicher Rückenmarksschädigung konnte in unseren Ergebnissen anhand eines kleinen Patientenkollektivs bereits eine Assoziation einer vermehrten Rekrutierung von supplementär motorischen Arealen sowie erniedrigter kortikospinaler Hemmung mit einem günstigeren klinischen Verlauf gezeigt werden. Bei

bildmorphologisch ähnlich fortgeschrittenen Krankheitsbildern wies die nTMS Analyse bei Patienten mit klinisch nur geringer Symptomatik eine ausgeprägte funktionelle Reorganisation nach, und zeigte andererseits bei Patienten mit schweren neurologischen Ausfällen, dass diese Kompensationsmechanismen erschöpft waren.

Anhand dieser neuen fundamentalen Erkenntnisse wurde das Konzept der ‚Kortikospinalen Reservekapazität‘ erstellt. Als Reaktion auf eine fortschreitende Rückenmarksschädigung entsteht auf kortikaler sowie kortikospinaler Ebene ein spezifisches Muster an funktioneller Reorganisation. Diese Kompensationsmechanismen korrelieren sehr gut mit dem klinischen Verlauf des Patienten und lassen sich anhand eines Drei Stufen Modells erklären: Im beginnenden Stadium der ‚Kompensation‘ besteht trotz bereits bildmorphologische hochgradiger Rückenmarkskompression mit Myelopathiezeichen eine nur milde Symptomatik, die motorische Funktion bleibt aufgrund einer erhöhten Rekrutierung von supplementär motorischen Neuronenpopulationen sowie erniedrigter kortikospinaler Inhibition erhalten. Im weiteren Krankheitsverlauf erschöpft sich jedoch diese funktionelle Reserve (Stadium der reduzierten Reservekapazität) der Patient entwickelt eine progrediente neurologische Symptomatik. Das Stadium der erschöpften Reservekapazität ist geprägt von einem raschen klinischen Symptomprogress mit fortschreitenden neurologischen Ausfallserscheinungen. Analog zeigt sich hier ein reduziertes motorisches Areal ohne Aktivierung sekundär motorischer Areale, hohe kortikospinale Inhibition sowie erniedrigte Erregbarkeit.

Diese Erkenntnisse erlauben uns grundlegende Rückschlüsse auf das ‚funktionelle‘ Erkrankungsstadium, das Risiko zur Ausbildung einer progredienten neurologischen Symptomatik sowie das Potenzial zur Rehabilitation. Somit ergibt sich im klinischen Kontext eine individuelle Risiko- und Prognoseabschätzung welche wertvolle Erkenntnisse für die Indikationsstellung und Patientenberatung liefert.

Diese Befunde sollen nun an einem größeren Patientenkollektiv multizentrisch überprüft werden. Es soll untersucht werden in welcher Art und Weise Patienten in den verschiedenen Stadien auf eine operative Dekompression reagieren und wie sich dies auf die weitere Prognose auswirkt

6. Zielsetzung

Hypothese und Modell

Die besondere Originalität der Studie begründet sich darin, dass unser Projekt eine neuartige Untersuchungsmethode nutzen möchte, um die Indikationsstellung für eine operative Therapie zu verbessern und Patienten identifizieren, welche von einer Operation an der Halswirbelsäule deutlich profitieren.

Haupthypothese: Die navigierte TMS ermöglicht eine detaillierte Analyse der kompensatorischen Reorganisation des kortikospinalen Systems bei cervikaler Myelopathie

Sekundäre Fragestellungen:

Wie häufig kommt es zu klinisch relevanter Reorganisation bei Patienten mit cervikaler Spinalkanalstenose mit /ohne Myelopathie?

Sind diese Veränderungen nach einer Operation reversibel?

Welchen prognostischen Aussagewert haben diese Veränderungen?

Neben der klinisch relevanten Primärhypothese adressiert die Studie mit den weiteren Fragestellungen zudem Bereiche der Grundlagenforschung und stellt somit ein originär translationales Projekt dar.

Primärer Zielparameter ist damit die Erhebung von nTMS- spezifischen Parametern bezüglich kortikaler Repräsentationsfläche (Motor area) sowie kortikaler Exzitabilität (MEP Latenz, Resting motor threshold, Recruitment curve, Cortical silent period) zur genaueren Charakterisierung von Ausmaß und Schwere der Myelonschädigung. Zur Objektivierung eines motorischen Defizits werden über die klinischen Scores (JOA) hinausgehend ein ‚Fingertapping‘ Test, der Nine-hole-peg Test sowie die Messung der Kraft per Hand-Dynamometer zur objektiven Bestimmung der Kraft sowie der Fein- und Zielmotorik durchgeführt

Weiterhin sollen klinische Parameter wie Paresegrad (nach Janda) und der für Patienten mit cervikaler Myelopathie erstellte JOA Score erhoben werden. Diese Parameter werden sowohl präoperativ wie auch in einer 9- Monatsverlaufskontrolle untersucht.

Mittels multipler Regression und Signifikanztestungen wird im Rahmen der statistischen Analyse untersucht werden, inwiefern Korrelationen zwischen neurophysiologischen Messwerten und dem postoperativen Outcome bestehen, um diese als Prädiktoren zu etablieren.

7. Methodik

Die Studienpopulation setzt sich aus 40 gesunden Probanden (>18 J.) als Kontrollgruppe sowie 120 Patienten zusammen. In die Patientengruppe werden symptomatische Patienten mit einer hochgradigen cervikalen Spinalkanalstenose (uni/multisegmental, mit/ohne Myelopathiezeichen) eingeschlossen. Ausschlusskriterien für beide Gruppen sind

neurologische Erkrankungen, vorangegangene Wirbelsäulenoperationen, Vorhandensein eines Schrittmachers, Schwangerschaft.

Studienzentren:

Klinik für Neurochirurgie, Charité Berlin

Klinik für Neurochirurgie, Technische Universität München

Klinik für Neurochirurgie, Universität Köln

Klinik für Neurochirurgie, Inselspital Bern

Klinische Untersuchungsparameter:

JOA Score, Motorstatus (Kraftgrade nach Janda 0-5), Finger Tapping Test, Nine-hole-peg Test, Hand-Dynamometer

Bildgebende Diagnostik:

MRT Halswirbelsäule, MRT Kopf Navigationssequenz (für nTMS Datensatz)

Konventionelle Elektrophysiologie: Evozierte Potenziale (MEP/SSEP)

Navigierte TMS

- Resting motor threshold (kortikale Reizschwelle)
- Recruitment curve (Reiz-Antwort Kurve, spinale Reizleitung/muskuläre Rekrutierung)
- Cortical silent period (kortikospinale Disinhibition/ Erregbarkeit)
- Motor area M1/ M2 (Größe des motorischen Areals, Rekrutierung supplementär motorischer Areale M2)

Sowohl Probanden wie auch Patientengruppe werden nach dem gleichen Untersuchungsprotokoll untersucht. Die Probanden erhalten zwei Untersuchungen: eine baseline Untersuchung sowie eine Verlaufskontrolle nach 9 Monaten. Diese dient dem Vergleich einer natürlichen Fluktuation der Messwerte mit tatsächlicher funktioneller Reorganisation.

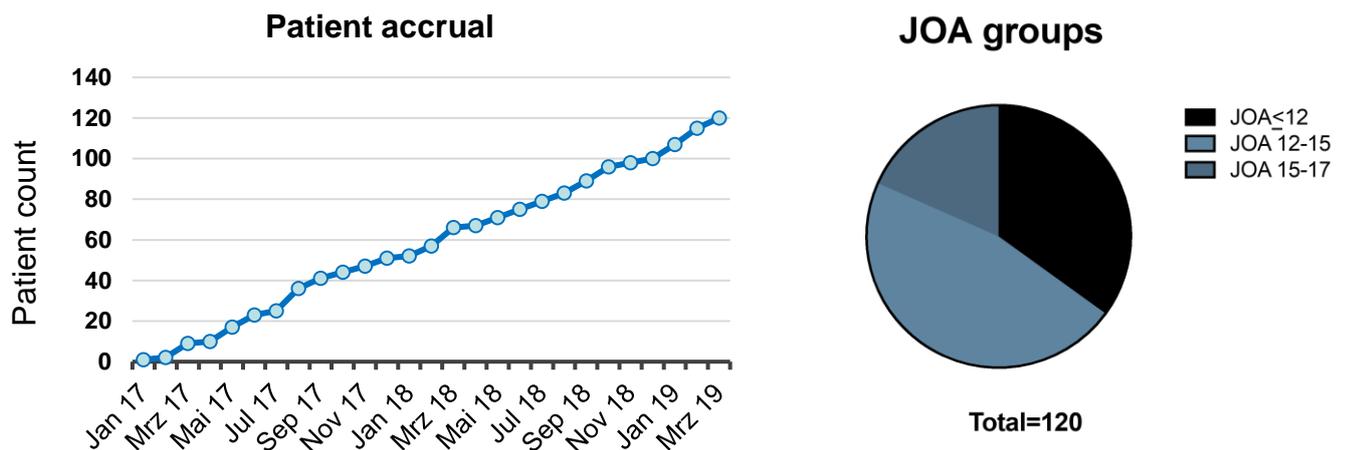
Die Patientengruppe erhält eine präoperative Untersuchung sowie eine 9-Monatsverlaufskontrolle. Außer den bildgebenden Verfahren sollen jeweils alle oben genannten Parameter zu jedem Messzeitpunkt erneut erhoben werden.

8. Ergebnisse

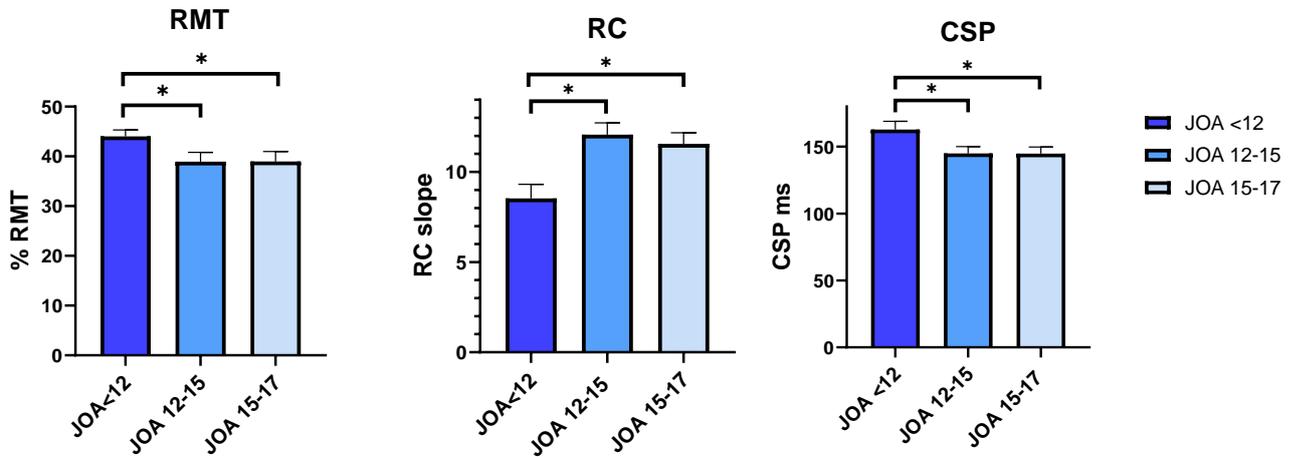
Die Patientenrekrutierung konnte im März 2019 (nach 26 Monaten) abgeschlossen werden. Es konnten 120 Patienten aus den Studienzentren Charité Berlin (93%), TU München (6%) wie auch Köln (1%) eingeschlossen werden. Hiervon wurden 4 Patienten (3%) konservativ behandelt. Die jeweiligen Krankheitsschweregrade teilen sich wie folgt auf: JOA <12 (28%), JOA 12-15 (46%), und JOA 15-17 (18%). Der Altersdurchschnitt liegt bei 66,6 Jahren mit 47 Patientinnen und 73 Patienten.

Insgesamt konnten bei 97 Patienten eine Verlaufskontrolle erfolgen. Eine 9-Monats Verlaufskontrolle konnte bereits bei 81 Patienten durchgeführt werden. Hiervon erhielten 54 Patienten eine klinische Verlaufskontrolle sowie TMS Untersuchung, bei 43 Patienten konnte aufgrund der Pandemiesituation oder anderer Gründe (schwere Immobilität, langer Anreiseweg etc.) lediglich ein telefonisches Interview zum klinischen Zustand erfolgen.

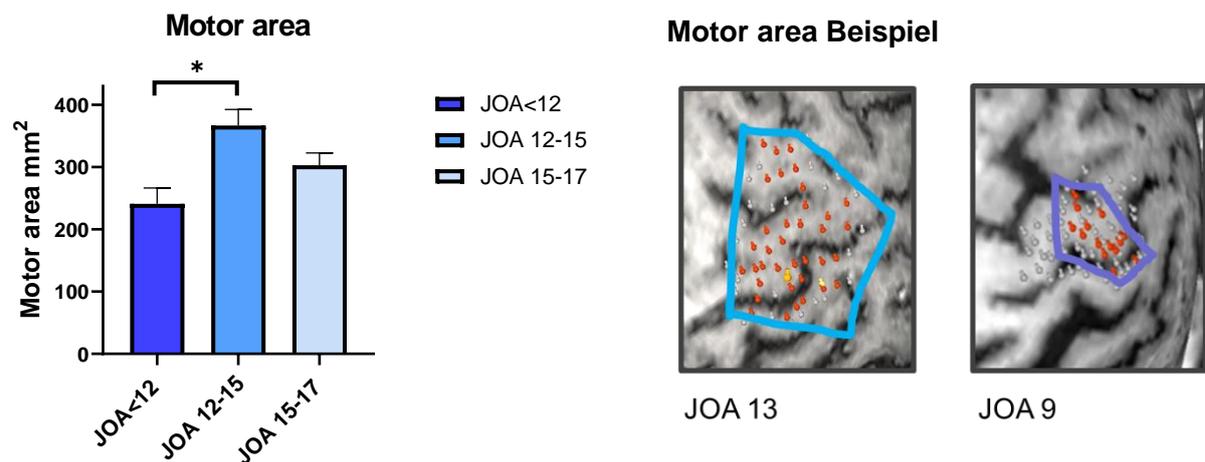
Weiterhin wurden die geplanten 40 gesunden Probanden eingeschlossen, mit einem Altersdurchschnitt von 42,3 Jahren.



NTMS Parameter



N=120



N=120

Bei Patienten mit milden Symptomen konnten wir eine kompensatorisch erhöhte Aktivierung der Motor Area beobachten ($p < .05$; JOA 12-15: $308,5 + 213,3$ vs. JOA <12: $225,7 + 159,5$). Die operative Dekompression führte zu einer Erholung der Kortikospinalen Erregbarkeit im Sinne einer Zunahme der RC $p < .05$; RC präop $9,21 + 5,0$ vs. follow up $11,72 + 5,4$ $p < .05$) wie auch einer klinischen Erholung (JOA präop $14,0 + 1,1$ vs. JOA Verlaufskontrolle $14,5 + 1,5$). Im Gegensatz hierzu wiesen Patienten mit schweren Symptomen (JOA <12) eine verringerte Erregbarkeit kortikospinaler Axone auf, welche sich in einem erhöhtem RMT widerspiegelte ($p < .05$; JOA <12: $43,8 + 11,4$ vs. JOA >15: $39,2 + 8,4$) und einer verringerten RC Kurve ($p < .05$; JOA <12: $8,4 + 4,8$ vs. JOA 15-17: $11,1 + 5,2$). Die reduzierte Motor Area ($p < .05$, siehe oben) stellte zudem eine weitere funktionelle Einschränkung auf kortikaler Ebene dar. In dieser

Gruppe konnte keine Verbesserung der RC nach operativer Dekompression nachgewiesen werden (RC präop 8,4+ 4,8 vs. RC Verlaufskontrolle 10,0 + 4.3) welches sich auch in einer fehlenden klinischen Erholung widerspiegelte (JOA präop 10+1,3 vs. JOA Verlaufskontrolle 11,4+2,7).

9. Diskussion

Zusammenfassend konnten wir in dieser multizentrischen prospektiven Studie das Konzept der funktionalen Reorganisation bei Patienten mit cervikaler Myelopathie bestätigen. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die individuelle Art und Weise der Kompensation ein sensibler Marker darstellt, um das Krankheitsstadium wie auch die funktionale Reserve zu objektivieren und das Risiko einer unmittelbaren neurologischen Verschlechterung abzuschätzen. Mit diesem innovativen Ansatz zur Beurteilung von Patienten mit cervikaler Myelopathie können möglicherweise aktuelle Diagnostikkonzepte und zukünftige Behandlungsmethoden beeinflusst werden.

10. Geplante Publikationen

1. The corticospinal reserve: Functional reorganization in degenerative cervical myelopathy – a multicenter study
2. The corticospinal reserve: Surgical decompression restores cortical motor excitability and function in cases of mildly symptomatic degenerative cervical myelopathy
3. A new diagnostic tool to evaluate the disease state in degenerative cervical myelopathy: The corticospinal reserve
4. Pre- and postsurgical functional adaptations within the somatosensory cortex in degenerative cervical myelopathy

Mittelverwendungsnachweis:**Einnahmen:**

| | |
|------------------|---------------|
| Kassenbestand | 30.000,- Euro |
| Einnahmen gesamt | 0,- Euro |

Ausgaben:**Gesamt:**

| | |
|-----------------------------------------------------|-----------------|
| Probandenversicherung | 2.142,00,- EUR |
| Probandenentlohnung, Fahrtkosten, | 1.689,99,- EUR |
| Verbrauchsmittel (MRT, TMS, Laborutensilien) | 19.535,13,- EUR |
| Reisekosten, Kongressgebühren, Sponsoringtreffen | 5.022,82,- EUR |
| Ausgaben gesamt: | 28.710,68,- EUR |

| | |
|-------------------------------------|-----------------------|
| Ausgaben gesamt: | 28.710,68- EUR |
| Einnahmen gesamt | 0,- EUR |
| Kassenbestand zum 24.01.2023 | 1.289,32,- EUR |



Dr. med. Anna Zdunczyk

Projektleitung

Steffi Kurz

Sachbearbeiterin

Drittmittelverwaltung