

Raban Heller  
Dr. med.

## **Prädiktion des neurologischen Remissionspotentials nach traumatischer Rückenmarksverletzung**

Fach/Einrichtung: Orthopädie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Arash Moghaddam-Alvandi

Monozyten lösen nach verschiedenen Verletzungsarten entscheidende Aktivitäten für die Regenerationsprozesse aus. Das Überleben von Neuronen, die nach einer traumatischen Rückenmarksverletzung mechanischem und oxidativem Stress ausgesetzt sind, hängt von einer Vielzahl von Faktoren ab.

Das Ziel der Studie stellte die Untersuchung eines Zusammenhanges zwischen der neurologischen Remissionswahrscheinlichkeit nach einer traumatischen Rückenmarksverletzung und der individuellen Rekrutierungs-Dynamik von Monozyten dar. Die Analysen erfolgten unter Berücksichtigung des reaktiven Potentials der Lymphozyten, der zeitabhängigen Zytokin- und Chemokinexpression, sowie der Muster von Spurenelementkonzentrationen vor dem Hintergrund klinischer Kovariaten.

Die Analyse der Dynamik der Chemokine zeigte die prognostische Relevanz der CC-Chemokinligand 2 (CCL-2) Konzentration unter Adjustierung für das individuelle Level der neurologischen Verletzung. Die Prognostische Modellierung ergab eine Fläche unter der Isosensitivitätskurve von 93.1%. Die dynamischen Veränderungen der Serum-Selen- und Selenoprotein P Konzentrationen innerhalb der ersten 24 Stunden der Aufnahme konnten in ein vielversprechendes Werkzeug zur Prädiktion der neurologischen Remission mit einer Fläche von 90,0% unter der Isosensitivitätskurve übersetzt werden. Die Zink-Konzentrationen der Patienten nach traumatischer Rückenmarksverletzung sanken im Gegensatz zu den Kontrollen signifikant und erreichten ihr Minimum innerhalb der ersten neun Stunden nach der Verletzung ( $p < 0,001$ ).

Die Dynamik des Clusters der intermediären CD14<sup>-</sup>/CD16<sup>+</sup>/IL10<sup>+</sup>/CXCR4<sup>int</sup>-Monozyten unterschied sich signifikant zwischen Patienten ohne neurologische Remission (G0) von Patienten mit einer Verbesserung (G1) um 1 oder 2 Schritte der AIS - American Spinal Injury Association-Classification - (Kruskal-Wallis-Test,  $p = 0,010$ ,  $G0 < G1$ , AIS+:  $1 < G1$ , AIS+: 2) innerhalb von 24 Stunden nach Unfallereignis. Diese Dynamik zeigte sich umgekehrt mit einem Anstieg von Enolase und Selenbindendes Protein 1 (SELENBP1) 14 Tage nach der Verletzung assoziiert.

Im Elastic Net Modell konnte einen Zusammenhang zwischen dem Anstieg einer Subpopulation von intermediären CD14<sup>-</sup>/CD16<sup>+</sup>/IL10<sup>+</sup>/CXCR4<sup>int</sup>-Monozyten und einer mit einem verbesserten neurologischen Ergebnis assoziierten Immunantwort innerhalb von 24 Stunden nach der Verletzung identifiziert werden. Diese Ergebnisse spiegeln sich in der durchweg erhöhten Reaktion der Lymphozyten auf die Mitogenstimulation von Patienten mit signifikanter neurologischer Remission wider. Früh erhöhte Konzentrationen von

CD14-/CD16+/IL10+/CXCR4<sup>int</sup>-Monozyten waren mit höheren Chancen auf ZNS-Regeneration und verbesserter neurologischer Remission verbunden. Die Clusterdynamik von CD14-/CD16+/IL10+/CXCR4<sup>int</sup>-Monozyten in der frühakuten Phase nach der Verletzung ergab ein Maximum an prognostischer Information hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit neurologischer Remission (mittlere Parameterschätzung: 0,207; Selektionszahl: 818/1000 Wiederholungen).

Im Rahmen der Analyse der Dynamik von Spurenelementen und assoziierten Proteinen zeigte sich, dass hoch-normale Selen-Spiegel zu einem positiven Ergebnis nach einer traumatischen Rückenmarksverletzung beitragen können. Diese Ergebnisse unterstützen die Bedeutung von Spurenelementen bei schweren Erkrankungen und unterstützen Strategien unter Berücksichtigung einer adjuvanten Selen-Supplementierung während der Therapie. Die Überwachung von Spurenelementveränderungen kann zu einem besseren Verständnis der Pathophysiologie von Rückenmarksverletzungen beitragen und das Konzept der adjuvanten Behandlungsmöglichkeiten während der Versorgung von Patienten auf der Intensivstation stärken.

Unsere Ergebnisse deuten zudem darauf hin, dass die Analyse des essenziellen Spurenelements Zink eine relevante Kovariate zur Beurteilung des Risikos einer neurologischen Beeinträchtigung bei nicht ansprechenden Patienten mit Verdacht auf eine traumatische Rückenmarksverletzung darstellen kann.

Das Monitoring der frühen Rekrutierungs-Dynamik von Monozyten-Subpopulationen unter Berücksichtigung klinischer Kovariaten und Charakteristika aus dem Bereich der Chemo- bzw. Zytokine und Spurenelementen birgt das prognostische Potential einer klinisch relevanten Vorhersage des neurologischen Remissionsverlaufes nach einer traumatischen Rückenmarksverletzung.

Die aktuelle Studie lieferte erste Evidenz mit besonderem Schwerpunkt auf den prädiktiven Fähigkeiten der Monozyten-Subpopulationsanalyse im Zusammenhang mit traumatischer Rückenmarksverletzung. Es sind weitere Studien erforderlich, die eine größere Kohorte einbeziehen, um diese Ergebnisse zu prüfen, den Einfluss einzelner Merkmale zu bewerten und einen Schwellenwert für die eingeführte Dynamik intermediärer Monozyten für eine klinische Anwendbarkeit zu definieren.