



Deutsche Wirbelsäulenstiftung
Dr. med. Klaus Schnake
Vorsitzender Deutsche Wirbelsäulenstiftung
Malteser Waldkrankenhaus St. Marien
Rathsberger Str. 57
91054 Erlangen

NEUROZENTRUM
Breisacher Str. 64
79106 Freiburg
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. J. Beck

Projektleiter: Dr. M. Hohenhaus
Prof. Dr. J.-H. Klingler
Prof. Dr. U. Hubbe
Dr. K. Wolf

E-mail: marc.hohenhaus@uniklinik-freiburg.de
Telefon: 0761-270-50010

**Abschlussbericht zur Forschungsförderung
durch die Deutsche Wirbelsäulen-Stiftung**

1. Antragssteller

Dr. M. Hohenhaus, Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Freiburg

2. Projektname

Das *Microstructural Diffusion-based Imaging (MIDI)* verbessert die Darstellung der zervikalen Myelopathie (MIDICAM-Studie)

3. Projekt-Code der Verwaltung des Förderbetrag-Empfängers

Drittmittelnummer 1027083401 Hohenhaus M Deutsche Wirbelsäulenstiftung

4. Datum des Zuwendungsbescheides

08.12.2017

5. Einleitung

Die Diagnose der degenerativen zervikalen Myelopathie ist bei einem relevanten Teil der Patienten schwierig aufgrund der eingeschränkten Korrelation von klinischer Symptomatik, Elektrophysiologie und Bildgebung. Dies gilt insbesondere für frühe Krankheitsstadien mit milden Symptomen oder bei teils symptomatisch überlappenden

Komorbiditäten. Die Detektion konventioneller Myelopathie-Zeichen in der MRT-Diagnostik, als T1-Hypointensitäten und T2-Hyperintensitäten, zeigt eine eingeschränkte Sensitivität von allenfalls 60%, wobei auch dort die Korrelation zur Symptomatik nicht immer zuverlässig ist. Die Detektion erfolgt in der klinischen Routine subjektiv durch die Radiologie. Die Indikation zur operativen Behandlung soll gestellt werden, bevor irreversible neurologische Schäden auftreten. Um die Behandlung dahingehend zu verbessern, ist eine zuverlässigere Bildgebung erforderlich.

Das *Microdiffusion-based imaging (MIDI)* ist ein innovatives MRT-Verfahren zur Darstellung von Gewebeveränderungen innerhalb eines Voxels auf der Grundlage diffusionsgewichteter Sequenzen (DWI). Durch die Aufteilung des untersuchten Bereiches in mehrere mesoskopische Kompartimente, ist in Aussicht gestellt, dass pathologische Veränderungen durch diese erhöhte Gewebeauflösung und -charakterisierung vermutlich besser dargestellt werden können.

6. Zielsetzung

Ziel unserer Arbeit ist es, mithilfe der MIDI die zervikale Myelopathie und assoziierte pathologische Veränderungen des Rückenmarks objektiv und mit einer höheren diagnostischen Güte als die konventionelle MRT darzustellen und damit die Korrelation zu den funktionellen Beeinträchtigungen zu verbessern.

7. Methodik

Prospektive Beobachtungsstudie unter Einschluss von 130 Patienten mit einer relevanten degenerativen zervikalen Spinalkanalstenose sowie 20 gesunden Probanden als Kontrollgruppe. Alle Patienten erhielten eine MRT mit MIDI und eine klinische und elektrophysiologische Untersuchung bei Einschluss. Klinische Nachuntersuchungen erfolgen nach 3, 6 und 12 Monaten unabhängig von der Art der Behandlung (operativ versus konservativ). Nach 12 Monaten erfolgte zusätzlich eine MRT-Kontrolle und Elektrophysiologie zur Verlaufskontrolle. Die Probanden der Kontrollgruppe erhielten ausschließlich die Untersuchung bei Einschluss in die Studie mit MRT-Untersuchung ohne weitere Folgeuntersuchungen.

Als primärer Endpunkt wurde die Sensitivität des MIDI zur Erkennung einer funktionellen Myelopathie definiert. Ein sekundärer Endpunkt ist die Korrelation mit konventionellen MRT-Myelopathiezeichen.

8. Ergebnisse

Am 12.12.2022 wurde der letzte Patient in die Studie eingeschlossen, entsprechend läuft die Nachbeobachtung noch bis zum Dezember 2023 bei einjährigem *Follow-up*.

Im Rahmen der Auswertung der erhobenen klinischen, elektrophysiologischen als auch bildmorphologischen Patienten- und Probandendaten sind nun mittlerweile mehrere Arbeitsbereiche entstanden.

Im ersten Schritt wurde das Studienprotokoll 2019 in einem internationalen peer-reviewed Journal veröffentlicht (*Hohenhaus et al. Is microdiffusion imaging able to improve the detection of cervical myelopathy? Study protocol of a prospective observational trial (MIDICAM-Trial). BMJ Open 2019;9:e029153. doi: 10.1136/bmjopen-2019-029153*).

In einem weiteren Schritt haben wir uns im Rahmen der Auswertung der Bilddaten mit der Graduierung der zervikalen Spinalkanalstenose beschäftigt. Da die bildgebende Beurteilung der zervikalen Spinalkanalstenose im klinischen Alltag zumeist auf subjektiven, oberflächlichen Kategorien basiert, haben wir für eine optimierte Diagnostik eine vollautomatische Quantifizierung der Spinalkanaleinengung über eine Segmentierung von Rückenmark und Liquor basierend auf dem aufgenommenen 3D-MRT-Datensatz entwickelt. Dazu wurde eigens ein *deep convolutional neuronal network* trainiert. Den Algorithmus und die dazugehörigen Ergebnisse haben wir auf dem Deutschen Wirbelsäulenkongress 2022 in Berlin als *special ePoster* vorgestellt und haben uns über den hierfür vergebenen 1. Posterpreis sehr gefreut (*Hohenhaus et al. Quantification of cervical spinal stenosis by an automated 3D MRI segmentation algorithm. European Spine Journal volume 31, pages 3163–3249 (2022), <https://doi.org/10.1007/s00586-022-07413-6>*). Die Ergebnisse sind aktuell *under review* in einem internationalen peer-reviewed Journal und sollten entsprechend noch in 2023 als *open access* Manuskript verfügbar werden.

Simultan dazu haben wir uns auch der optimierten Detektion des T2-Myelopathiezeichens gewidmet, welches ebenso in der klinischen Routine subjektiv durch die Radiologie beschrieben wird, mit entsprechend relevanter Inkongruenz zwischen unterschiedlichen Ratern und fehlender Möglichkeit zur Quantifizierung. Dazu haben wir die intramedulläre T2-Signalintensität (T2-SI) vollautomatisiert als T2-Signalintensitätskurve über das gesamte zervikale Rückenmark erfasst und die erhaltenen Kurven zwischen Patienten mit subjektiv vorhandenem Myelopathiesignal und alters-gematchten gesunden Probanden verglichen. Dabei konnten wir signifikante Unterschiede mit erhöhter Signalvariabilität, reflektiert durch eine erhöhte Standardabweichung und Spannweite der T2-SI im Rückenmark, zwischen beiden Gruppen detektieren und in einen alltagstauglichen Diagnosealgorithmus überführen.

Zusätzlich haben wir einen neuen interindividuell anwendbaren Parameter, den T2 myelopathy index (T2-MI), mit ebenso suffizienter diagnostischer Güte zur Unterscheidung zwischen betroffenen Patienten und gesunden Probanden eingeführt. Auch diese Ergebnisse haben wir auf dem Deutschen Wirbelsäulenkongress 2022 in Berlin als Vortrag präsentiert (*Hohenhaus et al. Detection of T2 hyperintensities through an automated spinal cord signal intensity analysis in patients with degenerative cervical myelopathy. European Spine Journal volume 31, pages 3163–3249 (2022), <https://doi.org/10.1007/s00586-022-07413-6>*). Dieses automatisierte, innovative Verfahren hat das Potenzial, die radiologische Myelopathie objektiver und standardisierter zu diagnostizieren und damit sowohl die Behandlung zu optimieren als auch ihre Anwendung im Rahmen von Studienuntersuchungen zu etablieren. Die *open access* Veröffentlichung in einem weiteren internationalen peer-reviewed Journal befindet sich ebenso im Reviewprozess und ist für 2023 zu erwarten.

Im Hinblick auf die neuen Diffusionssequenzen, das *Microdiffusion-based imaging* (MIDI), erfolgt momentan noch die Etablierung des Auswerteprozederes aufgrund der insgesamt etwas störanfälligeren Diffusionsbildgebung. Hier ist vor allem die Auswertung der betroffenen Areale nach erfolgter operativer Behandlung im Rahmen der oftmals einliegenden Intervertebralcages mit entsprechendem Metallartefakt erschwert. Erste Ergebnisse dazu wurde jedoch bereits auf dem DWG-Onlinekongress 2020 sowie dem Meeting der Cervical Spine Research Society in Paris 2021 präsentiert (*Hohenhaus et al. Characterization of cervical myelopathy – First results of a prospective observational trial. European Spine Journal volume 29, pages 2853–2939 (2020), <https://doi.org/10.1007/s00586-020-06630-1>*). Bei symptomatischer zervikaler Myelopathie ergab sich dabei eine spezifische Volumenverschiebung vom intra- und extra-axonalen Raum in das freie-Wasser-Kompartiment auf Ebene der Stenose mit simultaner Abnahme der axialen intra- und extra-axonalen Diffusivität. Dies reflektiert am ehesten eine deutlich gestörte mesoskopische Architektur. Auch bei asymptomatischer Stenose konnten Diffusivitätsveränderungen auf Höhe der Einengung, jedoch ohne Volumenverschiebung ins freie-Wasser-Kompartiment beobachtet werden. Durch die erweiterte Auflösung innerhalb eines Voxels werden entsprechend spezifische Signalintensitätscluster für verschiedene Schweregrade und Dauer der zervikalen Myelopathie assoziiert zu den intramedullären Veränderungen erwartet. Die Auswertung der zu diesen spezifischen Mustern assoziierten Prognose, mit und ohne operativer Therapie, steht momentan noch aus.

9. Diskussion

Im Rahmen dieses durch die Deutsche Wirbelsäulenstiftung unterstützten Projektes konnten wir erste Fortschritte in der Präzisierung der Diagnosestellung der zervikalen Myelopathie erzielen. Im ersten Schritt haben wir die radiologische Diagnosestellung der Myelopathie durch eine vollautomatisierte Quantifizierung der Spinalkanalstenose und auch des intramedullären T2-Signals objektiviert. Sowohl die Etablierung präziserer radiologischer Klassifizierungen der Spinalkanalstenose als auch die Bestimmung pathologischer Grenzwerte der T2-Signalintensität zur Diagnosestellung und letzten Endes die Korrelation mit der klinischen Symptomatik und den elektrophysiologischen Befunden sind nun Gegenstand weiterer Arbeiten. Auch die erworbenen Erkenntnisse über den Spontanverlauf von über 1 Jahr konservativ behandelten Patienten ist durchaus relevant für alltägliche Therapieempfehlungen. Die Wertigkeit der neu entwickelten Mikrodiffusionssequenzen ist aktuell noch in Auswertung und wird ebenso wie die bereits beschriebenen Ergebnisse zeitnah publiziert und im Rahmen der entsprechenden Fachkongresse diskutiert werden.

Langfristig arbeiten wir an einer multimodalen MRT-Abklärung für die zervikale Myelopathie. Dazu gehören die herkömmlichen T1- und T2-gewichteten Sequenzen, sowie vor allem Diffusionsbildgebungen wie *Microdiffusion-based Imaging (MIDI)* und *Diffusion Tensor Imaging (DTI)*, Phase-Kontrast Sequenzen und auch möglicherweise die MR-Spektroskopie. Die Integration der verschiedenen Modalitäten soll entsprechend ihrer jeweilige Stärken die Therapieentscheidungen und assoziierten Ergebnisse betroffener Patienten optimieren.

10. Angaben wo und wann die Ergebnisse publiziert werden

Die Angaben zu den bisherig veröffentlichten sowie *under review* befindlichen Publikationen wurde in den obigen Fließtext integriert. Die folgenden Arbeiten werden simultan in internationalen *peer-reviewed Journals* publiziert.

Freiburg, 14.04.2023

Universitätsklinikum Freiburg
Klinik für Neurochirurgie
Neurozentrum
Breisacher Str. 64
79106 Freiburg
Dr. Marc Hohenhaus

Universitätsspital Zürich
Klinik für Neurologie
Neurozentrum
Breitenschtr. 84
8091 Zürich