

Aus dem Institut für Hirnforschung der Universität Tübingen

Abteilung Hirnforschung

Abteilungsleiter: Professor Dr. R. Meyermann

Sektion für Immunpathologie des Nervensystems

Leiter: Professor Dr. Dr. H. Schlüsener

**Pharmakologische Intervention nach akuter
Rückenmarkverletzung beim Menschen**

**Inaugural-Dissertation
der Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Ralph Jäger
aus
Reutlingen**

2005

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. H. Schlüsener

2. Berichterstatter: Professor Dr. H.-P. Kaps

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	5
2	Ziele.....	5
2.1	Systematische Darstellung klinischer Studien zu pharmakologischen Interventionen in der akuten Phase	5
2.2	Identifikation valider klinischer Messmethoden.....	6
2.3	Identifikation ergänzender Messmethoden.....	6
2.4	Identifikation und Extraktion von Vergleichsdaten über die intrinsische neurologische Funktionserholung.....	6
2.5	Entwicklung der Studienanzahl und -größen	6
3	Material und Methodik	7
3.1	Klinische Studien nach Rückenmarkverletzung.....	7
3.1.1	Suchstrategie	7
3.1.2	Studienauswahl.....	7
3.1.3	Komplementäre Berichte.....	9
3.1.4	Datenextraktion der intrinsischen neurologischen Funktionserholung.....	9
3.2	Identifikation valider Messmethoden	9
3.3	Entwicklung der Studienanzahl und -größe	10
3.3.1	Randomisierte und kontrollierte Interventionsstudien nach Rückenmarkverletzung.....	10
4	Pathophysiologie	11
4.1	Kortikosteroide.....	12
4.2	21-Aminosteroide	12

4.3	Opioid-Rezeptor-Antagonisten	13
4.4	Thyrotropin-Releasing Hormone.....	13
4.5	Ganglioside.....	13
5	Ergebnisse.....	14
5.1	Anzahl und Größe klinischer, randomisierter Studien.....	14
5.2	Übersicht der randomisierten kontrollierten Interventionsstudien	15
5.3	Messmethoden	18
5.3.1	Klinische Messmethoden / Grundsätzliche Problemstellung der Vergleichbarkeit.....	18
5.4	Klinische Studien	18
5.4.1	Methylprednisolon (MP)	18
5.4.2	NASCIS I.....	18
5.4.3	NASCIS II.....	18
5.4.4	NASCIS III.....	18
5.4.5	Bordeaux-Studie.....	18
5.4.6	Ganglioside	18
5.4.7	TRH.....	18
5.5	Metaanalyse der klinischen Studien	18
5.6	Identifizierung der intrinsischen neurologischen Funktionserholung... 18	
6	Diskussion.....	18
6.1	Klinische Messung der neurologischen Funktionserholung.....	18
6.2	Klinische Studien zur pharmakologischen Intervention in der akuten Phase der Rückenmarkverletzung.....	18
6.3	Evidenz-Basierte Medizin	18
7	Zusammenfassung	18

8	Abbildungen und Tabellen	18
8.1	Abbildungen.....	18
8.2	Tabellen.....	18
9	Anhang	18
9.1	Phasen der klinischen Studien	18
9.2	Empfehlungen von ASIA.....	18
9.2.1	Definitionen	18
9.2.2	Klinische Syndrome.....	18
9.2.3	Die Klinische Untersuchung nach ASIA ⁽⁹⁾	18
9.2.4	Beeinträchtigungsskala AIS ⁽⁹⁾	18
9.3	Functional independence measure (FIM) ⁽⁴⁰⁾	18
9.4	Spezialisierte Internetseiten.....	18
	Literaturverzeichnis.....	18
	Danksagung	18
	Lebenslauf.....	18

Abkürzungsverzeichnis

ASIA	American Spinal Cord Injury Association
AIS	ASIA Impairment Scale
FIM	Functional Independence Measurement
GM-1	Monosialotetrahexosylgangliosid, Sygen [®]
IMSOP	International Medical Society of Paraplegia
MP	Methylprednisolon
SCI	Spinal cord injury
TM	Tirilazad Mesylat
TRH	Thyreotropin-Releasing Hormone

1 Einleitung

Im Gegensatz zu den meisten Organverletzungen führen Traumata des zentralen Nervensystems zu irreversiblen Konsequenzen. Die Rückenmarkverletzung stellt eine abgrenzbare Entität des Neurotraumas dar. Jedes Jahr werden in den USA etwa 10.000 neue Fälle gemeldet und Schätzungen gehen von ungefähr 183.000 bis 230.000 rückenmarkverletzten lebenden Patienten aus⁽⁸⁵⁾. Das durchschnittliche Verletzungsalter beträgt 31,7 Jahre, das Inzidenzmaximum liegt zwischen dem 15. und 25. Lebensjahr und das Verhältnis Männer zu Frauen beträgt vier zu eins⁽⁵¹⁾. Die durchschnittlichen Versorgungskosten zu Lebenszeiten für eine Person betragen zwischen US\$ 500.000 und US\$ 2 Millionen, welche vom Ausmaß, der Verletzungshöhe, sowie dem Verletzungsalter abhängig sind. Die Kosten der akuten Versorgung für Personen mit Rückenmarkverletzungen betragen in den USA jährlich US\$7 Milliarden⁽³⁰⁾.

Tierexperimentelle Studienergebnisse der Pathophysiologie ermutigten Wissenschaftler die These zu formulieren, dass eine pharmakologische Intervention, direkt nach der Verletzung, den Heilungs- und Regenerationsprozess beim Menschen positiv beeinflussen. Im Gegensatz zu klinischen Pilotstudien der Phase I/II (S. 18), welche weitere Hinweise auf einen therapeutisch positiven Effekt lieferten, werden Studienresultate der Phase II und III bis heute kontrovers diskutiert. Die Signifikanz dieser Ergebnisse ist objektiv durch Mängel im Design, den eingesetzten statistischen Methoden und der Veröffentlichungsart relevanter großer Studien nicht hinreichend beurteilbar^(12,27,34,35,41,50,57,59,80).

2 Ziele

2.1 Systematische Darstellung klinischer Studien zu pharmakologischen Interventionen in der akuten Phase

Ziel dieser Arbeit ist ein transparenter und detaillierter Überblick der Charakteristika, Methoden und Ergebnisse international durchgeführter

randomisierter klinischer Studien zu pharmakologischen Interventionen nach akuter Querschnittverletzung des Rückenmarks.

2.2 Identifikation valider klinischer Messmethoden

Die etablierten klinischen Messmethoden zur Beurteilung des Schadensausmaßes und der neurologischen Funktionen sollen in einer Übersicht dargestellt und verglichen werden.

2.3 Identifikation ergänzender Messmethoden

Um das Schadensausmaß und eine eventuelle Regeneration nach Rückenmarkverletzung objektiv und präzise bewerten zu können, soll nach ergänzenden, klinisch einsetzbaren, Messmethoden recherchiert werden.

2.4 Identifikation und Extraktion von Vergleichsdaten über die intrinsische neurologische Funktionserholung

Um die Wirkung von pharmakologischen Interventionen in Zukunft auch retrospektiv vergleichen zu können, soll die intrinsische neurologische Funktionserholung nach Rückenmarkverletzung identifiziert und in einer standardisierten und etablierten Skala dargestellt werden. Als Ansatz soll eine Datenextraktion aus Placebo-Kontrollierten Interventionsstudien mit Hilfe einer Metaanalyse dienen.

2.5 Entwicklung der Studienanzahl und -größen

Weiterhin soll die publizierte Studienanzahl und -größen im Bereich der Rückenmarkverletzung als Überblick der letzten Jahre dargestellt werden.

3 Material und Methodik

3.1 Klinische Studien nach Rückenmarkverletzung

3.1.1 Suchstrategie

Um eine möglichst vollständige Veröffentlichungsliste der klinischen Studien nach Rückenmarkverletzung zu erarbeiten, wurde ein Suchstrategie entworfen, welche auf der international anerkannten und standardisierten Methode der Literaturrecherche⁽²⁶⁾ des Cochrane-Zentrums^(3,52,77) aufbaut.

Suchstrategie

- Durchsicht des "Collaborative Review Group specialised register" (CRG) der Cochrane Injuries Group⁽⁷⁾
- Durchsicht der Literaturangaben vorhandener Fachliteratur, Publikationen im Besonderen von Übersichtsartikeln
- Persönliche Kommunikation zur Identifizierung von unveröffentlichtem Material
- Abfrage elektronischer Datenbanken: Cochrane Controlled Trial Register⁽³⁾, Medline anhand der Domäne PubMed⁽⁶⁶⁾, Current Controlled Trials⁽⁴⁾, Centerwatch⁽¹⁾, Clinical Trials⁽²⁾, Scirus⁽⁵⁾
- Manuelle Durchsicht von Fachzeitschriften

Für die Abfrage der elektronischen Datenbanken wurden die Schlüsselwörter „spinal“, „cord“ und „injury“ oder „trauma“ oder „lesion“ gewählt. Sofern eine Einschränkungsmöglichkeit der Suchanfrage angeboten wurde, wurden „klinische Studien“ (clinical trial) und „human“ gewählt. Die Recherche wurde im Dezember 2001 durchgeführt und beinhaltet alle eingeschlossenen Berichte bis zu diesem Zeitpunkt.

3.1.2 Studienauswahl

Über 2400 Referenzen konnten erfasst werden. Für die Auswahl relevanter Arbeiten wurden folgende Kriterien angewandt.

Einschlusskriterien

- Patienten mit Rückenmarkverletzung durch stumpfes Trauma
- pharmakologische Intervention(en) in der akuten Phase (innerhalb 72 Stunden)
- veröffentlichte oder zumindest für uns zugängliche Ergebnisse
- prospektive, randomisierte und abgeschlossene Studie

Nichtenglischsprachige Arbeiten wurden unter der Annahme entfernt, dass die signifikanten und validen Studien in internationalen englischsprachigen Fachzeitschriften publiziert oder ins Englische übersetzt wurden.

Es wurden Studien ausgeschlossen, welche penetrierende Rückenmarkverletzungen, verursacht durch ballistische oder scharfe Waffen, untersuchten.

Diese Studienergebnisse werden durch folgende Faktoren verzerrt:

- erhöhtes Risiko von schwerer Sepsis nach Schusswunden, beeinflusst durch exogene Faktoren oder durch die untersuchte Substanz^(72,86)
- die unterschiedliche Prognose der signifikanten Erholung von Patienten mit Verletzungen, welche durch Schuss, Stich oder Kraftfahrzeug⁽⁸⁶⁾ verursacht wurden
- das erhöhte Risiko eines Ungleichgewichts zwischen vollständiger- und unvollständiger Verletzung^(63,90), möglicherweise verursacht durch exogene Faktoren (zum Beispiel Kriminalitätsrate der Region)
- erhöhte Patientenzahl mit asymmetrischen motorischen Funktionen, als Indiz eines Brown-Sequard-Syndroms⁽⁹⁰⁾
- die Klassifikationsschwierigkeiten in vollständige oder unvollständige Verletzung nach Gewalteinwirkung⁽⁶³⁾

3.1.3 Komplementäre Berichte

Übersichtsarbeiten, Metaanalysen, Kommentare, Editoriale und Briefe, welche in Bezug zu den identifizierten Studien stehen, wurden für die Durchsicht der Literaturangaben und komplementären Informationen in Volltext bezogen.

3.1.4 Datenextraktion der intrinsischen neurologischen Funktionserholung

Die Placebo-Kontrollgruppen der aus Abschnitt 3.1.2 (S. 7) ausgewählten Studien wurden für die Datenextraktion zur Ermittlung der intrinsischen funktionalen Erholung erfasst und analysiert.

3.2 Identifikation valider Messmethoden

Die Recherche zur Identifikation valider Messmethoden erfolgte auf Basis der, durch die in 3.1.1 (S. 7) dargestellten Methodik, erhaltenen Studien. Die aufgeführten Methoden zur Messung und Beurteilung der Intervention(en), als auch weitere eventuell ausgeschlossenen Methoden, wurden festgehalten.

Relevante Literaturangaben aus Studienveröffentlichungen, persönlicher Kommunikation und Fachliteratur wurden ermittelt.

Folgende Schlüsselbegriffe wurden für die Recherche der klinischen Messmethoden erarbeitet: ASIA, FIM, Frankel, Benzel, functional, measurement, measure, outcome, clinical, scale.

Diese wurden jeweils mit einem logischen „und“ mit den folgenden Schlüsselwörtern verknüpft:

- Spinal cord injury
- Spinal cord trauma
- Spinal cord lesion
- Neurologic or neurological
- Central nervous system
- Brain injury
- Brain trauma

Die hierdurch erstellten Suchanfragen wurden dem Dienst PubMed übermittelt und die erhaltenen Referenzen auf beschriebene Messmethoden untersucht.

3.3 Entwicklung der Studienanzahl und -größe

3.3.1 Randomisierte und kontrollierte Interventionsstudien nach Rückenmarkverletzung

Für die Übersichtsdarstellung der Entwicklung von Studienzahl und -größe der Intervention(en) nach Rückenmarkverletzung wurde die spezialisierte Datenbank "Cochrane Controlled Trial Register" abgefragt. Diese enthält Angaben zu den bisher durchgeführten kontrollierten klinischen Studien in verschiedenen Forschungsbereichen. Die Mitglieder, der auf Verletzungen spezialisierten Gruppe „Cochrane Injuries Group“⁽⁷⁾, ermittelt auch die für uns relevanten Studien zu Untersuchungen nach Rückenmarkverletzung. Anhand der Domäne PubMed⁽⁶⁶⁾ erhält der Benutzer Zugriff sowohl auf die Medline-Datenbank, als auch durch spezielle Schlüsselbegriffe auf den Katalog "Cochrane Controlled Trial Register".

Diese Suchstrategie führten wir im Dezember 2001 mit den Schlüsselwörtern „spinal“, „cord“ und „injury“ durch. Wir schränkten die Suche auf randomisierte und kontrollierte Studien am Menschen und auf den Zeitraum 1980 bis Dezember 2001 ein. Wir stellen fest, dass vor diesem Zeitpunkt keine vergleichbare kontrollierte Studie publiziert wurde, welche unser Ergebnis signifikant beeinflussen würde.

Das Risiko einer Verfälschung der Ergebnisse durch die Tatsache, dass wir ein einschränkendes spezialisiertes Register abfragen, sind wir auf Grundlage folgender Annahmen eingegangen:

- Die Methodik zur Studienidentifikation ist international etabliert und anerkannt⁽²⁶⁾
- Das Cochrane Controlled Trial Register wird durch die kollaborative Arbeit der auf einzelne Fachbereiche spezialisierten Gruppen erstellt, gewartet und regelmäßig erweitert

Studien, welche zusätzlich Patienten ohne Rückenmarkverletzung einschlossen, wurden hier zwar aufgeführt, aber klar gekennzeichnet.

4 Pathophysiologie

Innerhalb der letzten Jahre konnten Wissenschaftler große Fortschritte im Verständnis über die Pathogenese der Schadensentwicklung nach akuter Rückenmarkverletzung verzeichnen. Dabei zeigte sich, dass zusätzlich zu der primären physikalischen Verletzung sekundäre Prozesse stattfinden, welche die neuronale Schädigung über das initiale Maß ausweiten^(8,29,60,73,81,84). Innerhalb von Minuten bis Stunden nach der initialen Verletzung entstehen metabolische Verschiebungen, begleitet von Blutungen, vorwiegend innerhalb der grauen Substanz, dem Anstieg von exzitatorischen Aminosäuren, der Anreicherung von endogenen Opioiden, sowie der Produktion von freien Radikalen (Lipidperoxidation) und Entzündungsmediatoren. Überdies trägt eine posttraumatische Ischämie im Läsionsbereich wesentlich zum sich ausbreitenden Sekundärschaden durch Beeinträchtigung der Rheologie bei⁽⁸⁾.

Ätiologie der posttraumatischen Ischämie

1. physikalische Verletzung der versorgenden Gefäße
2. so genanntes „Microclustering“, verursacht durch eine erhöhte Anzahl von Leukozyten mit unspezifischen Aktivierungskaskaden
3. Vasospasmen

Überwiegendes Ziel der pharmakologischen Therapie nach Rückenmarkverletzung ist derzeit die Minimierung der sekundären Schadensprozesse. Im Folgenden werden diese neuroprotektiven Effekte, welche den klinisch untersuchten Substanzen zugeschrieben werden, zusammengefasst dargestellt.

4.1 Kortikosteroide

Glukokortikoide erhielten sehr viel Beachtung, nachdem experimentelle Studien mögliche neuroprotektive Effekte, unter anderem Wiederherstellung der Blut-Hirn-Schranke, Verbesserung des Rückenmarkblutflusses, Membranstabilisation, Hemmung der reaktiven hypophysären Endorphinausschüttung, Veränderung der Elektrolytkonzentration und Abmilderung der Entzündungsreaktion, aufzeigten⁽⁵⁴⁾. Obwohl die genauen Wirkmechanismen dieser Substanzen nach Rückenmarkverletzung nicht im Detail bekannt sind, vermutet man, dass die neuroprotektiven positiven Effekte überwiegend auf den antioxidativen Eigenschaften beruhen. **Methylprednisolon (MP)** wird in den meisten Studien bevorzugt, weil diese Substanz die Zellmembranen besser und vollständiger durchdringen kann und höhere antioxidative Potenz als andere Kortikosteroide, wie Dexamethason und Hydrocortison besitzt^(8,17,19,23,73).

4.2 21-Aminosteroide

Der experimentell ermittelte neuroprotektive Effekt von Methylprednisolon konnte nur mit sehr hohen Dosen erreicht werden. Der Blutspiegel musste um den Faktor 1000 höher sein, als benötigt wird, um den Glukokortikoid-Rezeptor zu besetzen und zu aktivieren. Eine Schlussfolgerung daraus ist, dass die Wirkung von Methylprednisolon nicht mit der Aktivierung des Rezeptors in Beziehung steht^(8,11,53,92). Diesem Zusammenhang wurde Rechnung getragen, indem eine Gruppe von Methylprednisolon-Analoga, **Tirilazad Mesylat (TM) U-74006F**, entwickelt wurde. TM besitzt keine 11-beta-hydroxyl-Funktion, die für die Aktivierung des Glukokortikoid-Rezeptors nötig ist⁽⁵⁶⁾. Systemische Nebenwirkung sollen dadurch gemildert und der antioxidative Effekt verstärkt werden^(53,56). In der Studie NASCIS III konnte sich diese Substanz gegenüber Methylprednisolon nicht durchsetzen (S. 18).

4.3 Opioid-Rezeptor-Antagonisten

Erhöhte endogene Opioidspiegel nach Rückenmarkverletzung können eine systemische Hypotension und einen verminderten Blutfluss im Rückenmark hervorrufen⁽³⁷⁾. **Naloxon**, ein unspezifischer Opioid-Rezeptor-Antagonist, zeigte in einigen experimentellen Studien einen positiven therapeutischen Effekt, möglicherweise hervorgerufen durch⁽⁶⁸⁾:

- Stimulation der lokalen Durchblutung
- Veränderungen der Magnesiumkonzentration
- Konzentrationsänderungen magnesiumabhängiger Enzyme, wie die Na⁺- und K⁺-ATPase

4.4 Thyrotropin-Releasing Hormone

Das **Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH)** zeigt außer den vielfältigen physiologischen Wirkungen, auch einen partiellen Opioid-Antagonismus⁽⁷⁰⁾. Therapeutisch sinnvolle, den Sekundärschaden reduzierende, Wirkungen sollen durch Verbesserung der Rückenmarkdurchblutung, Wiederherstellung des Ionengleichgewichts und Verminderung des Abbaus von Lipiden erreicht werden⁽³⁶⁾. Eine Wechselwirkung mit Neurotransmittern, vorwiegend der Katecholamine, Serotonin und Acetylcholin, konnte in experimentellen Studien festgestellt werden⁽⁵⁸⁾.

4.5 Ganglioside

Ganglioside sind komplexe saure Glykolipide, welche in hohen Konzentrationen in den Zellen des zentralen Nervensystems vorkommen. Sie sind ein Hauptbestandteil der Zellmembran, zum größten Teil im äußeren Blatt der Doppellipidschicht^(42,43,48-50). Das Gangliosid **GM-1** (Monosialotetrahexosylgangliosid, Sygen[®]) konnte in experimentellen Tierstudien, nach Verletzung des zentralen Nervensystems, die Nervenregeneration stimulieren und einen Schutz vor sowohl anterograder als auch retrograder Degeneration aufweisen^(42,43,48-50).

Weiterhin konnte eine Potenzierung der durch „nerve-growth-factor“ (NGF) geförderten Wiederaussprossung von Axonen entdeckt werden⁽³⁸⁾. GM-1 schützte, zusammen mit anderen trophischen Faktoren, wie FGF, IGF's, NGF, BDNF und NT3, neuronale Zellen vor dem schädigenden Einfluss von exzitatorischen Aminosäuren^(38,73). Die Verhinderung der neuronalen Apoptose könnte durch eine Interaktion von NGF mit seinem Tyrosinkinase-Rezeptor TrkA, hervorgerufen werden⁽³⁸⁾.

5 Ergebnisse

5.1 Anzahl und Größe klinischer, randomisierter Studien

Abbildung 1 stellt grafisch die ermittelten klinischen, randomisierten Studien zwischen 1980 und Dezember 2001, nach Jahren aufgeschlüsselt, dar.

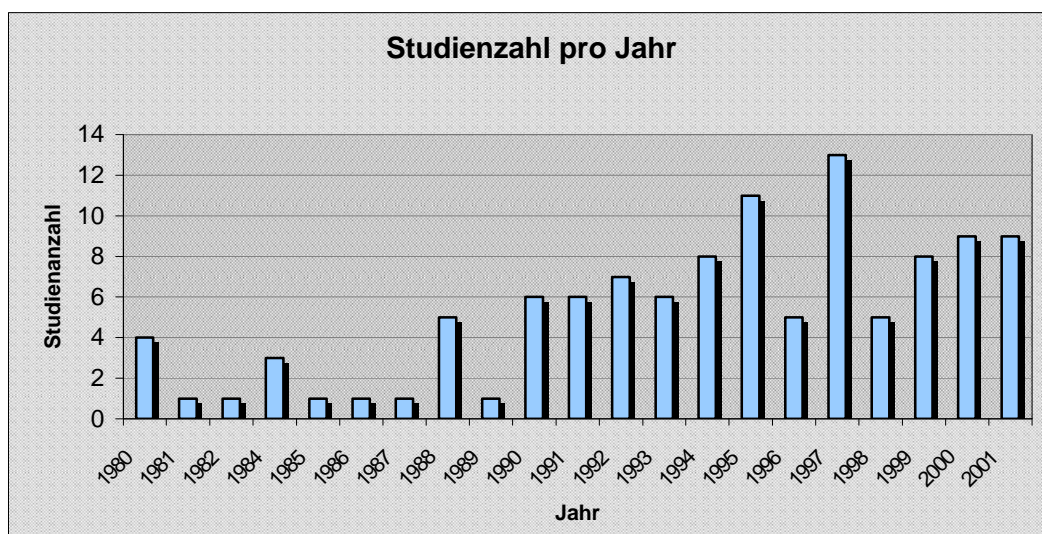


Abbildung 1 – Entwicklung der ermittelten klinischen, randomisierten Studien zwischen 1980 und 2001

Über einen Zeitraum von 11 Jahren konnten zwischen 1991 und Dezember 2001 87 Studien ermittelt werden, im Gegensatz dazu zwischen 1980 und 1990 nur 24.

Abbildung 2 stellt die kumulativen Patientenzahlen der Studien pro Jahr dar.

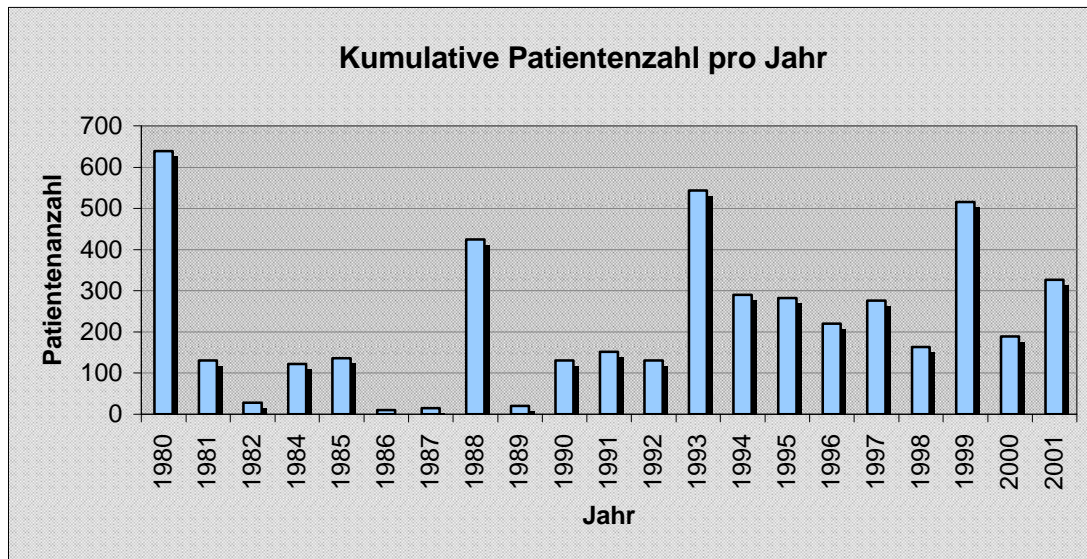


Abbildung 2 –Kumulative Patientenzahl pro Jahr der ermittelten klinischen, randomisierten Studien

5.2 Übersicht der randomisierten kontrollierten Interventionsstudien

Die Suchanfrage mittels PubMed ergab 202 potentielle Referenzen. 19 bezogen sich auf eine andere Indikation als die der Rückenmarkverletzung, 32 Studien analysierten keine Behandlungsmethoden, 19 waren redundante Referenzen auf die gleichen Studien, eine Arbeit beschrieb eine Fall-Studie mit einem Patienten und 14 Veröffentlichungen enthielten Übersichtsarbeiten oder publizierten keine Ergebnisse von Studien. 117 randomisierte und kontrollierte Studien konnten ermittelt werden, welche 7271 Patienten einschlossen. Ergänzende Recherchemethoden lieferten keine weiteren Studien. Eine Publikation ist in Deutsch geschrieben, 2 französische Arbeiten wurden von den gleichen Autoren zu einem späteren Zeitpunkt in Englisch publiziert.

Tabelle 1 teilt die Studien in einzelne Forschungsbereiche ein und stellt die Studien- und Patientenzahl dar. Letztere wurde von allen Veröffentlichungen angegeben, mit durchschnittlich 62 Patienten pro Studie.

Abbildung 3 stellt die Studien- und Patientenzahl der jeweiligen Forschungsbereiche prozentual dar. Der Bereich „pharmakologische Intervention in der akuten Phase“ zeichnet sich durch Studien mit den größten Patientenkollektiven aus.

Kategorie		Studien- zahl	Patienten- zahl*
Therapie der erektilen Dysfunktion		5	261
	Sildenafil (3 doppelt verblindet)	3	224
	Andere	2	37
Ableitende Harnwege		26	1727
	Pharmakologische Therapie der Reflexblase (3 doppelt verblindet)	4	215
	Katheterversorgung (1 von 1 möglichen doppelt verblindet)	7	238
	Andere urologische Interventionen (1 Studie mit 515 Patienten)	3	594
	Pharmakologische Prophylaxe von Urogenitalinfektionen (2 doppelt verblindet, 1 Studie mit 129 Patienten)	6	315
	Pharmakologische Behandlung von Urogenitalinfektionen (1 doppelt verblindet, 1 einfach verblindet)	4	150
	Steinprophylaxe (1 doppelt verblindet mit 210 Patienten)	2	215
Informationsmanagement		1	111
Knochenversorgung		4	81
	Osteoporose	3	48
	Heterotopische Ossifikation (eine doppelt verblindet)	1	33
Rollstuhlversorgung		5	176
Pharmakologische Prophylaxe der Thrombembolie (1 doppelt verblindet)		5	386
Physikalische Prophylaxe der Thrombembolie (1 Kombinationsstudie)		2	43
Neuromuskuläre Stimulation		4	91
Pharmakologische Intervention in der akuten Phase		8	2334
	Steroide (3 doppelt verblindet, alle einschließlich Methylprednisolon)	5	1580

Kategorie		Studien- zahl	Patienten- zahl*
	Thyreotropin-stimulierendes Hormon (1 doppelt verblindet)	1	20
	GM-1 (2 doppelt verblindet)	2	834
Pharmakologische Intervention in der chronischen Phase		7	115
	4-Aminopyridin (5 doppelt verblindet)	6	106
	GM-1	1	9
Pharmakologische Behandlung von Schmerzen		5	73 (6 nicht SCI)
	Intrathekal (1 doppelt verblindet)	2	22
	Andere Applikationsformen (2 doppelt verblindet)	3	51 (6 nicht SCI)
Physikalische Therapie		9	156
Pharmakologische Therapie der Spastik		14	489
	Intrathekal Baclofen (2 doppelt verblindet)	5	208 (40 nicht SCI)
	Andere (7 doppelt verblindet)	9	281
Versorgung von dekubitalen Ulcera (1 doppelt verblindet)		4	90
Chirurgische Maßnahmen (1 doppelte Verblindung durch zusätzliche pharmakologische Intervention)		2	108
Gastrointestinaltrakt (2 doppelt verblindet)		6	300
Andere Intervention (5 doppelt verblindet)		10	630
Gesamt		117	7271

Tabelle 1 - Überblick der Studienanzahl und deren kummulative Patientenzahl einzelner Bereiche

* (Anzahl der nicht rückenmarkverletzten Patienten in Klammern)

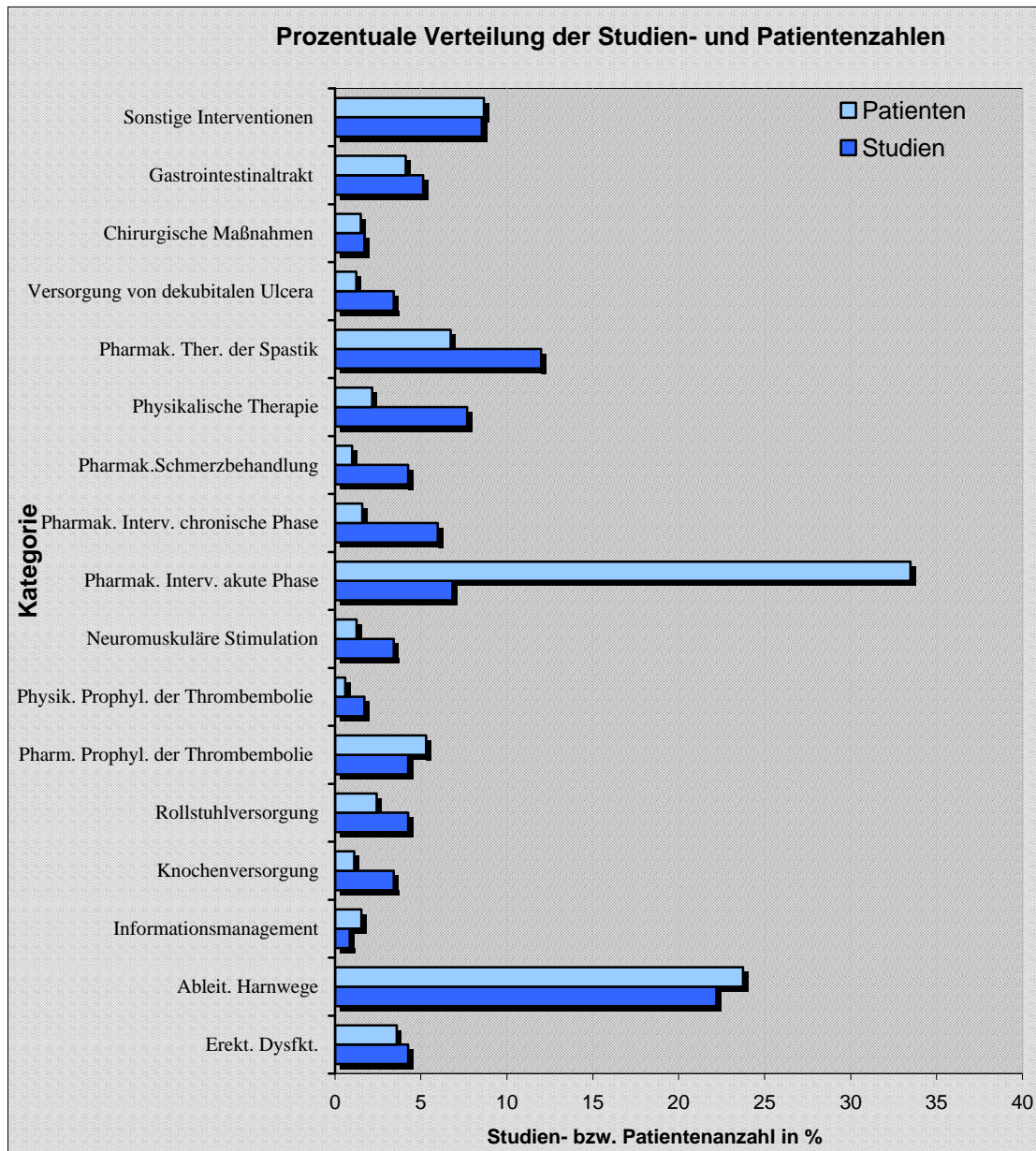


Abbildung 3 - Prozentuale Verteilung der Studien- und Patientenzahlen von 117 Studien mit 7271 Patienten

5.3 Messmethoden

Abbildung 4 stellt die Entwicklung der Klassifikationen und Messmethoden zur Beurteilung der neurologischen Beeinträchtigung in einem Flussdiagramm dar.

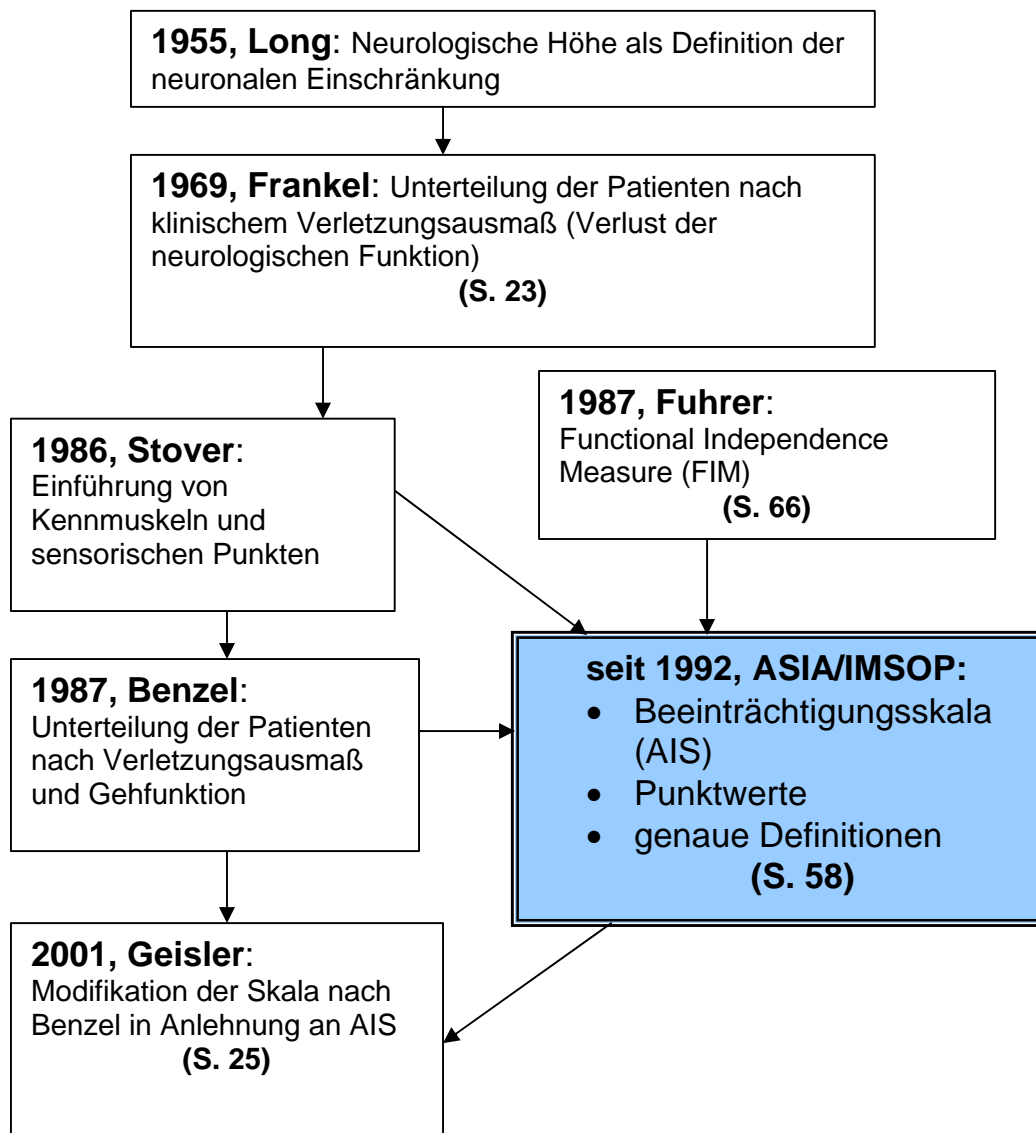


Abbildung 4 - Entwicklung der Klassifikationen und Messmethoden

5.3.1 Klinische Messmethoden / Grundsätzliche Problemstellung der Vergleichbarkeit

5.3.1.1 Methodik nach ASIA/IMSOP

1992 veröffentlichte die American Spinal Cord Injury Association (ASIA)⁽⁶⁾ eine erste standardisierte Möglichkeit zur Erfassung des klinischen Ausmaßes nach

Rückenmarkverletzung⁽³²⁾ (siehe „Die klinische Untersuchung nach ASIA“, S. 18). Diese wurde durch die Organisation International Medical Society of Paraplegia (IMSOP) später als Standard anerkannt und 1994⁽³³⁾ und 1997⁽⁶⁴⁾ revidiert. Änderungen betreffen hauptsächlich unklare Definitionen und Mehrdeutigkeiten. Als Grundlage dienen die im Anhang auf Seite 18 aufgeführten Begriffsdefinitionen.

Subgruppeneinteilung

Da das Ausmaß der Verletzung möglichen Therapieerfolgen zugeordnet werden könnten, wird in den meisten Studien eine Subgruppeneinteilung der Patienten anhand der Beeinträchtigungsskala nach ASIA (AIS, S. 18) bevorzugt. Dies trägt dazu bei, dass (a) mögliche, nur für bestimmte Patientenpopulationen therapeutische, Effekte der eingesetzten Substanzen erkennbar und (b) durch eine homogenere Verteilung der Messwerte (z.B. anhand der Punkteskalen nach ASIA) die Schärfe und Signifikanz der Ergebnisse verbessert werden.

Ungleichgewicht der Patientenzahl

Jedoch erschwert ein extremes Ungleichgewicht der Patientenverteilung in den gebildeten Gruppen (A-D) die Vergleichbarkeit^(44,63,83). Zusätzliche Einteilungskriterien anhand der Läsionshöhen zervikal und thorakal können diese Heterogenität nicht ausgleichen⁽⁴⁴⁾. In der multizentrischen Studie, welche das Medikament GM-1 untersuchte⁽⁴⁶⁾, wurden 57,4% der Patienten in die AIS Gruppe A randomisiert und 68,9% als zervikal eingestuft⁽⁴⁵⁾. Dies wirft das Problem auf, dass jede Therapie, welche *nicht* für Patienten der AIS Gruppe A, zervikal, hilfreich ist, in der Gesamtbewertung einer Studie als nicht effektiv gewertet wird (falsch negativ). Dies muss jedoch nicht für leicht verletzte Patienten gelten, die noch eine Restfunktion nach Rückenmarkverletzung (AIS B-D) zurückbehalten haben.

Umgekehrt ist die Wahrscheinlichkeit hoch, eine Therapie fälschlicherweise als therapeutisch sinnvoll für alle Patienten der Gruppen A-D zu bewerten, wenn

die Substanzeffektivität in der Patientengruppe AIS A gezeigt werden kann (falsch positiv)⁽⁴⁵⁾.

Heterogenität innerhalb der Subgruppen

Die neurologische Funktionserholung stellt sich auch innerhalb der Subgruppen heterogen⁽⁴⁴⁾ dar. Eine mögliche Fehlerquelle dieser Einteilung könnte der Zeitpunkt der Erstuntersuchung (baseline examination) sein. Diese wird entweder direkt in der Notaufnahme (innerhalb weniger Stunden nach Verletzung) oder noch innerhalb von 72 Stunden nach Verletzung durchgeführt⁽⁴⁴⁾. Stauffer warnt jedoch davor, diese Untersuchung während des „spinalen Schocks“ durchzuführen, der „spinale Schock“ sei nicht allein durch das Fehlen aller Reflexe charakterisierbar⁽⁸²⁾. Zusätzliche (kurzfristig reversible) motorische und sensorische Lähmungserscheinungen könnten somit das Studienergebnis verzerren. Burns und Ditunno empfehlen die Untersuchung für langfristige Prognosen auf genau 72 Stunden festzulegen⁽²⁵⁾, da individuelle unterschiedliche Erstuntersuchungszeitpunkte zu einer Unschärfe der Studienergebnisse führen kann, welche retrospektiv nicht mehr korrigierbar sein könnte.

Punktwerte

Überdies ist die Verwendung der Punktwerte zur Ermittlung der sensorischen und motorischen Restfunktion problematisch, da diese als ordinale, nicht-lineare Skalen lineare Punktwerte vergeben⁽⁴⁵⁾. Eine Muskelgruppe, welche einen Kraftgrad von 4 aufweist (Aktive Bewegung, volles Bewegungsausmaß gegen mittleren Widerstand), muss nicht unbedingt eine doppelte so hohe Funktion aufweisen, wie eine Muskelgruppe mit einem Grad von 2 (Aktive Bewegung, volles Bewegungsausmaß ohne Gravitation, siehe „Die klinische Untersuchung nach ASIA“, Seite 18). Diese, vermeintlich linearen, Punktwerte verleiten zu einer statistischen Auswertung anhand von linearen Methoden^(19,20,71).

Individuelle funktionelle Besserung

Eine Verschärfung dieser Problematik ergibt sich durch die Summation der einzelnen Punktwerte, wie dies von der Organisation ASIA vorgeschlagen wird. Eine Differenz der Gesamtpunktzahlen zwischen Aufnahme und einem Jahr wird in den meisten Studien als Grundlage für die Ergebnisse herangezogen (primäres Zielkriterium).

Beispielhaft können Patienten eine Besserung von 4 motorischen Punkten auf der Gesamtskala durch verschiedene Arten erreichen:

- 4 Muskelgruppen gewinnen 1 Punkt
- 1 Muskelgruppe gewinnt 4 Punkte

Gleichwertig sind beide Arten der funktionellen Besserung für den Patienten nicht, werden aber als solche interpretiert. Für den Patienten sind lediglich diejenigen Muskeln funktional sinnvoll einsetzbar, welche drei oder mehr Punkte aufweisen können. Somit stehen eine eventuelle Zunahme der Gesamtpunktzahl zwischen Einlieferung und Entlassung des Patienten in keinem linearen Zusammenhang mit dessen individueller neurologischen Funktionserholung⁽³¹⁾.

Statistische Auswertungen

Die oben beschriebenen Probleme zeigen, dass bei der Beurteilung von nicht-linearen klinischen Ergebnissen, welche mit linearen statistischen Modellen erarbeitet wurden, Vorsicht angebracht ist, da falsche Rückschlüsse gezogen werden können^(45,63,87).

5.3.1.2 Functional independence measure (FIM)

Die Untersuchung nach dem Standard FIM⁽⁴⁰⁾ (S. 18) kann nicht als objektiv und vergleichbar bewertet werden. Die Angabe „akzeptable Zeit“ für die Durchführung der Untersuchung wird nicht genau definiert und kann somit von verschiedenen Untersuchern unterschiedlich eingeschätzt werden. Das Ausmaß und die Durchführung einzelner Aktivitäten muss nicht allein von der neuronalen Funktionalität abhängig sein, sondern kann auch durch das Alter, anderen

Erkrankungen, zum Beispiel an den Gelenken, oder dem Körpergewicht beeinflusst werden.

Die Bereiche Kommunikation und soziales Verständnis werden in der endgültigen Bewertung stark gewichtet, durch eine Regeneration des Rückenmarks jedoch nicht direkt beeinflusst.

5.3.1.3 Frankel

Die ältere Klassifikation von 1969 nach Frankel⁽³⁹⁾ teilt die Beeinträchtigungen in ähnliche Kategorien wie die Skala AIS ein. Sie unterscheidet sich von der Gesamtuntersuchung nach ASIA durch das Fehlen einer numerischen Punkteskala und in den Kategorien der vollständigen und unvollständigen Verletzung. Die Klassifikation AIS benutzt die Definition der „sakralen Ausparung“ (Verlust des Analreflexes) für eine vollständige Verletzung, welche von Waters et al vorgeschlagen wurde⁽⁸⁹⁾. Waters konnte feststellen, dass Patienten, deren sensorische Funktion in den untersten sakralen Segmenten ausgefallen sind, eine der vollständigen Verletzung ähnliche neurologische Funktionserholung aufzeigten^(63,89). Im Gegensatz werden nach der Skala von Frankel eine Verletzung als unvollständig eingestuft, falls sensorische oder motorische Funktionen mehr als drei Segmente unterhalb der neurologischen Höhe der Läsion teilweise erhalten sind.

Durch die genauere Abgrenzung der vollständigen Verletzung nach AIS wird eine größere Homogenität der funktionellen Messergebnisse der Patienten innerhalb der einzelnen Grade erreicht, welche die Grundlage für die Bildung der wichtigen Subpopulation in klinischen Studien bildet.

Tabelle 2 vergleicht in einer Übersicht die beiden Klassifikationen.

Grad	Frankel	AIS
A	Vollständig – Alle motorischen und sensorischen Funktionen fehlen unterhalb der teilweise erhaltenen Zone.	Vollständig. Es sind keine sensorischen und motorischen Funktionen in den sakralen Segmenten S4-S5 erhalten.
B	Unvollständig , nur die Empfindung vorhanden – Erhaltung irgendeiner demonstrier- und wiederholbaren Empfindung, ohne Phantomempfindung (müssen mehr als 4 Abschnitte unterhalb der Verletzung liegen). Willkürliche motorische Funktionen fehlen.	Unvollständig. Es sind sensorische aber keine motorischen Funktionen unterhalb der neurologischen Höhe erhalten, S4-S5 eingeschlossen.
C	Unvollständig , Erhaltung der willkürlichen motorischen Funktion, die minimal ist und keine sinnvollen Aufgaben bewältigen kann. Minimal wird definiert als erhaltene willkürliche motorische Funktion unterhalb der Höhe der Verletzung bei der ein Großteil der Schlüsselmuskeln eine Punktzahl von weniger als 3 besitzen.	Unvollständig. Die motorischen Funktionen sind unterhalb der neurologischen Höhe erhalten und mehr als die Hälfte der Schlüsselmuskeln unterhalb der neurologischen Höhe weisen eine Punktzahl von weniger als 3 auf.
D	Unvollständig , teilweise motorische Funktion vorhanden – Erhaltung der willkürlichen motorischen Funktion, welche sinnvoll genutzt werden kann. Diese wird dadurch definiert, dass die willkürliche motorische Funktion unterhalb der Verletzung erhalten ist, bei der ein Großteil der Schlüsselmuskeln eine Punktzahl von mindestens 3 aufweist.	Unvollständig. Die motorischen Funktionen unterhalb der neurologischen Höhe sind erhalten und mindestens die Hälfte der Schlüsselmuskeln unterhalb der neurologischen Höhe weist eine Punktzahl von 3 oder größer auf.
E	Vollständige Erhaltung aller motorischen und sensorischen Funktionen, wobei sich trotzdem abnormale Reflexe zeigen dürfen.	Die sensorischen und motorischen Funktionen sind normal.

Tabelle 2 – Gegenüberstellung der Einteilungen des Verletzungsausmaßes nach AIS und Frankel

5.3.1.4 Klassifikation nach Geisler

Geisler et al⁽⁴⁵⁾ modifizierte die ursprünglich von Benzel et al 1987⁽¹³⁾ veröffentlichte Klassifikation durch Anpassung der Grade I-III an die AIS-Grade A-C. Im Unterschied zu der Skala AIS sind sieben anstelle von fünf Gruppen durch zusätzliche Erhebung der Gehfunktion definiert (Tabelle 3). Dieser Ansatz soll (a) homogenere Ergebnisse innerhalb der Gruppen bereitstellen und (b) zusätzlich den individuellen funktionellen Gewinn an sinnvollen motorischen Funktionen des Patienten abbilden.

Grad IV wird jedoch unzureichend genau charakterisiert. Es bleibt offen, wie ein „signifikant nützlicher Einsatz von Muskelgruppen“ definiert ist. Zudem ist es fraglich, ob die Angabe „**einige** nützliche motorische Funktionen“ mehr als die Hälfte der Schlüsselmuskeln mit einem Kraftgrad =3 unterhalb der Läsionshöhe betreffen muss (zur Trennung von Grad III).

Grad	Beschreibung	AIS Grad
I	Es sind keine sensorischen und motorischen Funktionen in der sakralen Segmenten S4-S5 erhalten.	A
II	Es sind sensorische aber keine motorischen Funktionen unterhalb der neurologischen Höhe erhalten, S4-S5 eingeschlossen.	B
III	Die motorischen Funktionen sind unterhalb der neurologischen Höhe erhalten und mehr als die Hälfte der Schlüsselmuskel unterhalb der neurologischen Höhe weisen eine Punktzahl von weniger als 3 auf; Unfähigkeit zu Gehen	C
IV	Unfähigkeit zu Gehen; einige motorische Funktionen sind unterhalb der Verletzungsstelle erhalten, die signifikant nützlich eingesetzt werden können (z.B. Hilfe bei Verlegung), aber sie reichen nicht aus, um eigenständiges Gehen zu ermöglichen.	(C),D

Grad	Beschreibung	AIS Grad
V	Eingeschränkte Gehfähigkeit; die motorischen Funktionen lassen Gehen mit Hilfe oder kurze Gehstrecken zu; es bestehen erhebliche Probleme, welche nicht auf Angst oder Ausdauer zurückzuführen sind. (Mindestgehstrecke: 25 Fuß entsprechend 7,62m)	D
VI	Uneingeschränkte Gehfähigkeit ohne Hilfe und ohne bedeutende Einschränkungen außer einer der zwei Möglichkeiten: Schwierigkeiten mit der Blasenentleerung oder leichte Koordinationsschwierigkeiten im Gang (Mindestgehstrecke ohne Hilfe: 150 Fuß entsprechend 45,72m)	D
VII	Neurologische Unversehrtheit mit der Ausnahme von minimalen Defiziten, welche keine funktionellen Schwierigkeiten bereiten (normale neurologische Gehfunktion ohne Hilfe oder Hilfsmittel)	(D),E

Tabelle 3 – Vergleich der Klassifikation nach Geisler und AIS

5.4 Klinische Studien

Sieben randomisierte und kontrollierte Studien zu pharmakologischen Interventionen nach akuter Rückenmarkverletzung wurden anhand der auf Seite 7 dargestellten Kriterien der Studiauswahl in diese Übersicht eingeschlossen. Es wurden insgesamt 2216 Patienten, im Durchschnitt 316,6 Fälle pro Studie, randomisiert. Das kleinste Patientenkollektiv weist die Studie zu Thyrotropin-releasing-Hormone⁽⁷⁰⁾ auf, die größte Patientenzahl die Sygen[®]-II-Studie zu GM-1⁽⁴⁶⁾ (Tabelle 4).

Im Folgenden sind die einzelnen Studien zugunsten der Übersichtlichkeit nach der primär zu untersuchenden Substanz gegliedert.

Autor	Publikations- Jahr	Patienten- Zahl	Studientyp	Evidenzklasse (S. 18)	Substanz§	Ergebnis*
Bracken et al (NASCIS I)⁽¹⁶⁾	1984	330	Phase I//II	I	MP	Negativ
Bracken et al (NASCIS II)⁽¹⁸⁾	1990	427	Phase II	I	MP	Positiv
Bracken et al (NASCIS III)⁽²¹⁾	1997	499	Phase III	I	MP	Positiv
Pointillart et al (Bordeaux)⁽⁷¹⁾	2000	106	Phase II	I	MP	Negativ
Geisler et al (Sygen[®] I)⁽⁴⁷⁾	1990	37	Phase I//II	I	GM-1	Positiv
Geisler et al (Sygen[®] II)⁽⁴⁶⁾	2001	797	Phase II	I	GM-1	Negativ
TRH⁽⁷⁰⁾	1995	20	Phase I//II	I	TRH	-

Tabelle 4 - Übersicht der eingeschlossenen Studien – Evidenzklassen sind auf S. 18 aufgeführt – *Ergebnisse spiegeln die Meinung der Autoren wieder - §primär untersuchte Substanz

5.4.1 Methylprednisolon (MP)

Insgesamt konnten acht Studien ermittelt werden, welche MP untersuchten und als randomisiert, doppelt-blind und kontrolliert publiziert wurden. Im Detail werden folgende Studien mit den angegebenen Gründen nicht berücksichtigt:

- Kiwerski et al: polnisch⁽⁶¹⁾
- Galandiuk et al⁽⁴¹⁾: keine Daten über die Rehabilitation nach einem Jahr
- Prendergast et al⁽⁷²⁾: matched-Pairs Studie
- Otani K, et al⁽⁶⁹⁾: keine doppelte Verblindung, schwere Verstöße gegen das Studienprotokoll, Randomisation zweifelhaft, japanisch

Die drei folgenden Studien mit den Titeln „National Acute Spinal Cord Injury Study I-III“ beschäftigen sich primär mit der Untersuchung der Substanz MP für den therapeutischen Einsatz nach akuter Rückenmarkverletzung.

Gemeinsame charakteristische Merkmale sind:

- Studientyp: Phase II/III (Definition siehe Anhang S. 18), da toxikologische Aspekte schon im Rahmen anderer Indikationen ermittelt wurden
- Organisation: prospektiv, multizentrisch und doppelt-blind randomisiert
- Schussverletzungen wurden in allen drei Studien ausgeschlossen. In NASCIS I und II wurden Patienten mit „cauda equina“ Verletzungen und Schädigungen der Spinalwurzeln ausgeschlossen.
- Neurologische Untersuchungen wurden ähnlich der standardisierten Empfehlung der American Spinal Injury Association (ASIA)⁽⁹⁾ (S. 18) durchgeführt. Es wurden motorische Funktionen, Nadelstich- und leichte Berührungsempfindung 6 Wochen, 6 Monate und 1 Jahr nach Einlieferung untersucht.

Auffallend viele kritische Kommentare, Editorials, Briefe und andere Veröffentlichungen^(27,27,27,27,59,62,67,74-76,79), welche in Bezug zu den NASCIS-Studien stehen, konnten wir während der Literaturrecherche ermitteln. Am häufigsten wurde die NASCIS II Studie^(18,19) kritisiert. Diese sollte die therapeutische

Wirksamkeit von Methylprednisolon nach Rückenmarkverletzung beweisen und war hauptsächlich für die weltweite Einführung dieser pharmakologischen Intervention ausschlaggebend. Eine auf ein Minimum reduzierte Vorabveröffentlichung (per Fax an spezialisierte Zentren) provozierte zudem die Voreingenommenheit der Leser und den Druck auf die Ärzte.

5.4.2 NASCIS I

Bracken et al (1984/85) untersuchte in der ersten „National Acute Spinal Cord Injury Study“^{(16),(20)} die Wirksamkeit von Methylprednisolon (MP) anhand von zwei unterschiedlichen Dosierungen am Menschen. Zwischen Februar 1979 und November 1981 konnten 330 Patienten randomisiert werden.

Merkmale

Die Patienten wurden in 2 Gruppen eingeteilt, die unterschiedliche Dosierungen MP erhielten (Tabelle 5).

	„low-dose“	„high-dose“
Initial-Dosis	100 mg MP	1000 mg MP
Erhaltungsdosis (10 Tage lang alle 6 Stunden)	25 mg MP	250 mg MP
Patientenanzahl mit 1 Jahres-Nachuntersuchung	108	115

Tabelle 5 –Patienteneinteilung von NASCIS I

223 Patienten konnten ein Jahr später untersucht werden.

Ergebnisse

Eine Multivariatanalyse untersuchte mögliche potentielle Störfaktoren, anhand derer das Studienzentrum und der neurologische Status bei Einlieferung identifiziert und die Analysen in einer nicht näher beschriebenen Art angepasst wurden.

Die Studie zeigte, dass es *keine statistisch signifikanten Unterschiede* (Signifikanzniveau $p < 0,05$) zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf die neurologische Erholung anhand der Punkteskala nach ASIA gab.

Schlussfolgerungen der Studienautoren

Die Studienautoren zogen folgende Schlüsse:

- sogar die hohe Dosis Methylprednisolon könnte keine therapeutische Wirkung erreichen
- das Medikament könnte erst wirksam sein, wenn es kurzfristig nach der Verletzung verabreicht wird. Die Patientenzahl, welche MP innerhalb von 3 Stunden (36 Patienten) bzw. zwischen 3 und 6 Stunden (62 Patienten) erhielten, sei zu gering
- der therapeutische Effekt könnte von beiden Dosierungen gleichwertig erreicht werden und hier nicht als Resultat erscheinen, da es keine Placebo-Kontrollgruppe gab

5.4.3 NASCIS II

In der zweiten „National Acute Spinal Cord Injury Study“⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ veröffentlichte *Bracken et al.* 1990 und 1992 Ergebnisse der Folgestudie zu NASCIS I. Ziel war es, das negative Resultat der ersten Studie mit einem neuen Design zu überprüfen. Experimentelle Studien wiesen darauf hin, dass eine Dosierung von 30mg MP pro kg Körpergewicht effektiver sei (im Gegensatz zu 0.10g/Tag bzw. 1.00g/Tag in NASCIS I)^(24,55,92).

Die wichtigsten Unterschiede sind:

- höhere MP-Dosierung, die an der vermuteten therapeutischen Grenze von 30 mg / kg Körpergewicht (KG) liegt
- Kontrollgruppen (Placebo und der Opioidrezeptorantagonist Naloxon)

Merkmale

Zwischen Mai 1985 und Dezember 1988 wurden 487 Patienten in 10 Zentren behandelt. 427 (95%) Patienten konnten ein Jahr nach Einlieferung untersucht werden.

Wie in Tabelle 6 dargestellt, wurden drei Behandlungsgruppen unterschieden.

Gruppe	MP	Naloxon	Placebo
Art	<ul style="list-style-type: none"> • MP • Naloxon als Placebo 	<ul style="list-style-type: none"> • MP als Placebo • Naloxon 	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo • Placebo
Initialdosis	30 mg/kg Körpergewicht MP	5,4mg/kg Körpergewicht Naloxon	-
Erhaltungsdosis	5,4 mg /kg Körpergewicht pro Stunde, 23 Stunden lang	4,0 mg/kg Körpergewicht, 23 Stunden lang	-
Patientenzahl	162	154	171

Tabelle 6 - Behandlungsgruppen von NASCIS II

In dieser Studie unterscheidet sich die klinische, neurologische Untersuchung von dem Standard ASIA durch (a) eine veränderte Punktesummenskala (0 bis 70) und (b) der Untersuchung nur einer Körperhälfte.

Das primäre Zielkriterium war der Punkteunterschied auf der Summenskala zwischen Erstuntersuchung und ein Jahr später. Eine Varianzanalyse untersuchte die Negativhypothese. Zwei a priori Hypothesen wurden aufgestellt: (a) der Zeitpunkt der Substanzgabe (innerhalb 8 Stunden nach Verletzung oder später) und (b) der Verletzungsgrad (vollständig oder unvollständig) könnte die Rehabilitation beeinflussen.

Ergebnis

Zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen zeigte sich *bezogen auf alle Patienten* keine statistisch signifikanten Unterschiede (Signifikanzniveau $p < 0,05$).

In der Untersuchung nach einem Jahr wurde festgestellt, dass Patienten,

- welche *innerhalb des 8 Stunden Zeitrahmens* mit *Methylprednisolon* behandelt wurden, eine statistisch signifikante *Besserung* ($p=0.030$) der *motorischen* Funktionen aufwiesen. Stich- und Berührungsempfindung erreichten nicht das Signifikanzniveau ($p=0.251$ bzw. $p=0.122$).
- welche *innerhalb des 8 Stunden Zeitrahmens* mit *Naloxon* behandelt wurden, zeigten *keine* statistisch signifikante Erholung der neurologischen Funktionen im Vergleich zu den anderen Gruppen.
- welche *nach 8 Stunden* mit MP oder Naloxon behandelt wurden, zeigten eine *geringere neurologische Besserung* als die Placebo-Gruppe.

Komplikationen

Die Behandlungsgruppen wiesen keine statistisch signifikanten Unterschiede (Signifikanzniveau $p < 0.05$) der Komplikationen auf, außer für die Gruppe Naloxon nach 48 Stunden (Pneumonie, $p=0.04$).

Schlussfolgerungen der Studienautoren

Für den negativen therapeutischen Erfolg von Naloxon erwägen die Studienautoren folgende Erklärungen:

- die Patientenzahl könnte zu gering sein
- die Dosis könnte unter- oder oberhalb des therapeutischen Optimums liegen
- die Art der Medikamentengabe könnte ungeeignet sein
- Naloxon könnte keinen positiven therapeutischen Effekt in der akuten Phase der Rückenmarkverletzung hervorrufen.

Die Studienautoren vermuten, dass Naloxon keine klinische Rolle in der akuten Phase der Rückenmarksverletzung spielen werde.

Für Methylprednisolon sei der Zeitpunkt der ersten Verabreichung ein kritischer Faktor und nur Patienten, welche innerhalb von 8 Stunden das Medikament erhielten, würden davon profitieren. Die leicht erhöhten Komplikationen wären Konditionen, welche man gezielt therapieren kann.

Die Studienautoren schlossen aus den Ergebnissen, dass Methylprednisolon für die Behandlung in der akuten Phase der Rückenmarksverletzung indiziert sei.

Kritische Betrachtung

Unzureichende Informationen der ausschlaggebenden Subgruppen

Die Schlussfolgerungen der Studienautoren beziehen sich hauptsächlich auf diejenige Subgruppe, welche MP innerhalb von 8 Stunden erhielt. Da diese jedoch durch eine Varianzanalyse und nicht durch Randomisation gebildet wurde, sollte der Leser nachvollziehen können, ob diese Subgruppe mit den anderen vergleichbar und das Ergebnis nicht durch Zufall entstanden ist. Es werden jedoch nur generalisierte demographische, radiologische und chirurgische Angaben zu allen in die Studie aufgenommenen Patienten veröffentlicht, nicht jedoch für diese wichtige Subgruppe. Hier besteht Informationsbedarf, der durch die bisherigen Veröffentlichungen nur unzureichend gedeckt worden ist.

Statistische Validität

Die statistische Validität dieser Studie wird mehrfach angezweifelt^(57,59,67), da die ordinale Skala nach ASIA mit linearen Methoden berechnet wurden. 1993 veröffentlichte Bracken et al⁽¹⁷⁾ weitere post-hoc Analysen, jedoch wurden die eingesetzten statistischen Methoden nicht genauer beschrieben.

Begriffsdefinitionen

Die Begriffe „Quadriparese“ und „Paraparese“ sind nach der Definition von ASIA ungenau und sollten nicht eingesetzt werden⁽⁶⁴⁾, da ein quadriparetischer Patient durch Gewinn eines motorischen Punktes nach ASIA in einem kaudalen Myotom als paraparetisch neu eingestuft werden könnte⁽⁶⁷⁾.

Suggestive Formulierungen

Die Studienautoren verwenden teilweise suggestive und ungenaue Formulierungen: „Patients who received their drug bolus within 8 hours of injury had significantly greater motor recovery after being treated with methylprednisolone as compared with placebo (change from admission scores of 17.2 vs. 12.0, $p=0.030$); *corresponding* changes were seen for pinprick sensation (10.8 vs. 8.4, $p=0,251$) and touch sensation (9.4 vs. 6.0, $p=0.122$).“⁽¹⁹⁾. Diese drei Parameter unterscheiden sich eindeutig, wobei die Parameter „pinprick“ und „touch sensation“ das Signifikanzniveau $\alpha < 0,05$ nicht erreichen.

Die Begründung des Zeitrahmens

Der Zeitrahmen von 8 Stunden ist weder physiologisch begründet, noch wird eine Aussage veröffentlicht, warum dieser so gewählt wurde. Erst später erklärt Bracken in einem Brief⁽¹⁵⁾, dass die Entscheidung eher willkürlich getroffen worden sei. Zu erwarten wären zumindest statistische Analysen zu anderen Zeitpunkten der Substanzgabe, wie 3-5 Stunden, 5-8 Stunden, 8-10 Stunden, etc. Der Leser geht ansonsten von einem Alles-oder-nichts-Prinzip aus.

Neurologische Funktionsmessung

Die Modifikation und Erweiterung der standardisierten Messmethode nach ASIA verhindert eine spätere Vergleichbarkeit mit anderen Studien. Zudem birgt die neurologische Funktionsmessung nur einer Körperhälfte die Gefahr, eine mögliche asymmetrische Funktionserholung zu maskieren^(31,88).

Patientenzahl der Subgruppe

In dieser Studie erhielten 162 Patienten Methylprednisolon, davon 71 innerhalb von 8 Stunden nach Verletzung. Die Ergebnisse dieser kleinen Subgruppe bilden die Grundlage für das positive Ergebnis von NASCIS II. Im Gegensatz dazu bewerteten die Studienautoren von NASCIS I eine im Vergleich höhere Patientenzahl von 98 (MP innerhalb von 6 Stunden) als gering und zogen dies als Möglichkeit für das damalige negative Ergebnis in Betracht.

Die klinische Relevanz

Die Verbesserung der motorischen Funktionen nach einem Jahr anhand einer Skala von 0 bis 70 gemessen, betrug im Durchschnitt für die Gruppe MP 17.2 im Vergleich zu 12.0 in der Placebo-Gruppe, ein Vorteil von 5.2 Punkten. Problematisch ist der unkritische Transfer dieser statistischen Signifikanz in die praktische Klinik. Mögliche Komplikationen und Nebenwirkungen sollten im Verhältnis zu dem erwarteten therapeutischen Vorteil abgewogen werden, im Sinne des Modells der „Evidence Based Medicine“ (siehe Diskussion zu EBM, S. 18).

5.4.4 NASCIS III

In der dritten „National Acute Spinal Cord Injury Study“^(21,22) (1997/98) wurde die Wirkung des Kortikoids Methylprednisolon in Abhängigkeit der Dauer der Gabe (24 oder 48 Stunden) untersucht und mit dem Aminosteroid Tirilazad Mesylat (TM) verglichen.

Merkmale

Zwischen Dezember 1991 und September 1995 konnten 499 Patienten randomisiert und einer der 3 Behandlungsgruppen zugeteilt werden:

Gruppe	24 MP	48 MP	48 TM
Medikament	Methylprednisolon	Methylprednisolon	Tirilazad mesylat
Dosis	5,4 mg/kg Körpergewicht pro Stunde	5,4 mg/kg Körpergewicht pro Stunde	2,5mg/kg Körpergewicht alle 6 Stunden
Zeitraum	24 Stunden	48 Stunden	48 Stunden
Patientenzahl (1 Jahres- Nachsorge)	145	141	145

Tabelle 7- Gruppeneinteilung von NASCIS III

Alle Patienten erhielten eine Initialdosis von 30 mg/kg Körpergewicht Methylprednisolon vor der Randomisation.

Die klinische, neurologische Untersuchung wurde diesmal an den Standard ASIA⁽⁹⁾ (S.18) angepasst und zusätzlich die Messung anhand der „Functional Independence Measurement“⁽⁴⁰⁾ (S. 18) eingeführt.

Zusätzlich wurden Protokollverletzungen in den Behandlungsgruppen, welche ein Verum erhielten, dokumentiert. Dadurch konnte in der statistischen Auswertung analysiert werden, ob diese Protokollverletzungen das Ergebnis signifikant beeinflussen.

Ergebnis

Die Gruppe 48-TM unterschied sich von den beiden Gruppen 24- und 48-MP signifikant durch geringere motorische Punktwerte bei Aufnahme.

Mittels statistischer Analysen wurde zusätzlich der Zeitpunkt der Medikamentengabe untersucht (<3 Stunden oder zwischen 3 und 8 Stunden) und Subgruppen gebildet.

Es konnte dennoch in keiner Subgruppe eine statistische Signifikanz der neurologischen Untersuchungsergebnisse (motorisch, sensorisch, FIM), zwischen Aufnahme und 1 Jahr später, aufgezeigt werden!

Komplikationen

Mortalität und Morbidität waren in allen drei Behandlungsgruppen vergleichbar, mit Ausnahmen von schwere Sepsis (48MP 2,6%; 24MP 0,6%; 48TM 0%) und schwerer Pneumonie (48MP 5,8%; 24MP 2,6%; 48TM 0,6%). Es wurde keine statistische Signifikanz erreicht.

Anmerkungen der Studienautoren

Der Mangel an einer signifikanten Erhöhung des Gesamtpunktwertes auf der FIM-Skala lasse sich darauf zurückführen, dass zwei Komponenten des FIM, Kommunikation und soziales Verständnis, nicht direkt von der Rückenmarkverletzung beeinflusst werden. Dies zeige sich auch anhand einer „relativen“ Erhöhung der FIM-Skala im Bereich „self-care“

Folgende Möglichkeiten erörtern die Studienautoren für Studienversagen von TM

- MP habe bessere antiinflammatorische Effekte als TM, obwohl die Dosierung von MP hierfür eigentlich zu gering sei
- TM könnte in einer zu geringen Dosis oder zu kurz gegeben worden sein
- die Gruppe TM weise schlimmere Verletzungen als die anderen Gruppen auf. Von den Studienautoren nicht näher definierte statistische Korrekturen könnten das nicht gänzlich kompensiert haben

Als **Empfehlung** gaben die Studienautoren bekannt, dass Patienten, die innerhalb von 3 Stunden behandelt werden können, 24 Stunden Methylprednisolon erhalten sollen. Patienten, welche zwischen 3 und 8 Stunden eingeliefert werden, sollten trotz der medizinischen Komplikationen 48 Stunden mit Methylprednisolon behandelt werden.

Kritische Betrachtung

In der Veröffentlichung der Ergebnisse nach einem Jahr⁽²²⁾ wurde keine statistische Signifikanz aufgezeigt. Fraglich ist, ob dies Grundlage einer Schlussfolgerung, wie durch die Studienautoren beschrieben, sein kann.

5.4.5 Bordeaux-Studie

Zwischen November 1990 und März 1995 wurde in Bordeaux, Frankreich, die Wirksamkeit von Methylprednisolon in einer klinischen Studie überprüft⁽⁷¹⁾. Hundertsechs Patienten konnten in das Patientenkollektiv aufgenommen werden.

Merkmale

Die Studie war prospektiv, randomisiert und doppelt-blind organisiert. Der neurologische Status wurde anhand der Empfehlung von ASIA bei Aufnahme und ein Jahr später ermittelt. Einschlusskriterien waren ein Patientenalter zwischen 15 und 65 und die Klinikeinlieferung innerhalb von 8 Stunden.

Hundertsechs Patienten wurden in vier Gruppen eingeteilt, wonach die MP-Gruppe Methylprednisolon (n=27) anhand der in NASCIS II empfohlenen Dosierung, die N-Gruppe den Ca²⁺-Antagonisten Nimodipin (n=27) (0,015 mg*kg⁻¹*h⁻¹ 2 Stunden lang, danach 0,03 mg*kg⁻¹*h⁻¹ 7 Tage lang), die NM-Gruppe (n=27) beide Substanzen in der angegebenen Dosis und die P-Gruppe (n=25) keine Medikamente erhielt (Tabelle 8). 100 Patienten konnten ein Jahr nach Aufnahme untersucht werden.

Gruppe	MP	N	NM	P
Substanz	Methylprednisolon	Nimodipin	Methylprednisolon/ Nimodipin	Placebo
Initialdosis	30mg/kg	0,015mg/kg 2 Stunden	entsprechend der Gruppen N und MP	-
Erhaltungsdosis	5,4mg/kg pro Stunde 23 Stunden	0,03mg/kg pro Stunde 7 Tage	entsprechend der Gruppen N und MP	-
Patientenzahl	27	27	27	25

Tabelle 8 - Behandlungsgruppen der Bordeaux-Studie

Ergebnisse

In allen vier Gruppen wurden statistisch signifikante ($p < 0,0001$) Unterschiede zwischen der Untersuchung bei Aufnahme und ein Jahr später anhand den Punkteskalen nach ASIA festgestellt. Es konnten keine statistisch signifikanten positiven therapeutischen Wirkungen von Methylprednisolon oder Nimodipin gegenüber der Placebo-Gruppe festgestellt werden. Eine 2-Wege-Varianz-Analyse ergab keine Wechselwirkung von Methylprednisolon mit Nimodipin. Korrelationen bestanden nur zwischen dem Verletzungsausmaß (vollständig, unvollständig) und der klinischen neurologischen Erholung unterhalb der Läsion.

Kritische Betrachtung

Die Ergebnisse dieser Studie sollten aufgrund der geringen Patientenzahl und der grundsätzlichen Problematik der Untersuchung nach ASIA (S. 18) vorsichtig interpretiert werden.

5.4.6 Ganglioside

5.4.6.1 Sygen[®] I

Zwischen Januar 1986 und Mai 1987 wurden 37 Patienten anhand der Einschlusskriterien (18 Jahre und älter, keine Kontraindikation zu GM-1, Rückenmarkverletzung mit schweren motorischen Beeinträchtigungen) in zwei Gruppen randomisiert. Drei Patienten wurden aus technischen Gründen ausgeschlossen. Sechzehn Patienten befanden sich in der GM-1 Gruppe, achtzehn in der Placebo-Gruppe. Alle Patienten erhielten 250 mg MP bei Aufnahme und danach 125 mg MP alle 6 Stunden über einen Zeitraum von 72 Stunden. Die GM-1 Gruppe erhielt 100mg pro Tag GM-1 26 Tage lang. Die neurologische Untersuchung wurde anhand der Klassifikationen nach Frankel und der Punkteskalen nach ASIA zweimal wöchentlich in den ersten 4 Wochen und anschließend nach 2, 3, 6 und 12 Monaten durchgeführt.

Ergebnisse

Acht Patienten besserten sich um zwei oder mehr Grade nach Frankel, wovon sieben Patienten aus der GM-1 Gruppe stammten. Anhand der motorischen Punkteskala nach ASIA erreichten die mit GM-1 behandelten Patienten eine durchschnittliche Punkterhöhung von 36,9 Punkten, wobei die mit Placebo behandelten Patienten eine durchschnittliche Besserung von 21,6 Punkten aufwiesen. Es wurde jedoch, trotz korrekter Randomisation, ein signifikantes Ungleichgewicht der motorischen Punktzahlen der zwei Gruppen bei Aufnahme festgestellt. Dies könnte auf die niedrige Patientenzahl zurückzuführen sein.

5.4.6.2 Sygen[®] II

Innerhalb eines Zeitraums von fünf Jahren konnten in einer zweiten Studie zu GM-1⁽⁴⁶⁾ 797 Patienten rekrutiert werden, wovon 760 Patienten in die Analysen eingeschlossen wurden.

Merkmale

Die Studie war prospektiv, randomisiert und doppelt-blind organisiert. Der neurologische Status wurde anhand der Empfehlung nach ASIA innerhalb 72 Stunden und ein Jahr später ermittelt. Eine Stratifizierung erfolgte weiterhin anhand der Beeinträchtigungsskala AIS (A, B, C+D) und der anatomischen Höhe der Verletzung (zervikal und thorakal).

Alle Patienten (einschließlich der Placebo-Gruppe) erhielten die von NASCIS II empfohlene Dosierung MP innerhalb von 8 Stunden nach Verletzung. Anschließend wurden die Patienten in drei Gruppen aufgeteilt (Tabelle 9).

Gruppe	Placebo	GM-1 (niedrige Dosierung)	GM-1* (hohe Dosierung)
Initialdosis	-	300 mg	600 mg
Erhaltungsdosis	-	100 mg pro Tag, 56 Tage	200 mg pro Tag, 56 Tage
Anzahl Patienten	330	331	99

Tabelle 9 – Behandlungsgruppen der Studie Sygen® II, *GM-1 hohe Dosierung wurde während der Studie fallengelassen

Eine unabhängige Kommission konnte während der gesamten Studiendauer auf die Rohdaten zugreifen und überprüfte die Patientensicherheit (toxikologische Wirkungen) und die Datenintegrität (z.B. zu große Heterogenität der Daten innerhalb der Subgruppen). Anhand derer Empfehlung wurde die GM-1-Gruppe mit hoher Dosierung fallengelassen und eine weitere Stratifizierung anhand des Alters durchgeführt.

Primäres Zielkriterium war der Anteil der Patienten mit einer „erheblichen Besserung“ in der 26. Woche. „Erhebliche Besserung“ wurde definiert als mindestens zwei Graderhöhungen der Klassifikation nach Geisler (Muskelkraftgrade und Gehfunktion, S. 18).

Ergebnisse

Die GM-1-Gruppe mit niedriger Dosierung zeigte keinen signifikant erhöhten Patientenanteil mit „erheblicher Besserung“ in der 26. Woche. Das primäre Zielkriterium war somit negativ. Ein signifikanter Unterschied zugunsten der GM-1-Gruppe mit niedriger Dosierung wurde nur in der 8. Woche entdeckt, dem Ende der Substanzgabe.

Komplikationen

Außer der vermuteten erhöhten Mortalität der GM-1-Gruppe mit hoher Dosierung (durch die Überwachungskommission fallengelassen), konnte sonst lediglich die in dieser Population üblichen Komplikationen entdeckt werden.

Schlussfolgerung der Studienautoren

Die Studienautoren schlussfolgerten aus weiteren Datenanalysen, dass GM-1 eine aktive Rolle bei der Regeneration nach Rückenmarkverletzung spielt. Es konnte nicht definitiv festgestellt werden, welche Subgruppe innerhalb welchen Zeitraums von GM-1 profitieren würde. Mögliche Ursachen des negativen primären Zielkriteriums sind (a) eine negative Interaktion zwischen MP und GM-1 und (b) eine verspätete Verabreichung der nötigen Neuroprotektionsdosis, durch die Notwendigkeit, MP zuerst zu verabreichen.

Geisler et al zeigte in einer weiteren Publikation⁽⁴⁴⁾ die Heterogenität der Untersuchungsergebnisse bei akuter Rückenmarkverletzung auf. Diese wird vor allem durch das starke Ungleichgewicht der Verteilung der Patienten in die Subgruppen (AIS, und anatomische Höhe der Verletzung) verursacht (S. 18).

Eine höhere Einstufung der Patienten auf der Skala nach Geisler (S. 18), könnte durch Lernprozesse verfälscht sein, da diese Einteilung eine starke Gewichtung der Gehfunktion aufweist.

5.4.7 TRH

Die Ergebnisse einer Phase I/II-Studie wurden von Pitts, et. al⁽⁷⁰⁾ 1995 veröffentlicht. Untersucht werden sollte die Toxikologie und mögliche Effektivität des Hormons „Thyrotropin-releasing Hormone“ (TRH).

Während des Zeitraums Juli 1986 und August 1988 konnten insgesamt 20 Patienten randomisiert werden. Die Einschlusskriterien wurden folgendermaßen definiert: männlich oder nicht schwanger, älter als 13 Jahre, keine Schilddrüsenerkrankung sowie einem Bewusstseinszustand der ausreichend für die Einwilligungserklärung ist.

Die Patienten wurden in zwei Behandlungsgruppen TRH oder Placebo und zwei Subgruppen (komplett oder inkomplette Rückenmarkverletzung) aufgeteilt. Motorische und sensorische Funktionen wurden anhand der abgewandelten Punkteskala nach ASIA entsprechend der NASCIS II Studie⁽¹⁸⁾ nach 24 Stunden, 72 Stunden, 1 Woche, 1 Monat, 4 Monaten und 12 Monaten nach Verletzung erfasst.

Ergebnisse

In dieser Studie wurden keine typischen Nebenwirkungen der eingesetzten TRH-Dosis an der Studienpopulation festgestellt. Wegen einer hohen Rate an „verlorenen“ Patienten konnte keine Aussage zu dem Status nach 12 Monaten gemacht werden. Nur 6 Patienten konnten 4 Monate später untersucht werden, wobei keine statistisch signifikanten Punkteunterschiede (sensorisch und motorisch) nachgewiesen werden konnte. Eine spezielle nicht näher erörterte Datenanalyse gab Hinweise für mögliche positive therapeutische Effekte bezüglich der sensorischen Erholung für 9 Patienten.

Schlussfolgerung der Studienautoren

Die Studienautoren weisen darauf hin, dass die Ergebnisse auf Grund der kleinen Studienpopulation nur als Hinweise interpretiert werden dürfen.

Kritische Betrachtung

Die direkte Übernahme der funktionellen neurologischen Untersuchungsmethode von NASCIS II wirft die weiter oben beschriebenen Problematik (S. 18) wiederholt auf.

5.5 Metaanalyse der klinischen Studien

Um Daten verschiedener Studien in einer Metaanalyse analysieren zu können, sollte man Idealerweise die Rohdaten der einzelnen Studien noch einmal statistisch aufarbeiten. Leider ist der Zugriff auf diese Daten nicht möglich.

Eine andere Methodik besteht in einer Analyse der schon statistisch aufgearbeiteten, veröffentlichten Ergebnisse. Dabei müssen folgende Voraussetzungen gewährleistet sein:

Voraussetzung für eine Metaanalyse der Studien

- die Daten müssen durch eine vergleichbare neurologische Untersuchung ermittelt worden sein
- es müssen mindestens zwei Studien existieren, in denen die gleichen Substanzen untersucht wurden
- die Rahmenbedingungen (Ein-/ Ausschlusskriterien, Zeitpunkt der neurologischen Untersuchung, Subgruppen) müssen zumindest ähnlich sein
- die statistische Aufarbeitung muss transparent und valide sein.

Es zeigte sich, dass die Verantwortlichen der Studien NASCIS I und II^(16,18-20) die standardisierte neurologische Untersuchung nach ASIA modifizierten und darüber hinaus nur eine Körperhälfte untersuchten. Die veröffentlichten Daten der Studien NASCIS I-III^(14,16,18-22) sind zudem lückenhaft und die statistische Validität wird von vielen Studienautoren aufgrund der eingesetzten linearen Methoden bezweifelt (S. 18).

Entfallen diese wichtigen großen Studien bleiben für eine Metaanalyse des Medikamentes Methylprednisolon die Bordeaux-Studie⁽⁷¹⁾ (n=27) und die Studie

Sygen[®] II⁽⁴⁶⁾ (n=330) übrig. Das Ungleichgewicht der Patientenzahlen dieser zwei Studien verhindert jedoch eine kohärente Metaanalyse.

5.6 Identifizierung der intrinsischen neurologischen Funktionserholung

Für die Aussage über die intrinsische neurologische Funktionserholung ermittelten wir die Patientenanzahl der Placebogruppen der einzelnen Studien (Tabelle 10).

Studie	Patientenanzahl der Placebo-Gruppe	Bemerkung
NASCIS II ^(18,19)	171	Statistik fraglich, modifizierte Punkteskala nach ASIA
Bordeaux ⁽⁷¹⁾	27	geringe Patientenzahl
TRH ⁽⁷⁰⁾	9	geringe Patientenzahl
Sygen[®] I ⁽⁴²⁾	18	Initial-Dosis MP, geringe Patientenzahl
Sygen[®] II ⁽⁴⁶⁾	330	Initial-Dosis MP

Tabelle 10 – Überblick der Placebo-Kontrollierten Studien

Die veröffentlichten statistischen Auswertungen der Studien NASCIS II und TRH können wir nicht als valide einstufen. In den beiden Studien zu Sygen[®] wurden Initialdosen MP verabreicht, durch die die intrinsische neurologische Funktionserholung beeinflusst werden könnte. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse der noch in Frage kommenden Studie Bordeaux (n=27) wäre aufgrund der großen Heterogenität der Regenerationsmuster inkohärent.

Marino et al⁽⁶³⁾ konnten zeigen, dass Patienten der AIS-Gruppe D (unvollständige Verletzung, die Hälfte der Schlüsselmuskeln mit mehr als 3 Kraftgrade) die höchsten motorischen Punktwerte bei Entlassung aufweisen, die Niedrigsten die AIS-Gruppe A (vollständige Verletzung ohne neurologische

Funktion der sakralen Segmente). Patienten der AIS-Gruppe B (unvollständige Verletzung, sensorische, aber keine motorischen Funktionen unterhalb der neurologischen Höhe erhalten) zeigten die größte Heterogenität der neurologischen Funktionserholung. Der Gewinn an motorischen Punkten steigt mit den AIS-Gruppen A bis C an und ist, wegen der eingeschränkten möglichen Erholung, geringer für die AIS-Gruppe D. Die Veränderungen der Punktwerte sind zudem nicht linear, was zu einer Verstärkung der Heterogenität innerhalb der Gruppen führen könnte. Das, anhand der Skala AIS innerhalb der ersten Woche nach Verletzung gemessene, Verletzungsausmaß (A-E), zeigt eine prognostische Signifikanz.

Stover et al veröffentlichte 1995 Daten von 3444 Patienten⁽⁸³⁾, welche in der Notaufnahme und bei Entlassung neurologisch nach ASIA untersucht wurden. Für alle Fälle konnte man eine durchschnittliche Zunahme des motorischen Punktwertes um 9 Punkte feststellen. Unterteilt nach der neurologischen Beeinträchtigungsskala zeigt sich eine Verbesserung zwischen Notaufnahme und Entlassung am wenigsten für komplette Paraplegier (mittel=3, median=1), mehr für komplette Tetraplegier (mittel=6, median=4), noch mehr für inkomplette Paraplegier (mittel=11, median=13) und am meisten für inkomplette Tetraplegier (mittel=18, median=13).

6 Diskussion

6.1 Klinische Messung der neurologischen Funktionserholung

Zur Beurteilung der funktionellen neurologischen Erholung rückenmarkverletzter Patienten, wurde in bisherigen Studien hauptsächlich der sensorische und motorische Punktwertunterschied nach ASIA verwendet.

Zusammenfassend ist die Problematik, am Beispiel der motorischen Messung nach ASIA, aufgeführt.

Zusammenfassung der Problematik

- *mathematisch*: die Muskelkraftgrade (KG) sind vom ordinalen Typus. Eine (lineare) Summation der Kraftgrade einzelner Muskeln ist rein mathematisch nicht zulässig. Hierdurch ist auch eine statistische Analyse der Summendifferenzen nicht möglich.
- *Aussagekraft*: Die Summendifferenz der Muskelkraftgrade enthält keine Aussagen über die Muskelanzahl, welche eine Änderung erfahren haben. Das kann zu Missinterpretationen führen: beispielhaft kann sich ein Muskel von KG 1 auf KG 5 ändern oder 4 Muskeln ändern den KG von 1 auf 2. In der Summe werden beide Veränderungen als gleichwertig betrachtet.
- die Einteilung der Patienten in die AIS-Klassen A-E führt nicht zu der gewünschten Homogenität der Messungen (als Summe) innerhalb der Subgruppen
- der persönliche Funktionsgewinn ($KG \geq 3$, sinnvoll einsetzbaren Muskelgruppe) bleibt für den Patienten unberücksichtigt.

Fragestellung

Die eigentliche Fragestellung der neurologischen, klinisch messbaren, Funktionserholung kann, am Beispiel der Motorik, folgendermaßen weiter aufgeschlüsselt werden:

Fragestellungen

- (1) *Wie viele* Muskeln haben den Kraftgrad geändert? (lineare Daten)
- (2) *Wie hoch* ist die jeweilige Kraftgradänderung? (ordinale Daten)
- (3) *Welches Potential* der Kraftgradänderung bestand ursprünglich bei Aufnahme? (ordinale Daten)

Das primäre Zielkriterium

Obwohl diese Fragestellungen für sich allein statistisch analysiert werden können, bedarf es für eine Studie eine zusammenfassende Aussage. Im Folgenden soll ein einsetzbares primäres Zielkriterium beschrieben werden.

Muskelanzahl mit KG-Änderung ³ 2

Die Angabe der Muskelanzahl, welche eine Kraftgradänderung von 2 oder mehr erfahren haben, stellt einen linearen Datentypus dar. Die Änderung von 2 Kraftgraden wäre sinnvoll, da diese (a) besser unterschieden werden können (im Gegensatz zu nur einem Kraftgrad) und (b) für den Patienten praktische Bedeutung erlangt. Beispielhaft könnte ein Patient, bei dem sich eine Muskelgruppe von KG 2 (Aktive Bewegung, volles Bewegungsausmaß, ohne Gravitation) auf KG 4 (Aktive Bewegung, volles Bewegungsausmaß gegen mittleren Widerstand) diese wieder sinnvoll einsetzen.

Anteil der theoretisch möglichen Anzahl

Studienergebnisse werden durch Patienten verzerrt, welche einen erhöhten Anteil von eingeschränkter Funktionserholung (Kraftgrade von 4 oder mehr) aufweisen. Die tatsächliche Muskelanzahl, mit einer Kraftgradänderung von ≥ 2 , könnte zu der Muskelanzahl in Beziehung gesetzt werden, welche bei theoretisch vollständiger Regeneration vorhanden wäre (KG = 3 bei Erstuntersuchung, Abbildung 5).

$$\frac{\text{tatsächliche Muskelanzahl mit KG-Änderung } \geq 2}{\text{theoretische Muskelanzahl (KG =3)}} = \text{prozentueller Anteil der Muskeln mit KG-Änderung } \geq 2$$

Abbildung 5 – Ermittlung eines prozentueller Anteils der theoretische möglichen Muskelanzahl mit KG-Änderung ≥ 2

Beispiel

Beispielhaft ist dies für zwei fiktive Patienten A (Tabelle 11, kompletter Paraplegier, AIS A) und B (Tabelle 12, inkompletter Paraplegier, AIS D) dargestellt. Beide Patienten sollen eine Verletzung zwischen C8 und L1 aufweisen und würden auf der Summenskala nach ASIA eine Differenz von 7 Punkten erhalten. Zur didaktischen Vereinfachung wurden die motorischen Punktwerte nur für eine Körperhälfte angegeben.

Patient A				
Muskel-Nr.	KG bei Aufnahme	KG bei Entlassung	mögliche KG-Änderung	tatsächliche Änderung
1	0	0	5	0
2	0	0	5	0
3	0	1	5	1
4	1	3	4	2
5	2	3	3	1
6	2	3	3	1
7	3	5	3	2
8	5	5	0	0
9	5	5	0	0
10	5	5	0	0
Gesamt	23	30	28	7

Tabelle 11 – Kraftgrade eines beispielhaften fiktiven Patienten A (kompletter Paraplegier, AIS A) bei Aufnahme und Entlassung (Darstellung nur einer Körperhälfte)

Patient B				
Muskel-Nr.	KG bei Aufnahme	KG bei Entlassung	mögliche KG-Änderung	tatsächliche Änderung
1	3	5	2	2
2	3	5	2	2
3	3	5	2	2
4	4	5	1	1
5	5	5	0	0

Patient B				
Muskel-Nr.	KG bei Aufnahme	KG bei Entlassung	mögliche KG-Änderung	tatsächliche Änderung
6	5	5	0	0
7	5	5	0	0
8	5	5	0	0
9	5	5	0	0
10	5	5	0	0
Gesamt	43	50	7	7

Tabelle 12 – Kraftgrade eines beispielhaften fiktiven Patienten B (inkompletter Paraplegier, AIS D) bei Aufnahme und Entlassung (Darstellung nur einer Körperhälfte)

	Patient A	Patient B
tatsächliche Muskelanzahl mit Änderung (KG \geq 2)	2	3
mögliche Muskelanzahl mit Änderung (KG \geq 2)	7	3
Anteil	28,6%	100%

Tabelle 13 – Vergleich der Patienten A und B anhand der beschriebenen Methodik

Vergleicht man nun beide Patienten anhand der oben beschriebenen Methodik, so erfährt man, dass sich bei Patient B 100% der möglichen Muskelanzahl mit einer Kraftgraderhöhung von zwei oder mehr gebessert haben. Im Gegensatz dazu hat sich bei Patient A nur ca. 30% der möglichen Muskeln um 2 oder mehr Kraftgrade geändert (Tabelle 13).

Vorteile dieser Methodik

- Patienten, welche eine gleiche Summendifferenz anhand der Messung nach ASIA aufweisen, werden differenzierungsfähiger
- durch die prozentuale Angabe werden Grenzeffekte (wegen einer möglichen eingeschränkten Regeneration) minimiert

- möglicherweise entsteht eine Homogenisierung der Messergebnisse durch die mathematisch korrekte Auswertung
- Der individuelle funktionelle Gewinn des Patienten wird genauer betrachtet (Kraftgradänderung =2)
- lineare statistische Modelle ermöglichen ein kleineres Patientenkollektiv und eine größere Power (β).

6.2 Klinische Studien zur pharmakologischen Intervention in der akuten Phase der Rückenmarkverletzung

Wenige Substanzen wurden bisher in großen klinischen, randomisierten und kontrollierten Studien untersucht. Zum einem ist der Aufwand durch die geringe Inzidenz der Rückenmarkverletzung um ein Vielfaches höher als bei anderen Erkrankung, wie zum Beispiel Herzinfarkt. Aus diesem Grunde wäre eine Bereitstellung der einmal erhobenen (Roh-) Daten einer unabhängigen Kommission für (Meta-) Analysen oder retrospektive Studien sinnvoll. Zum Anderen führt die Empfehlung der Studienautoren von NASCIS II (S. 18), Methylprednisolon nach akuter Rückenmarksverletzung einzusetzen, zu der ethischen Konsequenz, Methylprednisolon allen Patienten zu Verfügung zu stellen. Studienautoren können aus diesem (ethischen) Grund (a) keine Placebo-Kontrollgruppe einführen und (b) sollten in jeder Subgruppe zumindest additiv Methylprednisolon verabreichen (siehe Sygen II, S. 18). Eine mögliche Interaktion von Methylprednisolon mit neuen zu testenden Substanzen kann nicht ausgeschlossen werden, und führt möglicherweise zu falsch-negativen Ergebnissen.

Die Heterogenität der neurologischen Funktionserholung innerhalb der Subgruppen, stratifiziert anhand der Beeinträchtigungsskala AIS (S. 18), erschweren signifikante Ergebnisse⁽⁴⁴⁾. Eine mögliche Ursache ist die Beobachtung, dass diese Skala an sich ein guter Prognosefaktor darstellt, ausgenommen bei Untersuchung direkt in der Notaufnahme⁽²⁵⁾ (S. 18). Mögliche Störfaktoren sind die unzureichende Mitarbeit des Patienten (eingetrübte Vigilanz, Schmerzen) und die nötige Versorgung weiterer

Verletzungen. Elektrophysiologische Untersuchungen (Neurographie, Somatosensorisch-Evozierte Potentiale (SSEP), Motorisch-Evozierte Potentiale (MEP)), erhoben in der Notaufnahme ohne die Notwendigkeit der Patientenmitarbeit, könnten in Kombination mit der klinischen Untersuchung zu homogeneren Ergebnissen der einzelnen Subgruppen führen⁽²⁸⁾.

Für qualitativ hochwertige und transparente Publikationen sollte das CONSORT Statement⁽⁶⁵⁾ beachtet werden. Dieses beschreibt, welche Mindestvoraussetzungen für die Studienveröffentlichung beachtet werden sollten. Eine Prüfliste mit 22 Punkten und ein beispielhaftes Flussdiagramm helfen den Studienautoren die wichtigsten Angaben zu publizieren. Auf jeden Fall sollte eine Vorabveröffentlichung von Daten vermieden werden.

6.3 Evidenz-Basierte Medizin

Die zunehmende Masse an neuen Erkenntnissen über Behandlungsoptionen führt vermehrt zu einer erhöhten Aufmerksamkeit der Evidenz-Basierten Medizin. Hier zeichnet sich der Wunsch nach begründeten Behandlungsrichtlinien ab, die als Orientierungshilfe dienen sollen. Sackett et al⁽⁷⁸⁾ trägt der Kooperation von klinischer Evidenz mit klinischer Erfahrung Rechnung und beschreibt die Evidenz basierten Medizin folgendermaßen:

“Evidence based medicine is the conscientious, explicit, and judicious use of current best evidence in making decisions about the care of individual patients. The practice of evidence based medicine means integrating individual clinical expertise with the best available external clinical evidence from systematic research. “

Die Beschreibung der Evidenz klinischer Studien bietet sich mittels der “Canadian Task Force on the Periodic Health Examination”⁽⁹¹⁾ (Tabelle 14) an.

Evidenzklasse	Kriterium
I	Evidenz aus mindestens einer regelrecht randomisierten und kontrollierten Studie
II-1	Evidenz aus einer gut geplanten, kontrollierten Studie ohne Randomisation
II-2	Evidenz aus einer gut geplanten Kohorten- oder Fallstudie, vorzugsweise von mehr als einem Zentrum oder einer wissenschaftlichen Gruppierung
II-3	Evidenz aus einem Vergleich von Zeiten oder Orten mit oder ohne Intervention
III	Meinungen von anerkannten Autoritäten, basierend auf klinischer Expertise, deskriptiven Studien, Berichten oder Expertengruppen

Tabelle 14 - Einteilung der Evidenzklassen

Hierdurch lassen sich übersichtlich die Evidenzklassen, wie für die eingeschlossen Studien in Tabelle 4, S. 18, dargestellt, aufzeigen.

Diese Einteilung spiegelt jedoch außer der ordnungsgemäßen Randomisation keine weiteren Qualitäts- und Validitätsmerkmale wieder. Diese sollte der Leser daher selbst anhand von einigen Punkt- und Checklisten ermitteln⁽⁵⁹⁾.

Im Falle des Substanz Methylprednisolon kann man zwar die Evidenz in die Klasse I einstufen, die weiteren Qualitätsmerkmale (Veröffentlichungsart, Statistik, Relevanz) sind jedoch unzureichend. Hierdurch lässt sich keine Behandlungsrichtlinie ableiten.

7 Zusammenfassung

Die Rückenmarkverletzung, als abgrenzbare Entität des Neurotraumas, führt zu schwerwiegenden Konsequenzen mit zumeist starker Beeinträchtigung der senso-motorischen Funktionen unterhalb der Läsion. Tierexperimentelle Studienergebnisse der Pathophysiologie ermutigten Wissenschaftler die These zu formulieren, dass die Gabe von Substanzen, direkt nach der Verletzung, den Heilungs- und Regenerationsprozess beim Menschen positiv beeinflussen könnten. In der vorliegenden Arbeit wurden die klinischen, randomisierten und kontrollierten Studien zu pharmakologischen Interventionen in der akuten Phase nach Rückenmarkverletzung genauer untersucht und in einer Übersicht dargestellt. Die Studien zeichneten sich, im Vergleich zu anderen Interventionsstudien nach Rückenmarkverletzung, durch eine hohe Patientenpopulation aus. Schwierigkeiten bestehen im Besonderen bei der Studienqualität (neurologische Funktionsmessung, statistische Methoden, Veröffentlichungsart, Schlussfolgerung der Studienautoren). Die Bildung von Subpopulationen führte in keiner Studie zu homogenen Daten, da die lineare Summation der ordinalen senso-motorischen Punktwerte (nach ASIA) mathematisch nicht zulässig ist. Wir konnten aufzeigen, wie diese Daten linearisiert und in Beziehung zu der potentiellen neurologischen Funktionserholung der Patienten, ausgewertet werden können. Vorteile bestehen in der erweiterten Differenzierungsfähigkeit der Erholung, Ausschaltung von Grenzeffekten durch die begrenzte potentielle Erholung einzelner Patientenpopulationen und der Einsatz von linearen statistischen Methoden.

Es konnten weiterhin dargestellt werden, dass die Aussagekraft der Studien anhand der Einteilung der Canadian Task Force on the Periodic Health Examination (Evidenzklassen I-III) nur unzureichend beurteilbar ist. Weitere Qualitäts- und Validitätsmerkmale müssen berücksichtigt werden.

8 Abbildungen und Tabellen

8.1 Abbildungen

Abbildung 1 – Entwicklung der ermittelten klinischen, randomisierten Studien zwischen 1980 und 2001	14
Abbildung 2 –Kumulative Patientenzahl pro Jahr der ermittelten klinischen, randomisierten Studien.....	15
Abbildung 3 - Prozentuale Verteilung der Studien- und Patientenzahlen von 117 Studien mit 7271 Patienten.....	18
Abbildung 4 - Entwicklung der Klassifikationen und Messmethoden	18
Abbildung 5 – Ermittlung eines prozentueller Anteils der theoretische möglichen Muskelanzahl mit KG-Änderung ≥ 2	18
Abbildung 6 - Formblatt zur neurologischen Diagnostik nach ASIA ⁽¹⁰⁾	18

8.2 Tabellen

Tabelle 1 - Überblick der Studienanzahl und deren kummulative Patientenzahl einzelner Bereiche	17
Tabelle 2 – Gegenüberstellung der Einteilungen des Verletzungsausmaßes nach AIS und Frankel	18
Tabelle 3 – Vergleich der Klassifikation nach Geisler und AIS	18
Tabelle 4 - Übersicht der eingeschlossenen Studien – Evidenzklassen sind auf S. 53 aufgeführt – *Ergebnisse spiegeln die Meinung der Autoren wieder - §primär untersuchte Substanz.....	18
Tabelle 5 –Patienteneinteilung von NASCIS I	18
Tabelle 6 - Behandlungsgruppen von NASCIS II.....	18
Tabelle 7- Gruppeneinteilung von NASCIS III	18
Tabelle 8 - Behandlungsgruppen der Bordeaux-Studie	18
Tabelle 9 – Behandlungsgruppen der Studie Sygen [®] II, *GM-1 hohe Dosierung wurde während der Studie fallengelassen	18
Tabelle 10 – Überblick der Placebo-Kontrollierten Studien.....	18
Tabelle 11 – Kraftgrade eines beispielhaften fiktiven Patienten A (kompletter Paraplegier, AIS A) bei Aufnahme und Entlassung (Darstellung nur einer Körperhälfte).....	18
Tabelle 12 – Kraftgrade eines beispielhaften fiktiven Patienten B (inkompletter Paraplegier, AIS D) bei Aufnahme und Entlassung (Darstellung nur einer Körperhälfte).....	18
Tabelle 13 – Vergleich der Patienten A und B anhand der beschriebenen Methodik	18
Tabelle 14 - Einteilung der Evidenzklassen	18
Tabelle 15 – sensorische Punktskala	18
Tabelle 16 – motorische Punkteskala	18
Tabelle 17 - Beeinträchtigungsskala AIS ⁽⁹⁾	18
Tabelle 18 – Bewertung der Aktivitäten nach FIM	18

9 Anhang

9.1 Phasen der klinischen Studien

Phase I

Primäres Untersuchungsziel besteht hier in der Pharmakokinetik und Dosierungseinschätzung des Medikamentes an häufig gesunden Probanden.

Phase II

Mit Hilfe eines orientierenden Tests soll die Wirksamkeit der Substanz an verschiedenen Krankheiten meistens ohne Kontrollgruppe ermittelt werden.

Phasen I und II werden zumeist aus ethischen Gründen zusammengefasst.

Phase III

Nachdem die Wirksamkeit anhand von experimentellen und Phase II Studien nachgewiesen wurde, vergleicht man das Medikament mit konkurrierenden Therapien auf dessen Wirksamkeit und eventuellen Nebenwirkungen an einer größeren Patientenzahl.

9.2 Empfehlungen von ASIA

9.2.1 Definitionen

Tetraplegie

Dieser Begriff beschreibt eine Beeinträchtigung oder den Ausfall der motorischen und/oder sensorischen Funktionen in den zervikalen Segmenten des Rückenmarks aufgrund einer Verletzung innerhalb des Spinalkanals. Diese zeigt sich in einer Beeinträchtigung der Arme, des Rumpfes, der Beine sowie der Beckenorgane. Nicht eingeschlossen sind der Plexus brachiales oder Verletzungen von peripheren Nerven außerhalb des Nervenkanals. Tetraplegie wird gegenüber Quadriplegie bevorzugt.

Paraplegie

Dieser Begriff bezieht sich auf eine Beeinträchtigung oder den Ausfall der motorischen und/oder sensorischen Funktionen in den thorakalen, lumbalen oder sakralen (aber nicht zervikalen) Segmenten des Rückenmarks, weiterhin sekundär auf eine Verletzung der neuronalen Strukturen innerhalb des Spinalkanals. Als Folge der Paraplegie ist zwar die Funktion der Arme erhalten, aber, abhängig von der Höhe der Verletzung, sind Rumpf, Beine und Beckenorgane zusätzlich beeinträchtigt. Eingeschlossen sind Verletzungen der Cauda Equina und des Conus Medullaris, nicht aber Verletzungen des lumbosakralen Plexus und peripheren Nerven außerhalb des Nervenkanals.

Quadriparese und Paraparese

Diese Begriffe sollten nicht mehr angewandt werden, denn sie beschreiben unvollständige Läsionen ungenau (S. 18).

Dermatom

Dieser Begriff bezeichnet diejenige Hautregion, welche von den sensorischen Axonen der neuronalen Wurzeln eines Segmentes innerviert wird.

Myotom

Dieser Begriff beschreibt diejenigen Muskelfasern, welche von den motorischen Axonen der neuronalen Wurzel eines Segmentes innerviert werden.

Neurologische Höhe, sensorische Höhe und motorische Höhe

Die *neurologische* Höhe beschreibt das am weitesten kaudal liegende Segment des Rückenmarks mit normaler sensorischer und motorischer Funktion auf beiden Seiten des Körpers. Die Segmente, in denen man normale Funktionen auffindet, weichen häufig auf den Seiten des Körpers und in Bezug auf sensorische und motorische Funktion ab. Somit lassen sich vier verschiedene Segmente zur Feststellung der neurologischen Höhe feststellen, z.B. Rechts-Sensorisch, Links-Sensorisch, Rechts-Motorisch, Links-Motorisch. In solchen Fällen wird empfohlen jedes einzelne Segment anzugeben und nicht eine einzige „Höhe“ zu benutzen.

Die *sensorische* Höhe beschreibt das am weitesten kaudal liegende Segment des Rückenmarks, welche normale sensorische Funktionen aufweist. Das Gleiche gilt für die *motorische* Höhe in Bezug auf die motorische Funktion.

Diese „Höhen“ werden durch neurologische Untersuchungen von (a) eines sensorischen Schlüsselpunktes innerhalb der einzelnen 28 Dermatome der rechten und linken Seite des Körpers und (b) eines Schlüsselmuskels innerhalb der 10 Myotome der rechten und linken Seite des Körpers festgestellt.

Skelethöhe

Dieser Begriff beschreibt diejenige Höhe in der durch radiologische Untersuchungen der größte Wirbelschaden gefunden wird.

Sensorische Punktzahl und motorische Punktzahl

Spezifische Punktwerte werden nach den weiter unten beschriebenen Methoden (S. 18) ermittelt und summiert.

Unvollständige Verletzung

Sollte teilweise sensorische und/oder motorische Funktionen unterhalb der neurologischen Höhe erhalten sein und beinhalten diese auch das unterste sakrale Segment, so wird die Verletzung als unvollständig bezeichnet. Eine sakrale Empfindung beinhaltet die Schleimhaut/Haut Grenze im analen Bereich, sowie tiefe anale Empfindung. Die motorische Funktion wird durch eine Präsenz der willkürlichen Kontraktion des externen analen Sphinkters mit Hilfe einer digitalen Untersuchung festgestellt.

Vollständige Verletzung

Dieser Begriff wird verwendet, falls keine sensorischen und motorischen Funktionen im untersten sakralen Segment vorhanden sind.

Zone der teilweisen Erhaltung

Dieser Begriff bezieht sich auf diejenigen Dermatome und Myotome unterhalb der neurologischen Höhe, in denen die Innervation teilweise erhalten ist. Sollten einige beeinträchtigte sensorischen und/oder motorische Funktionen unterhalb des niedrigsten normalen Segments gefunden werden, sollte die genaue Anzahl der betroffenen Segmente für beide Seiten des Körpers als Zone der teilweisen Erhaltung gekennzeichnet werden. Dieser Begriff wird nur im Zusammenhang mit einer vollständigen Verletzung benutzt.

9.2.2 Klinische Syndrome**Zentralmark-Syndrom**

Eine Verletzung, die fast immer in der zervikalen Region auftritt, deren Folge ein Ausbleiben der Empfindung im sakralen Bereich ist und eine stärkere Schwäche der oberen Gliedmaßen als unteren aufweist.

Brown-Sequard Syndrom

Eine Verletzung, deren Folge eine erhöhte ipsilaterale propriozeptive und motorische Beeinträchtigung und ein kontralateraler Verlust der Sensitivität für Schmerz und Temperatur ist.

Anteriormark-Syndrom

Eine Verletzung, deren Folge ein unterschiedlicher Verlust der motorischen Funktion und der Empfindung für Schmerz und Temperatur ist, wobei die Propriozeption erhalten geblieben ist.

Conus Medullaris Syndrom

Eine Verletzung des sakralen Marks (conus) und der lumbalen Nervenwurzeln innerhalb der Spinalkanals, dessen Folge meistens eine Reflexlosigkeit der Blase, des Darms und der unteren Gliedmaßen darstellt. Manchmal weisen die sakralen Segmente erhaltene Reflexe auf, z.B. bulbocavernöse und Miktionsreflexe.

Cauda equina Syndrom

Verletzung der lumbosakralen Nervenwurzeln innerhalb der neuronalen Kanals, deren Folge eine Reflexlosigkeit der Blase, des Darms und der unteren Gliedmaßen ist.

9.2.3 Die Klinische Untersuchung nach ASIA⁽⁹⁾**Die neurologische Untersuchung**

Anhand einer standardisierten neurologischen Untersuchung wird versucht die sensorische und motorische Höhe der Verletzung zu ermitteln. Des Weiteren werden Gesamtpunktzahlen vergeben, welche die sensorische und motorische

Funktion und das Ausmaß der Verletzung charakterisieren sollen. Sollte während der Untersuchung aus irgendwelchen Gründen eine der erforderlichen sensorischen oder motorischen Schlüsselpunkte nicht messbar sein, so werden keine Punktezahlen, sondern „NT“ (nicht testierbar) eingetragen. Für diejenige Seite des Körpers und zu diesem Zeitpunkt der Behandlung können somit keine Gesamtpunktzahlen berechnet werden.

Die sensorische Untersuchung

Für jedes Dermatom werden die sensorischen Sensationen für Nadelstich (z.B. Einmal-Sicherheitsnadel) und leichte Berührungsempfindung (z.B. mittels Wollstoff) ermittelt. Punkte werden nach der in Tabelle 15 beschriebenen Skala vergeben.

Punkte	Empfindung
0	Nicht vorhanden
1	beeinträchtigt (teilweise oder veränderte Empfindung, Hypersensitivität eingeschlossen)
2	Normal
NT	Nicht testierbar

Tabelle 15 – sensorische Punktskala

Die motorische Untersuchung

Für jedes der 10 Dermatome wird ein Schlüsselmuskel auf beiden Seiten des Körpers untersucht und Punkte für die motorische Funktion vergeben (Tabelle 16).

Punkte	Motorische Funktion
0	Vollständige Lähmung
1	Tastbare oder sichtbare Kontraktion
2	Aktive Bewegung, volles Bewegungsausmaß ohne Gravitation
3	Aktive Bewegung, volles Bewegungsausmaß mit Gravitation
4	Aktive Bewegung, volles Bewegungsausmaß gegen mittleren Widerstand
5	(normale) aktive Bewegung, volles Bewegungsausmaß gegen starken Widerstand
NT	nicht testierbar

Tabelle 16 – motorische Punkteskala

9.2.4 Beeinträchtigungsskala AIS⁽⁹⁾

Das Ausmaß der motorischen und sensorischen Beeinträchtigung nach Rückenmarksschädigung wird durch die in Tabelle 17 beschriebenen Skala AIS kategorisiert.

Kategorie	Art der Beeinträchtigung
A	<i>Vollständig.</i> Es sind keine sensorischen und motorischen Funktionen in den sakralen Segmenten S4-S5 erhalten.
B	<i>Unvollständig.</i> Es sind sensorische aber keine motorischen Funktionen unterhalb der neurologischen Höhe erhalten, S4-S5 eingeschlossen.
C	<i>Unvollständig.</i> Die motorischen Funktionen sind unterhalb der neurologischen Höhe erhalten und mehr als die Hälfte der Schlüsselmuskeln unterhalb der neurologischen Höhe weisen eine Punktzahl von weniger als 3 auf.
D	<i>Unvollständig.</i> Die motorischen Funktionen unterhalb der neurologischen Höhe sind erhalten und mindestens die Hälfte der Schlüsselmuskeln unterhalb der neurologischen Höhe weisen eine Punktzahl von 3 oder höher auf.
E	<i>Normal.</i> Die sensorischen und motorischen Funktionen sind normal.

Tabelle 17 - Beeinträchtigungsskala AIS⁽⁹⁾

STANDARD NEUROLOGICAL CLASSIFICATION OF SPINAL CORD INJURY



MOTOR

KEY MUSCLES

	R	L
C2		
C3		
C4		
C5		
C6		
C7		
C8		
T1		
T2		
T3		
T4		
T5		
T6		
T7		
T8		
T9		
T10		
T11		
T12		
L1		
L2		
L3		
L4		
L5		
S1		
S2		
S3		
S4-5		

0 = total paralysis
 1 = palpable or visible contraction
 2 = active movement, gravity eliminated
 3 = active movement, against gravity
 4 = active movement, against some resistance
 5 = active movement, against full resistance
 NT = not testable

SENSORY

KEY SENSORY POINTS

	R	L	LIGHT TOUCH	PIN PRICK
C2				
C3				
C4				
C5				
C6				
C7				
C8				
T1				
T2				
T3				
T4				
T5				
T6				
T7				
T8				
T9				
T10				
T11				
T12				
L1				
L2				
L3				
L4				
L5				
S1				
S2				
S3				
S4-5				

0 = absent
 1 = impaired
 2 = normal
 NT = not testable

* Key Sensory Points

TOTALS + = MOTOR SCORE (100)

TOTALS + = MOTOR SCORE (50) (MAXIMUM)

TOTALS + = MOTOR SCORE (56) (MAXIMUM)

TOTALS + = MOTOR SCORE (56) (MAXIMUM)

Any anal sensation (Yes/No)

PIN PRICK SCORE (max: 112)

LIGHT TOUCH SCORE (max: 112)

NEUROLOGICAL LEVEL The most caudal segment with normal function

R L

COMPLETE OR INCOMPLETE? Incomplete = Any sensory or motor function in S4-S5

ASIA IMPAIRMENT SCALE

ZONE OF PARTIAL PRESERVATION Caudal extent of partially preserved segments

R L

SENSORY MOTOR

SENSORY MOTOR

This form may be copied freely but should not be altered without permission from the American Spinal Injury Association.

Abbildung 6 - Formblatt zur neurologischen Diagnostik nach ASIA ⁽¹⁰⁾

9.3 Functional independence measure (FIM)⁽⁴⁰⁾

Dieser Standard wurde entwickelt, um den Patienten verstärkt als individuelle Person zu betrachten und die Auswirkungen der Behinderung und Behandlung in Bezug auf Alltagsverrichtungen zu ermitteln. Hierbei werden sechs Bereiche abgedeckt: Selbstversorgung, Sphinkterkontrolle, Mobilität, Bewegung, Kommunikation und soziales Verständnis. Innerhalb jedes Bereiches werden zwei oder mehrere spezifische Aktivitäten bewertet, zum Beispiel Essen, Trinken, Bürsten, Baden, Ankleiden, usw. Diese insgesamt achtzehn Aktivitäten werden anhand der in Tabelle 18 beschriebenen Sieben-Punkte Skala bewertet.

Punkte	Beschreibung
Unabhängig (keine menschliche Hilfe ist erforderlich):	
7	Vollständige Unabhängigkeit: Die Aktivität wird normalerweise sicher, ohne Veränderungen, technischen Hilfsgeräten und innerhalb akzeptabler Zeit vollbracht.
6	Veränderte Unabhängigkeit: Es wird ein technisches Hilfsgerät und/oder mehr Zeit benötigt und/oder diese wird nicht sicher ausgeführt.
Abhängig (Menschliche Aufsicht oder physische Hilfe wird benötigt):	
5	Aufsicht oder Aufbau: Keine physische Hilfe wird benötigt, aber es wird ein Aufbau oder Überredung benötigt.
4	Hilfe durch minimalen Kontakt: Der Patient benötigt nicht mehr als Berührungen und bringt mehr als 75% der Arbeit selbst auf.
3	Mittlere Hilfe: Der Patient benötigt mehr als nur Berührungen und kann zwischen 50% und 75% der Arbeit selbst aufbringen.
2	Maximale Hilfe: Der Patient bringt zwischen 25% und 50% der Arbeit selber auf.
1	Vollständige Hilfe: Der Patient bringt zwischen 0% und 25% der Arbeit selbst auf.

Tabelle 18 – Bewertung der Aktivitäten nach FIM

9.4 Spezialisierte Internetseiten

- SCI-Information Network: <http://www.spinalcord.uab.edu/>
- CRISP - Computer Retrieval of Information on Scientific Projects, Hit List: http://commons.cit.nih.gov/crisp3/crisp_lib.query
- CareCureCommunity: <http://carecure.rutgers.edu/spinewire/index.html>
- National Center for Health Statistics: <http://www.cdc.gov/nchs/default.htm>
- National Spinal Cord Injury Association: <http://www.spinalcord.org/>
- Office of Extramural Research – Grants Homepage: <http://grants.nih.gov/grants/oer.htm>
- International Campaign for Cures of Spinal Cord Injury Paralysis: <http://www.campaignforcure.org>

Literaturverzeichnis

1. Centerwatch - Clinical Trials Listing Service (2002)
<http://www.centerwatch.com>
2. Clinicaltrials.gov (2002)
<http://www.clinicaltrials.gov>
3. Cochrane Collaboration (2002)
<http://www.cochrane.de>
4. Current Controlled Trials (2002)
<http://controlled-trials.com>
5. Scirus - For Scientific Information Only (2002)
<http://www.scirus.com>
6. American Spinal Cord Injury Association (2003)
<http://www.asia-spinalinjury.org/home/index.html>
7. Cochrane Injuries Group (2003)
<http://www.cochrane-injuries.lshtm.ac.uk>
8. Amar, A.P., Levy, M.L. (1999)
Pathogenesis and pharmacological strategies for mitigating secondary damage in acute spinal cord injury
Neurosurgery, 44, 1027-1039
9. American Spinal Injury Association (1992)
International Standards for Neurological and Functional Classification of Spinal Cord Injury
Chicago, American Spinal Injury Association, International Medical Society of Paraplegia - ASIA/IMSOP, Revised
10. American Spinal Injury Association
Standard neurological classification of spinal cord injury (2000)
http://www.asia-spinalinjury.org/publications/2001_Classif_worksheet.pdf
11. Anderson, D.K., Braughler, J.M., Hall, E.D., Waters, T.R., McCall, J.M., Means, E.D. (1988)
Effects of treatment with U-74006F on neurological outcome following experimental spinal cord injury
J. Neurosurg., 69, 562-567
12. Apuzzo, M. (2002)
Pharmacological Therapy after Acute Cervical Spinal Cord Injury
Neurosurgery, 50, 63-72
13. Benzel, E.C., Larson, S.J. (1987)
Functional recovery after decompressive spine operation for cervical spine fractures
Neurosurgery, 20, 742-746
14. Bracken, M.B. (1991)
Treatment of acute spinal cord injury with methylprednisolone: results of a multicenter, randomized clinical trial
J. Neurotrauma, 8 Suppl 1, S47-S50
15. Bracken, M.B. (2000)
Methylprednisolone and spinal cord injury
J. Neurosurg., 93, 175-179

16. Bracken, M.B., Collins, W.F., Freeman, D.F., Shepard, M.J., Wagner, F.W., Silten, R.M., Hellenbrand, K.G., Ransohoff, J., Hunt, W.E., Perot, P.L., Jr., . (1984)
Efficacy of methylprednisolone in acute spinal cord injury
Jama, 251, 45-52
17. Bracken, M.B., Holford, T.R. (1993)
Effects of timing of methylprednisolone or naloxone administration on recovery of segmental and long-tract neurological function in NASCIS 2
J. Neurosurg., 79, 500-507
18. Bracken, M.B., Shepard, M.J., Collins, W.F., Holford, T.R., Young, W., Baskin, D.S., Eisenberg, H.M., Flamm, E., Leo-Summers, L., Maroon, J., . (1990)
A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury. Results of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study
N. Engl. J. Med., 322, 1405-1411
19. Bracken, M.B., Shepard, M.J., Collins, W.F., Jr., Holford, T.R., Baskin, D.S., Eisenberg, H.M., Flamm, E., Leo-Summers, L., Maroon, J.C., Marshall, L.F., . (1992)
Methylprednisolone or naloxone treatment after acute spinal cord injury: 1-year follow-up data. Results of the second National Acute Spinal Cord Injury Study
J. Neurosurg., 76, 23-31
20. Bracken, M.B., Shepard, M.J., Hellenbrand, K.G., Collins, W.F., Leo, L.S., Freeman, D.F., Wagner, F.C., Flamm, E.S., Eisenberg, H.M., Goodman, J.H., . (1985)
Methylprednisolone and neurological function 1 year after spinal cord injury. Results of the National Acute Spinal Cord Injury Study
J. Neurosurg., 63, 704-713
21. Bracken, M.B., Shepard, M.J., Holford, T.R., Leo-Summers, L., Aldrich, E.F., Fazl, M., Fehlings, M., Herr, D.L., Hitchon, P.W., Marshall, L.F., Nockels, R.P., Pascale, V., Perot, P.L., Jr., Piepmeier, J., Sonntag, V.K., Wagner, F., Wilberger, J.E., Winn, H.R., Young, W. (1997)
Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury. Results of the Third National Acute Spinal Cord Injury Randomized Controlled Trial. National Acute Spinal Cord Injury Study
Jama, 277, 1597-1604
22. Bracken, M.B., Shepard, M.J., Holford, T.R., Leo-Summers, L., Aldrich, E.F., Fazl, M., Fehlings, M.G., Herr, D.L., Hitchon, P.W., Marshall, L.F., Nockels, R.P., Pascale, V., Perot, P.L., Jr., Piepmeier, J., Sonntag, V.K., Wagner, F., Wilberger, J.E., Winn, H.R., Young, W. (1998)
Methylprednisolone or tirilazad mesylate administration after acute spinal cord injury: 1-year follow up. Results of the third National Acute Spinal Cord Injury randomized controlled trial
J. Neurosurg., 89, 699-706

23. Braugher, J.M. (1985)
Lipid peroxidation-induced inhibition of gamma-aminobutyric acid uptake in rat brain synaptosomes: protection by glucocorticoids
J. Neurochem., 44, 1282-1288
24. Braugher, J.M., Hall, E.D. (1981)
Acute enhancement of spinal cord synaptosomal (Na⁺ + K⁺)-ATPase activity in cats following intravenous methylprednisolone
Brain Res., 219, 464-469
25. Burns, A.S., Ditunno, J.F. (2001)
Establishing prognosis and maximizing functional outcomes after spinal cord injury: a review of current and future directions in rehabilitation management
Spine, 26, S137-S145
26. Clarke, M., Oxman, A.D. (2001)
Cochrane Reviewers Handbook,
in: The Cochrane Library, Issue 4, 2001;
4.4.1. Aufl., Update Software, Oxford
27. Coleman, W.P., Benzel, D., Cahill, D.W., Ducker, T., Geisler, F., Green, B., Gropper, M.R., Goffin, J., Madsen, P.W., III, Maiman, D.J., Ondra, S.L., Rosner, M., Sasso, R.C., Trost, G.R., Zeidman, S. (2000)
A critical appraisal of the reporting of the National Acute Spinal Cord Injury Studies (II and III) of methylprednisolone in acute spinal cord injury
J. Spinal Disord., 13, 185-199
28. Curt, A., Dietz, V. (1999)
Electrophysiological recordings in patients with spinal cord injury: significance for predicting outcome
Spinal Cord., 37, 157-165
29. de la Torre, J.C. (1981)
Spinal cord injury. Review of basic and applied research
Spine, 6, 315-335
30. DeVivo, M.J. (1997)
Causes and costs of spinal cord injury in the United States
Spinal Cord., 35, 809-813
31. Ditunno, J.F., Cohen, M.E., Formal, C., Whiteneck, G.G. (1995)
Functional Outcomes, 171-184
in: Spinal cord injury
clinical outcomes from the model systems; Aspen Publishers,
Gaithersburg, Md
32. Ditunno, J.F., Jr. (1992)
Functional assessment measures in CNS trauma
J. Neurotrauma, 9 Suppl 1, S301-S305
33. Ditunno, J.F., Jr., Young, W., Donovan, W.H., Creasey, G. (1994)
The international standards booklet for neurological and functional classification of spinal cord injury. American Spinal Injury Association
Paraplegia, 32, 70-80
34. Ducker, T.B., Zeidman, S.M. (1994)
Spinal cord injury. Role of steroid therapy
Spine, 19, 2281-2287

35. Dumont, R.J., Verma, S., Okonkwo, D.O., Hurlbert, R.J., Boulos, P.T., Ellegala, D.B., Dumont, A.S. (2001)
Acute spinal cord injury, part II: contemporary pharmacotherapy
Clin. Neuropharmacol., 24, 265-279
36. Faden, A.I. (1997)
Therapeutic approaches to spinal cord injury
Adv. Neurol., 72, 377-386
37. Faden, A.I., Jacobs, T.P., Mougey, E., Holaday, J.W. (1981)
Endorphins in experimental spinal injury: therapeutic effect of naloxone
Ann. Neurol., 10, 326-332
38. Ferrari, G., Greene, L.A. (1998)
Promotion of neuronal survival by GM1 ganglioside. Phenomenology and mechanism of action
Ann. N. Y. Acad. Sci., 845, 263-273
39. Frankel, H.L., Hancock, D.O., Hyslop, G., Melzak, J., Michaelis, L.S., Ungar, G.H., Vernon, J.D., Walsh, J.J. (1969)
The value of postural reduction in the initial management of closed injuries of the spine with paraplegia and tetraplegia. I
Paraplegia, 7, 179-192
40. Fuhrer MJ (1987)
Rehabilitation Outcomes: Analysis and Measurement
Hamilton BB, G.C.S.F., et al A uniform national data system for medical rehabilitation , 137-147 Baltimore, Paul H Brookes
41. Galandiuk, S., Raque, G., Appel, S., Polk, H.C., Jr. (1993)
The two-edged sword of large-dose steroids for spinal cord trauma
Ann. Surg., 218, 419-425
42. Geisler, F.H. (1993)
GM-1 ganglioside and motor recovery following human spinal cord injury
J. Emerg. Med., 11 Suppl 1, 49-55
43. Geisler, F.H. (1998)
Clinical trials of pharmacotherapy for spinal cord injury
Ann. N. Y. Acad. Sci., 845, 374-381
44. Geisler, F.H., Coleman, W.P., Grieco, G., Poonian, D. (2001)
Measurements and recovery patterns in a multicenter study of acute spinal cord injury
Spine, 26, S68-S86
45. Geisler, F.H., Coleman, W.P., Grieco, G., Poonian, D. (2001)
Recruitment and early treatment in a multicenter study of acute spinal cord injury
Spine, 26, S58-S67
46. Geisler, F.H., Coleman, W.P., Grieco, G., Poonian, D. (2001)
The Sygen multicenter acute spinal cord injury study
Spine, 26, S87-S98
47. Geisler, F.H., Dorsey, F.C., Coleman, W.P. (1990)
GM1 gangliosides in the treatment of spinal cord injury: report of preliminary data analysis
Acta Neurobiol. Exp. (Warsz.), 50, 515-521

48. Geisler, F.H., Dorsey, F.C., Coleman, W.P. (1991)
Recovery of motor function after spinal-cord injury--a randomized, placebo-controlled trial with GM-1 ganglioside
N. Engl. J. Med., 324, 1829-1838
49. Geisler, F.H., Dorsey, F.C., Coleman, W.P. (1992)
GM-1 ganglioside in human spinal cord injury
J. Neurotrauma, 9 Suppl 2, S517-S530
50. Geisler, F.H., Dorsey, F.C., Coleman, W.P. (1993)
Past and current clinical studies with GM-1 ganglioside in acute spinal cord injury
Ann. Emerg. Med., 22, 1041-1047
51. Go, B., DeVivo, M., Richards, J. (1995)
The epidemiology of spinal cord injury, 21-51
in: Stover, S.L., DeLisa, J.A., Whiteneck, G.G.: *Spinal cord injury: clinical outcomes from the model systems*; Aspen Publishers, Gaithersburg
52. Godlee, F. (1994)
The Cochrane Collaboration
BMJ, 309, 969-970
53. Hall, E.D. (1992)
The neuroprotective pharmacology of methylprednisolone
J. Neurosurg., 76, 13-22
54. Hall, E.D., Braughler, J.M. (1982)
Glucocorticoid mechanisms in acute spinal cord injury: a review and therapeutic rationale
Surg. Neurol., 18, 320-327
55. Hall, E.D., Wolf, D.L., Braughler, J.M. (1984)
Effects of a single large dose of methylprednisolone sodium succinate on experimental posttraumatic spinal cord ischemia. Dose-response and time-action analysis
J Neurosurg., 61, 124-130
56. Hall, E.D., Yonkers, P.A., Andrus, P.K., Cox, J.W., Anderson, D.K. (1992)
Biochemistry and pharmacology of lipid antioxidants in acute brain and spinal cord injury
J. Neurotrauma, 9 Suppl 2, S425-S442
57. Hanigan, W.C., Anderson, R.J. (1992)
Commentary on NASCIS-2
J. Spinal Disord., 5, 125-131
58. Horita, A. (1998)
An update on the CNS actions of TRH and its analogs
Life Sci., 62, 1443-1448
59. Hurlbert, R.J. (2000)
Methylprednisolone for acute spinal cord injury: an inappropriate standard of care
J. Neurosurg., 93, 1-7
60. Janssen, L., Hansebout, R.R. (1989)
Pathogenesis of spinal cord injury and newer treatments. A review
Spine, 14, 23-32

61. Kiwerski, J. (1992)
[Use of dexamethasone in the treatment of spinal cord injuries in the early post-traumatic period]
Neurol. Neurochir. Pol., 26, 518-527
62. Leake, G.C., Pascale, V.J., Alfano, S.L., Bracken, M.B. (1990)
Methylprednisolone for acute spinal cord injury
Am. J. Hosp. Pharm., 47, 1977-1978
63. Marino, R.J., Ditunno, J.F., Jr., Donovan, W.H., Maynard, F., Jr. (1999)
Neurologic recovery after traumatic spinal cord injury: data from the Model Spinal Cord Injury Systems
Arch. Phys. Med. Rehabil., 80, 1391-1396
64. Maynard, F.M., Jr., Bracken, M.B., Creasey, G., Ditunno, J.F., Jr., Donovan, W.H., Ducker, T.B., Garber, S.L., Marino, R.J., Stover, S.L., Tator, C.H., Waters, R.L., Wilberger, J.E., Young, W. (1997)
International Standards for Neurological and Functional Classification of Spinal Cord Injury. American Spinal Injury Association
Spinal Cord., 35, 266-274
65. Moher, D., Schulz, K.F., Altman, D.G. (2001)
The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials
Lancet, 357, 1191-1194
66. National Library of Medicine
PubMed (2003)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>
67. Nesathurai, S. (1998)
Steroids and spinal cord injury: revisiting the NASCIS 2 and NASCIS 3 trials
J. Trauma, 45, 1088-1093
68. Olsson, Y., Sharma, H.S., Nyberg, F., Westman, J. (1995)
The opioid receptor antagonist naloxone influences the pathophysiology of spinal cord injury
Prog. Brain Res., 104, 381-399
69. Otani, K., Abe, H., Kadoya, S. (1994)
Beneficial effect of methylprednisolone sodium succinate in the treatment of acute spinal cord injury [in japanisch]
Sekitsu Sekizui, 7, 633-647
70. Pitts, L.H., Ross, A., Chase, G.A., Faden, A.I. (1995)
Treatment with thyrotropin-releasing hormone (TRH) in patients with traumatic spinal cord injuries
J. Neurotrauma, 12, 235-243
71. Pointillart, V., Petitjean, M.E., Wiart, L., Vital, J.M., Lassie, P., Thicoipe, M., Dabadie, P. (2000)
Pharmacological therapy of spinal cord injury during the acute phase
Spinal Cord., 38, 71-76

72. Prendergast, M.R., Saxe, J.M., Ledgerwood, A.M., Lucas, C.E., Lucas, W.F. (1994)
Massive steroids do not reduce the zone of injury after penetrating spinal cord injury
J. Trauma, 37, 576-579
73. Rhoney, D.H., Luer, M.S., Hughes, M., Hatton, J. (1996)
New pharmacologic approaches to acute spinal cord injury
Pharmacotherapy, 16, 382-392
74. Rosner, M.J. (1991)
National acute spinal cord injury study of methylprednisolone or naloxone
Neurosurgery, 28, 628-629
75. Rosner, M.J. (1992)
Methylprednisolone for spinal cord injury
J. Neurosurg., 77, 324-325
76. Rosner, M.J. (1994)
Treatment of spinal cord injury
J. Neurosurg., 80, 954-955
77. Sackett, D.L. (1994)
Cochrane Collaboration
BMJ, 309, 1514c-1515
78. Sackett, D.L., Rosenberg, W.M.C., Gray, J.A.M., Haynes, R.B., Richardson, W.S. (1996)
Evidence based medicine: what it is and what it isn't
BMJ, 312, 71-72
79. Shapiro, S.A. (1992)
Methylprednisolone for spinal cord injury
J. Neurosurg., 77, 324-327
80. Short, D.J., El Masry, W.S., Jones, P.W. (2000)
High dose methylprednisolone in the management of acute spinal cord injury - a systematic review from a clinical perspective
Spinal Cord., 38, 273-286
81. Sonntag, V.K., Douglas, R.A. (1992)
Management of cervical spinal cord trauma
J. Neurotrauma, 9 Suppl 1, S385-S396
82. Stauffer, E.S. (1983)
Rehabilitation of posttraumatic cervical spinal cord quadriplegia and paraplegia,
in: Cervical Spine Research Society, Editorial, S.: The Cervical spine;
Lippincott, Philadelphia
83. Stover, S.L., DeLisa, J.A., Whiteneck, G.G. (1995)
Spinal cord injury
clinical outcomes from the model systems
Aspen Publishers, Gaithersburg, Md
84. Tator, C.H. (1995)
Update on the pathophysiology and pathology of acute spinal cord injury
Brain Pathol., 5, 407-413

85. The National SCI Statistical Center (1999)
Facts and figures at a glance
Birmingham, University of Alabama
86. Velmahos, G.C., Degiannis, E., Hart, K., Souter, I., Saadia, R. (1995)
Changing profiles in spinal cord injuries and risk factors influencing
recovery after penetrating injuries
J Trauma, 38, 334-337
87. Walker, M.D. (1991)
Acute spinal-cord injury
N. Engl. J Med., 324, 1885-1887
88. Waters, R.L., Adkins, R.H., Yakura, J.S., Sie, I. (1993)
Motor and sensory recovery following complete tetraplegia
Arch. Phys. Med. Rehabil., 74, 242-247
89. Waters, R.L., Adkins, R.H., Yakura, J.S., Sie, I. (1994)
Motor and sensory recovery following incomplete tetraplegia
Arch. Phys. Med. Rehabil., 75, 306-311
90. Waters, R.L., Sie, I., Adkins, R.H., Yakura, J.S. (1995)
Motor recovery following spinal cord injury caused by stab wounds: a
multicenter study
Paraplegia, 33, 98-101
91. Woolf, S.H., Battista, R.N., Anderson, G.M., Logan, A.G., Wang, E.
(1990)
Assessing the clinical effectiveness of preventive maneuvers: analytic
principles and systematic methods in reviewing evidence and developing
clinical practice recommendations. A report by the Canadian Task Force
on the Periodic Health Examination
J Clin. Epidemiol., 43, 891-905
92. Young, W., DeCrescito, V., Flamm, E.S., Blight, A.R., Gruner, J.A. (1988)
Pharmacological therapy of acute spinal cord injury: studies of high dose
methylprednisolone and naloxone
Clin. Neurosurg., 34, 675-697

Danksagung

Ich danke ganz herzlich meinem Doktorvater Prof. Dr. Dr. H. Schlüsener für das Überlassen des Themas und für die Annahme als Doktorand im Institut für Hirnforschung.

Dr. Jan M. Schwab danke ich für die Ideen, die Anlass für diese Arbeit waren, seine Betreuung und seine ständige Diskussionsbereitschaft.

Vor allem danke ich Anne-Cathérine Argast für die vielen motivierenden Gespräche und für ihre Unterstützung in jeder Hinsicht.

Lebenslauf

Name Ralph Jäger

geboren 16. April 1977 in Reutlingen

Eltern Dr. med. dent. Norbert Jäger und Dr. med. dent. Maria Jäger

Bruder Dr. med. dent. Berthold Jäger (geboren 1975)

Schulbildung

1985 - 1989 Mathäus-Beger Schule Reutlingen

1989 – 1997 Isolde-Kurz-Gymnasium Reutlingen
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Zivildienst 1997 – 1998 Universitätskrankenhaus Tübingen

Studium

Oktober 1998 Immatrikulation an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen im Fach Humanmedizin

März 2001 Ärztliche Vorprüfung

März 2002 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

April 2004 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

18.05.2005 Ärztliche Prüfung, 3. Staatsexamen