

Aus dem  
CharitéCentrum 09 für Muskuloskeletale Chirurgie  
Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie  
Ärztlicher Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Carsten Perka  
Geschäftsführender Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Ulrich Stöckle

## **Habilitationsschrift**

### **Voraussetzungen, Aufbau und Struktur der translationalen Forschung auf dem Gebiet der Paraplegiologie in der Metropolregion Berlin**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Orthopädie und Unfallchirurgie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Thomas Liebscher**

Eingereicht: Mai 2022  
Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries  
1. Gutachter/in: Prof. Dr. med. Peer Eysel, Köln  
2. Gutachter/in: Prof. Dr. med. Andreas Badke, Tübingen

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Einleitung.....	4
1.1 Paraplegiologie .....	4
1.2 Medizinische Versorgungsstruktur in der Metropolregion Berlin .....	5
1.3 Versorgungsforschung auf dem Gebiet der Paraplegiologie.....	8
1.4 Gesundheitsökonomie und Paraplegiologie .....	11
1.5 Translationale Forschung auf dem Gebiet der Paraplegiologie .....	14
1.6 Spinale Neuroplastizität und –regeneration.....	15
2 Zielsetzungen .....	18
3 Eigene wissenschaftliche Arbeiten .....	20
3.1 Spinale Neuroplastizität und –regeneration.....	20
3.1.1 Zusammenfassung Arbeit 1 .....	20
Nogo-A Antikörper .....	20
3.1.2 Zusammenfassung Arbeit 2 .....	36
Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR).....	36
3.2 Versorgungsforschung auf dem Gebiet der traumatischen Querschnittlähmung.....	54
3.2.1 Zusammenfassung Arbeit 3 .....	54
Prädiktor „time is spine“ .....	54
3.2.2 Zusammenfassung Arbeit 4 .....	71
Prädiktor „Wirbelsäulenchirurgische Erstversorgung“ .....	71
3.2.3 Zusammenfassung Arbeit 5 .....	85
Analyse der behandlungs- und querschnittassoziierten Pneumonie.....	85
3.2.4 Zusammenfassung Arbeit 6 .....	94
Prävention der behandlungs- und querschnittassoziierten Pneumonie .....	94
4 Diskussion .....	106
4.1 Translatione Forschung auf dem Gebiet der spinalen Neuroplastizität und – regeneration .....	106
4.2 Tiefenanalysierende Versorgungsforschung als Grundpfeiler der translationalen Forschung .....	110
4.3 Tiefenanalysierende Versorgungsforschung als Grundlage der Sekundärprävention	113
5 Zusammenfassung .....	116
6 Literaturangaben .....	118
Danksagung.....	124
Erklärung § 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité .....	126

## Abkürzungsverzeichnis

aFES	atemsynchrone funktionelle Elektrostimulation der Bauchmuskulatur
AIS	American Spinal Cord Injury Association (ASIA) Impairment Scale
BG	Berufsgenossenschaft
BOLD	Blood Oxygenation Level Dependent
bzw.	beziehungsweise
CDC/NHSN	Centers for Disease Control/National Healthcare Safety Network
CI	confidence interval
COaT-SCI	Comparative Outcome- and Treatment-Evaluation in Spinal Cord Injury
CSPG	Chondroitinsulfatproteoglykane
DGUV	Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung
DMGP	Deutschsprachige Medizinische Gesellschaft für Paraplegiologie e.V.
DRG	Diagnosis Related Groups
EMSCI	European Multicenter Study about Spinal Cord Injury
FES	funktionelle Elektrostimulation
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GUV	Gesetzliche Unfallversicherung
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
ISNCSCI	International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury
IQR	interquartile range
LWK	Lendenwirbelkörper
MAG	myelin-associated glycoprotein
MRE	multiresistente Erreger
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
NISCI	Nogo-A Inhibition in acute Spinal Cord Injury
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
OR	odds ratio
OMgp	oligodendrocyte-myelin glycoprotein
PKV	private Krankenversicherung
RGMa	repulsive guidance molecule A
SAV	Schwerstverletzungsartenverfahren
SCISSOR	Spinal Cord Injury Study on Small molecule-derived Rho inhibition
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
SMD	standardized mean differences
ZNS	zentrales Nervensystem

# 1 Einleitung

## 1.1 Paraplegiologie

Die Paraplegiologie beschäftigt sich mit der Behandlung, der Lehre und der Forschung auf dem Gebiet der Querschnittlähmung. Sie ist bis heute kein Bestandteil der ärztlichen Aus- und Weiterbildung im deutschsprachigen Raum. Die Querschnittlähmung (Synonym: spinales Querschnittsyndrom, Querschnittläsion) ist eine Kombination von Symptomen, die bei Unterbrechung der Nervenleitung im Rückenmark auftreten. Die durch eine Querschnittlähmung resultierenden Einschränkungen in der Mobilität, in der Selbstständigkeit, in den Tätigkeiten des alltäglichen Lebens sowie die häufigen querschnittspezifischen Komplikationen haben weitreichende Auswirkungen auf das Leben der Querschnittgelähmten und ihrer Angehörigen. Diese Faktoren beeinflussen die Hauptbehandlungsziele der beruflichen und sozialen Wiedereingliederung der Betroffenen. Die Behandlungskosten sind für die Gesundheits- und Sozialsysteme hoch und werden in wissenschaftlichen Publikationen nur unzureichend analysiert.

Die Behandlung einer akuten und chronischen Querschnittlähmung stellt aufgrund der pathophysiologischen Komplexität, der nötigen interdisziplinären und multimodalen Zusammenarbeit sowie der psychosozialen und gesundheitsökonomischen Aspekte eine große Herausforderung dar. Ein Qualitätskriterium für die Behandlung ist eine kontinuierliche Sammlung und Analyse von klinischen und gesundheitsökonomischen Daten. Unter ständiger Bewertung der Daten können neue Erkenntnisse gewonnen werden, welche zu einem medizinischen und wissenschaftlichen Fortschritt und letztendlich zu einer verbesserten Behandlungsqualität führen. Die hohe Behandlungsqualität ist dabei mit sehr großen gesundheitsökonomischen Kosten verbunden. Bedingt durch die geringe Inzidenz von 2000 Querschnittgelähmten pro Jahr in Deutschland<sup>1</sup> und der hohen Heterogenität der neurologischen Ausfallmuster (International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury, ISNCSCI<sup>2</sup>) mit theoretisch  $4 \cdot 10^{64}$  Varianten ist die Behandlung nur wenigen hochspezialisierten Zentren vorbehalten.

In Deutschland gibt es 27 Zentren in Universitätskliniken, Kliniken der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (DGUV) und Privatkliniken, welche von der Deutschsprachigen Medizinischen Gesellschaft für Paraplegiologie e.V. (DMGP) zertifiziert sind.<sup>3</sup> Alle Zentren orientieren sich an den unterschiedlichen regionalen Charakteristika der Patient\*innen mit einer Querschnittlähmung und den medizinischen

strukturellen Bedingungen der Rettungskette in der Präklinik, der Akutbehandlung, Rehabilitation und lebenslangen Nachsorge, sodass es große Unterschiede im Aufbau, Struktur und Behandlungsangebot der einzelnen Zentren gibt. 2015 gab es laut statistischem Bundesamt 1058 Betten zur stationären Behandlung von Querschnittgelähmten in Deutschland mit einer Fallzahl von 8769 pro Jahr.<sup>4</sup> 58 % dieser Betten sind aufgrund der für den paraplegiologischen Bereich nötigen interdisziplinären Behandlungsstruktur in Kliniken mit einer Bettenanzahl von mindestens 500 integriert.<sup>4</sup> Nach eigener Schätzung und Analyse der offiziellen Webseiten-Angaben der DGUV gibt es ca. 570 Betten in neun paraplegiologischen Zentren der Berufsgenossenschaftlichen(BG)-Kliniken.<sup>5</sup> Mit dieser hohen Bettenanzahl sind die BG-Kliniken ein wesentlicher Bestandteil in der paraplegiologischen Versorgung in Deutschland.

## **1.2 Medizinische Versorgungsstruktur in der Metropolregion Berlin**

Die Charité-Universitätsmedizin mit dem Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie im Campus Charité Mitte sowie im Campus Virchow Klinikum und das Behandlungszentrum für Rückenmarkverletzte des BG Klinikums Unfallkrankenhaus Berlin führen in der Agglomeration Berlin hauptsächlich die Akutbehandlung Querschnittgelähmter durch. Im Rahmen des Schwerstverletzungsartenverfahrens (SAV) der DGUV wurden in der Version 2.0 vom 01. Juli 2018 Wirbelsäulenverletzungen mit einer Rückenmarkschädigung unter Punkt 3.1 aufgenommen.<sup>6</sup> Das stationäre Heilverfahren in der gesetzlichen Unfallversicherung regelt die Zuweisung in SAV-Krankenhäuser der Akutbehandlung Querschnittgelähmter. In Berlin gibt es sieben SAV-Kliniken (Stand 2020).<sup>6</sup> Das BG Klinikum Unfallkrankenhaus verfügt als einzige Klinik in Berlin über 60 Betten für die Behandlung Querschnittgelähmter. So werden alle Querschnittgelähmten mit einem dem Kostenträger der Gesetzlichen Unfallversicherung (GUV) im Rahmen des Schwerstverletzungsartenverfahrens mit Abschluss der medizinisch indizierten Akutbehandlung in das BG Klinikum Unfallkrankenhaus Berlin zur Weiterbehandlung und Rehabilitation verlegt. Die Rehabilitation von Querschnittgelähmten mit den Kostenträgern der privaten und gesetzlichen Krankenversicherung ((P)GKV) erfolgt vorrangig in paraplegiologischen Rehabilitationseinrichtungen, die von der DMGP<sup>3</sup> zertifiziert wurden. In der Agglomeration Berlin ist es das Zentrum für Querschnittgelähmte der neurologischen Fachkliniken Beelitz.<sup>3</sup> Dieser Fakt, dass nur Akutbehandlungen von Querschnittgelähmten aller Kostenträger im BG Klinikum Unfallkrankenhaus Ber-

lin durchgeführt werden dürfen, ist ein wichtiges Kriterium für die Planung von wissenschaftlichen Studien und der Versorgungsforschung.

In der Metropolregion und Agglomeration Berlin leben schätzungsweise 4,7 Millionen Menschen.<sup>7</sup> Seit 2011 werden nach deskriptiven Analysen unserer Versorgungsforschungsdaten aus dem BG Klinikum Unfallkrankenhaus Berlin (ukb) 38 – 60 (Mittelwert: 55) traumatische und 33 – 52 (Mittelwert: 45) nicht traumatisch bedingte Querschnittslähmungen pro Jahr erstbehandelt.<sup>8</sup> Diese Mittelwerte entsprechen bezogen auf die Einwohnerzahl der Region der geschätzten Inzidenz einer akuten Querschnittslähmung in Deutschland.<sup>1</sup>

Weitere Analysen unserer Versorgungsforschungsdaten von 2011 bis 2017 zeigen die regionalen Besonderheiten der Agglomeration Berlin. Diese sind:

(a) für die traumatisch bedingte Querschnittslähmung:

- Verteilung:
  - 30 % Verkehrsunfälle
  - 25 % außerhäusliche Stürze
  - 25 % häusliche Stürze
  - 6 % Suizidversuche
  - 5 % Wassersprünge
  - 3 % Sport
  - 1 % Gewaltopfer
  
- Erhöhter Behandlungsaufwand durch bis zu 20 % aller Fälle mit langer Beatmungs- und Intensivbehandlung und bis zu 30 % aller Fälle mit nosokomialen MRE-Besiedlungen

Diese bisher nicht publizierten Daten wurden in verschiedenen Vorträgen, u. a. Keynote Vortrag "SCAB – Spinal Cord Alliance Berlin: Synergien in der klinisch-translationalen Forschung" zur 30. Jahrestagung der Deutschsprachigen Medizinischen Gesellschaft für Paraplegie e. V. (DMGP) in Ulm, präsentiert.<sup>8</sup> Die Nennung der bisher unveröffentlichten Daten ist wichtig, da sie die Charakteristika der Menschen, der Ätiologie und Behandlung einer traumatischen Querschnittslähmung in der Agglomeration Berlin zeigen. Von besonderer Bedeutung ist die hohe Anzahl von Stürzen (50 %) und Verkehrsunfällen (30 %), die auf das zunehmende Alter der Bevölkerung beziehungsweise eine schwierige Verkehrssituation in einer Metropolregi-

on hinweisen. Ein intensivpflichtiger Behandlungsaufwand bei jedem fünften Querschnittgelähmten und eine isolationspflichtige Behandlung bei mehr als jedem dritten Querschnittgelähmten bedeutet für das paraplegiologische Zentrum, dass eine gut ausgebaute Infrastruktur (u. a. Intensivstation, hohe Anzahl von Ein- und Doppelzimmern) sowie hohe Anzahl von spezialisierten Pflege- und Fachkräften sowie ärztlichen Personal notwendig sind.

(b) Vergleich traumatisch vs. nicht traumatische Querschnittlähmung<sup>9</sup>

Baseline Charakteristika	Traumatisch n=246	Entzündlich n=64	Tumorös n=55
Alter, Median (IQR)	62 (43-77)	72 (62-80)	68 (61-75)
Geschlecht, weiblich, %	29	47	31
AIS, A : B : C : D, %	42 : 6 : 13 : 36	11 : 8 : 17 : 50	22 : 7 : 16 : 55
Neurologisches Niveau, cervikal : thorakal : lumbosakral, (%)	59 : 20 : 18	17 : 16 : 52	24 : 51 : 25

Tabelle 1: Demografische Baseline und neurologische Klassifikation bei stationärer Aufnahme<sup>9</sup>

Komplikationsrate	Traumatisch n=246	Entzündlich n=64	Tumorös n=55
Harnwegsinfektion, %	74	45	13
Lungeninfektion, %	50	39	7
Dekubitus, %	19	16	13
Thrombose, %	7	0	0
Heterotope Ossifikation, %	2	0	0
Multiresistente Besiedlung, %	31	33	7
Tod in der Erstbehandlung, %	8	19	16

Tabelle 2: Querschnittspezifische und querschnittspezifisch- und behandlungsassoziierte Komplikationsanalyse<sup>9</sup>

Stationäre Behandlung	Traumatisch n=246	Entzündlich n=63	Tumorös n=55
Gesamtaufenthalt in Tagen, M (IQR)	80 (49-114)	54 (22-94)	23 (17-32)
Stationäre Kosten	Traumatisch n=226	Entzündlich n=49	Tumorös n=40
OP-Kosten in €*1000, M (IQR)	5,7 (3,1-8,4)	5,3 (3-8,2)	5 (2,6-6,9)
Gesamtkosten in €*1000, M (IQR)	57,2 (33,8-97,9)	43,5 (24,8-80)	19,3 (15,4-27)

Tabelle 3: Analysen Behandlungszeit und Behandlungskosten nach InEK-Kalkulation<sup>10</sup> der paraplegiologischen Akutbehandlung des GKV-Bereiches<sup>9</sup>

Grundvoraussetzungen für eine solide wissenschaftliche und klinische Arbeit auf dem Gebiet der Paraplegiologie sind Kenntnisse der regionalen Besonderheiten, der häufigsten querschnittspezifischen- und behandlungsassoziierten Komplikationen und der allgemeinen klinischen sowie gesundheitsökonomischen Faktoren.

### 1.3 Versorgungsforschung auf dem Gebiet der Paraplegiologie

Eine Querschnittlähmung geht mit in der Regel lebenslang bestehenden gravierenden neurologischen und funktionellen Ausfällen einher. Die individuellen Konsequenzen für die Patienten und deren Angehörige sind weitreichend und die sozioökonomischen Belastungen sind enorm hoch. Bisher gibt es regional angepasst unterschiedliche Therapiekonzepte zur Förderung der neurologischen Erholung nach einer akuten Querschnittlähmung. Die wissenschaftliche Datenlage, die den wenigen aktuellen Leitlinien<sup>11</sup> und klinischen Behandlungsstrategien zugrunde liegt, ist gering. Auch die derzeitigen klinischen Möglichkeiten zur Verbesserung der neurologischen Funktion, Behandlungsqualität und –kosten sind auf eine frühzeitige wirbelsäulenchirurgische spinale Dekompression<sup>12,13</sup> und eine frühzeitige querschnittspezifische Behandlung begrenzt.<sup>14,15</sup>

Zahlreiche Folgekomplikationen der Querschnittlähmung erfordern kausale oder symptomatische Therapien. Die Entscheidungsfindung über individuell anzuwendende Therapien wird durch eine sich verändernde Epidemiologie mit einem zunehmend höheren Alter von Patienten mit ZNS-Verletzungen komplexer.<sup>16</sup> Weiterhin wird diskutiert, ob bestimmte Einflussfaktoren, wie das Alter, die Anzahl und Art von Vorerkrankungen und Begleitverletzungen<sup>17</sup> sowie bestimmte querschnittspezifische Kom-



plikationen<sup>18,19</sup>, den klinischen und sozialmedizinischen Erfolg der Behandlungskonzepte minimieren.

Die Versorgungsforschung auf dem Gebiet der Paraplegiologie fokussiert auf die Qualität diagnostischer Methoden, medizinisch-therapeutischer Konzepte mit deren Nutzen und Risiken in einem hochspezialisierten Bereich. Alle Daten werden gemäß der neuen EU-Datenschutzrichtlinien<sup>20</sup> und dem Berliner Landeskrankenhausgesetz (LKG) vom 18. September 2011 nach § 25 dokumentiert.<sup>21</sup> Die paraplegiologische Versorgungsforschung unterscheidet sich grundlegend von den prospektiven multi-zentrischen Studien<sup>22,23</sup> und nationalen Datenbanksystemen<sup>24</sup>, da hier eine detaillierte Datenerhebung zu verschiedenen Krankheitsbildern, Therapiekonzepten und Komplikationen erfolgt (Tabelle 4). Zusätzlich können vergleichende Anwendungsbeobachtungen integriert und durchgeführt werden, die je nach Fragestellungen eine sehr große Anzahl klinischer Daten erfordern. Dadurch wird eine hohe Tiefenschärfe erreicht. Aufgrund der weiten Einschlusskriterien kann eine große Fallzahl erreicht werden.

<b>Klinische Studien</b> ( <i>NISCI, SCISSOR</i> ) <sup>22,23</sup>	<b>Datenbanksystem</b> ( <i>EMSCI</i> ) <sup>24</sup>	<b>Anwendungsbeobachtung</b> ( <i>COaT-SCI</i> ) <sup>8</sup>
Klassisches Studienkonzept	Systematische Datensammlung	Neues Studienkonzept
Höchster Evidenzgrad	Geringer Evidenzgrad	Mittlerer Evidenzgrad
Hohe interne Validität	Hohe externe Validität	Hohe externe Validität
Enge Einschlusskriterien	Weite Einschlusskriterien	Weite Einschlusskriterien
Geringe Fallzahl	Große Fallzahl	Große Fallzahl
„Experimentelle“ Situation	„Real-Life“ Situation	„Real-Life“ Situation
Eine Therapie	Keine Therapie	Mehrere Therapien
Detaillierte Datenerhebung zum Krankheitsbild, Therapie und Komplikationen	Detaillierte Datenerhebung zum Krankheitsbild	Detaillierte Datenerhebung zum Krankheitsbild, Therapien und Komplikationen
Bewertung der Wirksamkeit	Zeitlich begrenzte Dokumentation	Lebenslange Dokumentation
Höchster Evidenzgrad	Bewertung des Outcomes	Bewertung des Nutzens

Tabelle 4: Vergleich verschiedener Studienkonzepte

Die Idee eines eigenen Versorgungsforschungsprojektes, einer monozentrischen Anwendungsbeobachtung zur Erfassung des IST-Zustandes in der Erstbehandlung Querschnittverletzter und zur Beurteilung von Therapieergebnissen, wird seit 2011 im BG Klinikum Unfallkrankenhaus Berlin umgesetzt. Das Projekt heißt COaTSCI und steht für "Comparative Outcome and Treatment Evaluation in Spinal Cord Injury". Der Beobachtungszeitraum reicht von der Akutphase bis hin zu klinischen Kontrolluntersuchungen im Rahmen der lebenslangen Nachsorge. Definierte Daten aus den bestehenden Papierakten und seit 2014 aus den elektronischen Krankenhausinformationssystemen wurden in die COaTSCI-Datenbank übertragen. Mit Stand der letzten Projektrekrutierung vom 31.12.2017 wurden insgesamt über 700 Patient\*innen mit einer akuten Querschnittlähmung in das Projekt eingeschlossen und davon 365 vollständig analysiert.<sup>8</sup> Die Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin hat der Durchführung des Forschungsprojektes nach Erfüllung aller Auflagen zugestimmt (EA2/015/15).

Ein Hauptteil des COaTSCI Projektes analysierte die akute traumatische Querschnittlähmung. In das COaTSCI Projekt wurden Patient\*innen ab dem 14. Lebensjahr aufgenommen. Klinische und sozialmedizinische Parameter wurden in der Akut- und Verlaufsbehandlung sowie in klinischen Kontrolluntersuchungen im Rahmen der lebenslangen Nachsorge Querschnittgelähmter erhoben. Es wurden Basisdaten der Patient\*innen, Vorerkrankungen, Ursache und Schwere der Rückenmarkverletzung, die Zeit vom Lähmungseintritt bis zur Operation und die routinemäßig angewandten Behandlungskonzepte wie Operationen und Medikation erfasst. Im lebenslangen Verlauf werden Daten über querschnittspezifische Komplikationen und das neurologische Rehabilitationsergebnis sowie das sozialmedizinische Outcome und das Gesamtüberleben untersucht. Insgesamt wurden 342 Datensätze zu den Themen „Prälinik und stationäre Aufnahme inklusive Zeitpunkte“ (n=21), „Vorerkrankungen“ (n=21), „Begleitverletzungen“ (n=10), „querschnittspezifische Assessments“ (n=149), „Operationen“ (n=15), „Behandlung Intensivstation“ (n=14), „Komplikationen inklusive Tod“ (n=55), „Medikamentengabe inklusive Antibiose“ (n=48), „Entlassung inklusive Zeitpunkte“ (n=9) definiert und katalogisiert. Zusätzlich erfolgte die Dokumentation der Bildgebung (Wirbelsäulen-MRT und Polytrauma- oder Wirbelsäulen-CT) bei Behandlungsbeginn und wenn klinisch indiziert im Verlauf.

Alle Daten wurden während der Krankenhausbehandlung nicht zusätzlich, sondern routinemäßig erhoben und dokumentiert. Die Erfassung der Daten erfolgte am Auf-

und Entlassungszeitpunkt, sodass der gesamte Behandlungszeitraum inklusive der Komplikationen zurückblickend vollständig erfasst werden konnten. Durch die große Anzahl von definierten Datensätzen wurde eine hohe Tiefenschärfe des Versorgungsforschungsprojektes erreicht, die allerdings mit einem hohen Dokumentationsaufwand verbunden war. Aus diesem Grund wurden klinische Dokumentationsbögen im Krankenhausinformationssystem "Medico Portal" durch die Firma Cerner Health Services erstellt, die sowohl für eine klinische als auch wissenschaftliche Dokumentation gleichermaßen genutzt werden konnten. Ausnahmen waren die Dokumentation der Bildgebung und der Kostenanalyse. Die Bildgebung wurde im Röntgenarchivierungs- und Kommunikationssystem "IntelliSpace PACS Enterprise" (Philips Healthcare Informatics, Hamburg, Deutschland) erfasst. Die PACS Dateien wurden für die weiteren Analysen in einer versionierten Datenbank gespeichert. Die Behandlungskosten und Leistungsrechnungen wurden mit der Software "eisTIKAKUT" (KMS AG, Unterhaching) nach den Vorgaben des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK, Siegburg) berechnet. Die Voraussetzungen für die Erstellung und Implementierung einer eigenen zentrumübergreifenden Software für das elektronische Datenmanagement des COaTSCI-Registers und die Umsetzung der Struktur zur Pseudonymisierung patientenidentifizierender Daten wurden geschaffen.

#### **1.4 Gesundheitsökonomie und Paraplegiologie**

Die Akutbehandlung von Querschnittgelähmten ist aus gesundheitsökonomischer Sicht ein komplexes und kostenintensives Spezialgebiet im Bereich der hochspezialisierten und interdisziplinären Paraplegiologie. Die medizinischen Behandlungsziele sind das Erreichen einer bestmöglichen Lebensqualität mit sozialer sowie beruflicher Reintegration. „In Deutschland wurde für die Vergütung der allgemeinen Krankenhausleistungen für die Krankenhäuser gemäß § 17b Krankenhausfinanzierungsgesetz (KHG) ein durchgängiges, leistungsorientiertes und pauschalierendes Vergütungssystem eingeführt.“<sup>10</sup> Alle Behandlungskosten werden im Allgemeinen über das 2003 eingeführte einheitliche an Diagnosen und Prozeduren geknüpfte Fallpauschalen-System (DRG) abgerechnet. Für die Erstbehandlung einer traumatischen Querschnittlähmung gibt es verschiedene Gründe für die Notwendigkeit der Vereinbarung tagesbezogener krankenhausesindividueller Entgelte mit den Kostenträgern. Die Gründe sind das zunehmende Alter und Komorbiditäten der Querschnittgelähmten, die großen Unterschiede in der Behandlungsdauer sowie in der Anzahl von Operationen, der unterschiedlich hohen Pflegeaufwand sowie die häufigen querschnittspezifischen und behandlungsassoziierten Komplikationen. Die Folgen sind eine schwer zu be-

rechnende und inhomogene Kostenstruktur in der Akutbehandlung. Die Anwendung dieser Tagespauschalen unterliegt einem kontinuierlichen Wandel der InEK-Kalkulation<sup>14</sup>, der Veränderung klassifikatorischer Regelwerke und ist abhängig von der lokalen Versorgungsstruktur. „In den letzten Jahren gab es wesentliche DRG-Veränderungen mit Auswirkungen auf die querschnittspezifische Behandlung. Insbesondere durch die hohen Prüfquoten des Medizinischen Dienstes der Krankenkassen (2011: 34% und 2017: 44% aller Behandlungsfälle im Behandlungszentrum für Rückenmarkverletzte vs. 2011: 12% und 2017: 18% aller Behandlungsfälle im ukb) und der notwendigen Erlössicherung der hochspezialisierten und ressourcenintensiven Behandlung von Querschnittgelähmten ist das Medizinmanagement ein wesentlicher Bestandteil in der Akut- und Komplikationsbehandlung geworden.“<sup>14</sup> Um die bestmögliche Behandlung gewährleisten zu können, wurden transparente Kriterien für die Erstbehandlung einer Querschnittlähmung für die Kostenträger der GKV und PKV definiert.<sup>14</sup> Hierfür gab es verschiedene Gründe. Im BG Klinikum Unfallkrankenhaus Berlin werden die Querschnittgelähmten des GUV-Bereiches sowohl in der Akut- als auch in der Rehabilitationsphase behandelt. Querschnittgelähmte des (P)GKV-Bereiches können nur in der Akutphase behandelt und müssen anschließend zur Rehabilitation in ein entsprechendes Zentrum verlegt werden. Das führte zu den von den Kostenträger anerkannten Kriterien, die den Abschluss der Akutbehandlung definieren (Tabelle 5).

Kriterium	Definition
Therapie/Medikation	Festlegung einer vorläufig dauerhaften medizinischen und medikamentösen Therapie
Vitalparameter	Querschnittspezifische Dysregulationen treten nicht mehr auf.
Pulmonale Situation	Stabiles Atem- und Sekretmanagement
Urologische Situation	Kombinierte videourodynamische Untersuchung nach Abklingen der spinalen Schockphase ist erfolgt und die Empfehlungen dieser Untersuchung sind vollständig umgesetzt.
Darmmanagement	Stabiles Abführregime
Mobilität	2 mal 2 Stunden täglich im Rollstuhl oder selbständig mit Hilfsmittel
Hilfsmittel	Erprobung und Anpassung des Rollstuhles und des Sitzkissens sind erfolgt.
Hochgelähmte beatmete Patienten	Diese werden bis zur Entlassung in die Häuslichkeit in einem von der DMGP empfohlenen Querschnittszentrum behandelt.

Tabelle 5: Kriterien zur Abgrenzung der Phasen „Akutbehandlung“ und „Rehabilitation“ in der Erstbehandlung Querschnittgelähmter<sup>14</sup>

Neben der Trennung Akutbehandlung und Rehabilitation im (P)GKV-Bereich gab es auch charakteristische Unterschiede der Querschnittgelähmten der jeweiligen Kostenträger. Auch wenn diese Daten bisher noch nicht publiziert wurden, stellen sie eine hohe Bedeutung in den weiteren Analysen unseres Versorgungsforschungsprojektes dar. Anhand einer Stichprobe aus der COaT-SCI Datenbank gab es zwischen dem GKV- und GUV-Bereich signifikante Unterschiede im Bereich der traumatischen Querschnittlähmung. Querschnittgelähmte aus dem GKV-Bereich waren signifikant älter und wiesen eine höhere Anzahl von Komorbiditäten auf. Mit zunehmendem Alter nahm der Anteil der verunfallten Frauen und der Anteil der zervikalen Verletzungen zu (Tabelle 6).

Variablen	GKV-Träger	n	GUV-Träger	n	p-Wert
Alter, M (IQR) [min-max]	62 (43-76) [14,1-98]	244	49 (36-56,4) [14,1-78]	78	<0,001*
Geschlecht, weiblich (%)	65 (26,6)	244	10 (12,8)	78	0,013*
BMI, M (IQR) [min-max]	25,4 (23,3-27,8) [17,3-45,5]	240	24,6 (22,3-27,7) [15,4-41,5]	78	0,188
ISNCSCI*, A : B : C : D (%)	94 : 14 : 29 : 77 (44,2 : 6,5 : 13,5 : 35,8)	240	30 : 9 : 5 : 25 (43,5 : 13 : 7,2 : 36,2)	69	0,225
neurologisches Niveau, cervikal : thorakal : lumbosakral (%)	132 : 43 : 40 (61,4 : 20 : 18,6)	215	30 : 20 : 19 (43,5 : 29 : 27,5)	69	0,03*
CCI**, M (IQR) [min-max]	1 (0-2) [0-9]	222	0 (0-0) [0-5]	69	<0,001*

\* AIS: American Spinal Cord Injury Association (ASIA) Impairment Scale

\*\*Charlson Komorbiditäts-Index

Tabelle 6: Kostenträgerunterschiede der demografischen Baseline und neurologischen Klassifikation bei Aufnahme. Daten sind bisher nicht publiziert.

## 1.5 Translationale Forschung auf dem Gebiet der Paraplegiologie

Translationale Forschung bedeutet, dass neue Behandlungsmethoden, unter anderem aus der Grundlagenforschung über die klinische Forschung in den klinischen Alltag überführt werden. Der paraplegiologische Forschungsbereich steht im besonderen medialen Interesse. So müssen alle Forschungsergebnisse unabhängig und transparent dargestellt werden, um nicht falsche Hoffnungen bei den Querschnittgelähmten und Angehörigen zu wecken. Dennoch ist es wichtig, dass wir das Ziel der Verbesserung, wenn nicht sogar der Heilung der Querschnittlähmung weiterverfolgen. Es gibt vielversprechende neuroregenerative und neuroprotektive Ansätze aus der Grundlagenforschung, die es bis heute in die ersten klinischen Prüfungsphasen geschafft haben.<sup>12,22,23</sup> Die Vorgaben für die klinischen Prüfungsphasen sind sehr umfangreich und vielfältig. Das Fundament der klinischen Prüfungsphasen auf dem Gebiet der Paraplegiologie sind Kenntnisse der regionalen Unterschiede in der Infrastruktur, der medizinischen sowie gesundheitsökonomischen Daten. Die Daten sollten auf wissenschaftlicher und klinischer Grundlage über ein Datenbanksystem dokumentiert werden. So waren in der Agglomeration Berlin, mehrjährige fundierte Kenntnisse in den medizinischen Versorgungsstrukturen, der Gesundheitsökonomie und eine vorhandene Versorgungsforschung Grundvoraussetzung, um die klinischen Studien der Phase I und II zu etablieren.<sup>22,23</sup>

Die translationale Forschung auf dem Gebiet der Paraplegiologie erfordert zusätzlich eine wissenschaftliche Infrastruktur mit einer engen Zusammenarbeit von hochspe-

zialisierten klinisch tätigen Ärzt\*innen und universitär erfahrenen Forschungsgruppen. Aktuell gibt es in Deutschland nur drei Standorte (Berlin, Heidelberg, Tübingen) mit einer wissenschaftlichen Infrastruktur auf dem Gebiet der Paraplegiologie. Aufgrund der hohen paraplegiologischen Spezialisierung mit bisher divergenten Entwicklungsstrukturen im Bereich der Forschung und Klinik ist es unabdingbar, dass die vorhandene hohe Forschungs- und Versorgungsqualität über die Bildung von Kompetenzzentren gebündelt wird. In Berlin wurde eine Organisationsstruktur mit zwei verschiedenen Krankenhausträgern und Einrichtungen (Universität und DGUV) aufgebaut. Dabei wurden die Bedingungen und Ressourcen der jeweiligen Institutionen berücksichtigt und Vorteile gestärkt, welche die Zusammenarbeit auf dem Gebiet der Paraplegiologie zwischen der Charité - Universitätsmedizin Berlin und dem BG Klinikum Unfallkrankenhaus Berlin in Deutschland und Europa einzigartig gestalten lässt. Daraus entwickelte sich die Spinal Cord Alliance Berlin.

## **1.6 Spinale Neuroplastizität und –regeneration**

Auf dem Gebiet der spinalen Neuroregeneration und -plastizität gibt es bis heute verschiedene vielversprechende Ansätze in der Grundlagenforschung. Nur die wenigsten Behandlungsansätze kommen in die klinische Forschung bzw. Anwendung. Ein Hauptgrund ist die multifaktorielle Ursache der Unfähigkeit verletzter Axone, im zentralen Nervensystem (ZNS) nachzuwachsen. Eine Ursache sind molekulare Barrieren in der Umgebung der verletzten Axone. Diese befinden sich im Narbengewebe, an der Myelinoberfläche oder in den Myelinrümern.<sup>25</sup> „Die Moleküle wie Chondroitinsulfatproteoglykane (CSPGs), Nogo-A, Myelin-assoziiertes Glykoprotein (MAG), Oligodendrozyten-Myelin-Glykoprotein (OMgp), Ephrine und das abstoßende Leitmolekül A (RGMA) werden nach ZNS-Verletzungen hochreguliert und interferieren mit einem Repertoire von kognitiven Rezeptoren auf der Axonmembran.“<sup>25</sup> Die Signale dieser Rezeptoren laufen auf dem RhoA-Weg zusammen. Die kleine GTPase RhoA ist ein Schlüsselmolekül in einem Signalweg, der, sobald er aktiviert ist, zum Zusammenbruch der axonalen Wachstumskegel und folglich zum Versagen der axonalen Plastizität und Regeneration führen.<sup>25</sup> Die molekularen Barrieren des RhoA-Weges sind in der Abbildung 1 vereinfacht dargestellt.

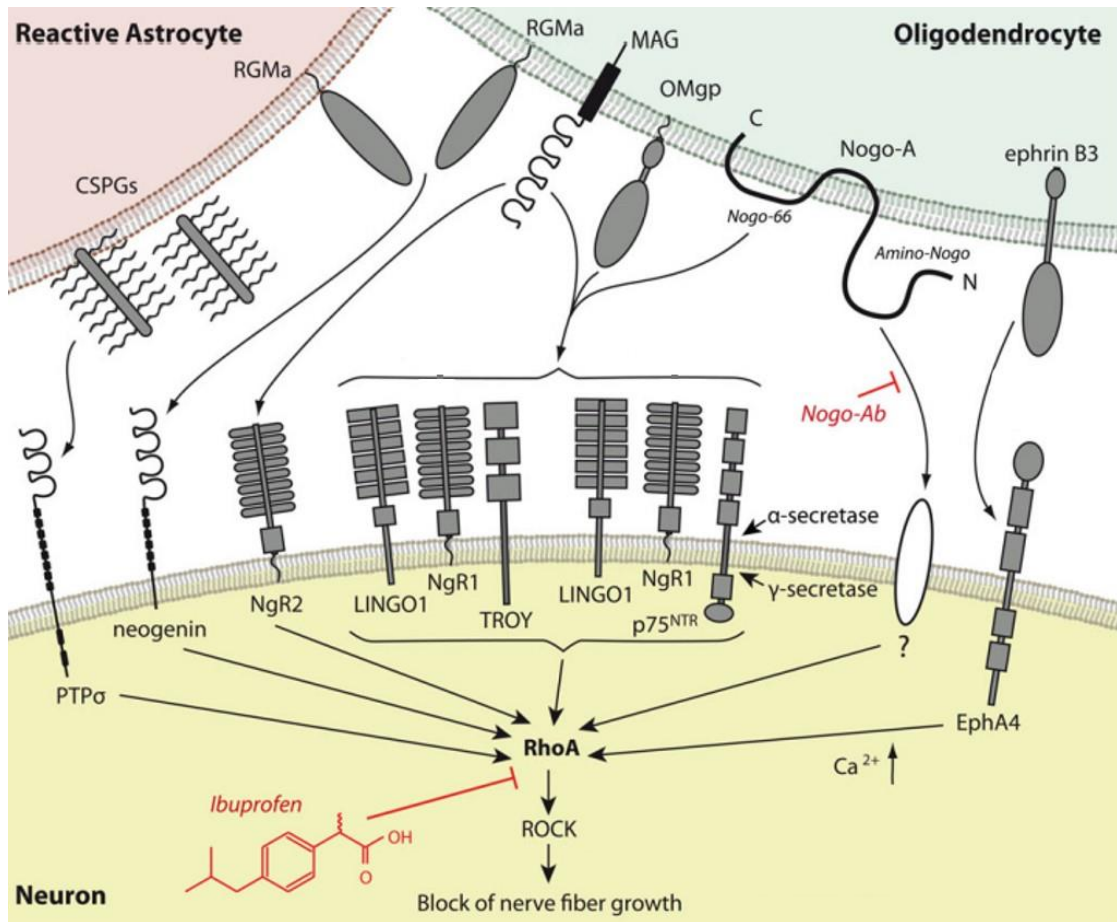


Abbildung 1: Molekulare Barrieren des RhoA-Weges und zwei therapeutische Ziele, Nogo-A Antikörper und Ibuprofen; Abbildung entnommen aus der offen zugänglichen Publikation der Autoren Kopp, MA und Schwab JM et al. Figure 1<sup>25</sup>

Zwei potenzielle therapeutische Ansätze zur Förderung der spinalen Neuroregeneration und Neuroplastizität nach einer akuten Querschnittslähmung, die einen Einfluss auf die RhoA-Kaskade haben, werden im Weiteren beschrieben.

Als erstes Beispiel ist das NI-250 zu nennen, welches später in Nogo-A umbenannt wurde.<sup>26</sup> „Nogo-A ist ein hochmolekulares Membranprotein, das im Myelin des erwachsenen Menschen angereichert ist.“<sup>26</sup> „Es induziert die Hemmung des Nervenwachstums durch mindestens zwei hemmende Domänen, eine in der C-terminalen Domäne Nogo-66<sup>27</sup> und eine in der Nogo-A-spezifischen Domäne.“<sup>28-30</sup> „Erste monoklonale Nogo-A Antikörper (IN-1) hemmen effektiv über die Nogo-A-spezifische Domäne das Nogo-A Protein.“<sup>28</sup> Um klinisch vergleichbare Tierversuche durchzuführen, wurden neue monoklonale Antikörper (11C7 und 7B12) entwickelt. Diese Antikörper docken direkt an die Nogo-A-spezifische Domäne an. „Die Bindungsstellen sind für die monoklonalen Maus-Antikörper 11C7 ein 18-Aminosäure-Nogo-A-Peptid, das der Ratten-Sequenz der Aminosäuren 623 bis 640 entspricht<sup>28,29</sup> sowie für die monoklonalen Antikörper 7B12 das rekombinan-



te, prokaryotisch produzierte Nogo-A-Fragment Aminosäuren 1 bis 979.<sup>29</sup> Für die tierexperimentelle und klinische Anwendungen wurden die Antikörper intrathekal verabreicht, um die Blut-Hirn-Schranke zu umgehen. Vorteile gegenüber einer intravenösen Gabe sind eine größtmögliche Wirkung durch ausreichend hohe Konzentrationen auf spinaler Ebene und eine bessere allgemeine Verträglichkeit durch niedrigere Dosierungen.<sup>31</sup>

Als zweites Beispiel einer RhoA-hemmenden Wirkung ist der Wirkstoff Ibuprofen zu nennen. Durch die RhoA-Hemmung kommt es zur vermehrten axonalen Sprossung<sup>32-34</sup>, u. a. auch bei menschlichen Modellneuronen.<sup>35</sup> In Tierexperimenten mit einer inkompletten Rückenmarkverletzung konnte gezeigt werden, dass es zu einer funktionellen Verbesserung nach Ibuprofengabe kommt.<sup>32</sup> „Ibuprofen gehört zur Wirkstoffgruppe der nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) und ist ein zugelassenes Medikament, dessen Indikationen, Risikoprofil und pharmakologische Eigenschaften gut bekannt sind.“<sup>36</sup> Aus paraplegiologischer Sicht könnte Ibuprofen neben dem bekannten Wirkspektrum zusätzlich positive Auswirkungen auf neuropathische Schmerzen haben<sup>37</sup> und die Anzahl heterotoper Ossifikationen nach einer akuten traumatischen Querschnittverletzung verringern.<sup>38</sup> Heterotope Ossifikationen sind eine häufige querschnittspezifische Komplikation, die zu einer schweren Einschränkung der Gelenkmobilität und folglich hohen Minderung in der Mobilität der Querschnittgelähmten führen kann. Die Inzidenzrate von heterotopen Ossifikationen nach einer traumatischen Querschnittlähmung in der Akutphase liegt bei bis zu 50 %, <sup>39</sup> wobei durch die Risikofaktoren „sensomotorisch komplette Querschnittlähmung (AIS A)“, „Thoraxtrauma“ und „Infekte“, wie z. B. Pneumonie und Harnwegsinfektion, die Inzidenzrate signifikant steigt.<sup>40</sup> Neben den positiven Behandlungseffekten gibt es auch bekannte Nebenwirkungen. Eine NSAR-Langzeitanwendung erhöht das Risiko gastrointestinaler Ulcerae sowie Blutungen und kann in einer geringeren Anzahl auch zu einem akuten Nierenversagen führen. Interessant sind neuere Daten zur Einnahme von NSAR und der Knochenbruchheilung. In Meta-Analysen der aktuellen wissenschaftlichen Literatur zeigt sich ein negativer altersabhängiger Effekt der Knochenbruchheilung sowohl der langen Röhrenknochen als auch im Bereich der Wirbelsäule.<sup>41</sup> Dieser Effekt verschwindet bei einer niedrigeren Dosierung und einer kürzeren NSAR-Gabe.<sup>41</sup> Aufgrund der möglichen neuroregenerativen sowie neuroprotektiven Wirkung über die Rho-Hemmung, dem wahrscheinlichen Schutz vor einigen querschnittspezifischen Komplikationen und der Zunahme der NSAR-Nebenwirkungen bei einer längeren Gabe erscheint eine kurze Behandlungszeit und

ein früher Behandlungsbeginn, so z. B. in der Akutphase einer traumatischen Querschnittlähmung als günstig.

## **2 Zielsetzungen**

Der allgemeine Wunsch auf eine Heilung der Querschnittlähmung steht im Widerspruch zur aktuellen Situation, in der eine Heilung durch keine einzige Behandlung möglich ist. Die Translationale Forschung beschäftigt sich mit der Überführung neuer Behandlungsmethoden in die Klinik. Das höchste Potential für eine Verbesserung der neurologischen Erholung nach einer traumatischen Querschnittlähmung hat die Förderung der spinalen Neuroregeneration sowie -plastizität. Die Arbeit Nummer 1 befasst sich mit der Frage, ob eine Regeneration verletzter Nerven des Rückenmarks sowie eine Funktionsverbesserung im Tiermodell möglich ist.

Die translationale Forschung bedeutet auch, dass schon in der Klinik zugelassene und etablierte Medikamente aufgrund neuer Erkenntnisse aus Tierexperimenten für eine Erweiterung ihrer klinischen Anwendung in Frage kommen. So werden für die Medikamentengruppe der nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) eine neuroregenerative und neuroprotektive Wirkung beschrieben. Inwieweit Kenntnisse aus Tierexperimenten und der Klinik miteinander verknüpfbar sind und die gewonnenen Ergebnisse für die Erstellung einer klinischen Studie der Phase I genutzt werden, befasst sich die Arbeit Nummer 2.

Ein Grundpfeiler der translationalen Forschung im Bereich der Paraplegiologie ist eine tiefenanalysierende Versorgungsforschung. Ziele der Versorgungsforschung sind die Beantwortung von klinischen, sozialmedizinischen und gesundheitsökonomischen Fragestellungen sowie die Analyse von Behandlungskonzepten. Die Ergebnisse können zu einer Reduzierung querschnittspezifischer Komplikationen, zu einem besseren Outcome sowie zu geringeren Behandlungskosten führen. Anhand unserer COaTSCI-Registerdaten können Prädiktoren, die einzeln oder in Kombination einen Einfluss auf die neurologische Erholung nach einer traumatischen Querschnittlähmung haben, analysiert werden. Die Erkenntnisse haben für die Gestaltung zukünftiger klinischer Studien auf dem Gebiet der spinalen Neuroregeneration und Neuroprotektion eine hohe Relevanz. In der Arbeit Nummer 3 werden die Prädiktoren „Alter“ und „Zeitdifferenz zwischen Unfall und erste Wirbelsäulenoperation“ analysiert. Die Arbeit Nummer 4 untersucht an einer Subgruppe „Halswirbelsäulen-

verletzung und Querschnittlähmung“ den Prädiktor „wirbelsäulenchirurgische Komplikation“.

Weitere Vorteile einer tiefenanalysierenden Versorgungsforschung sind neben der Bewertung von Prädiktoren mit Einfluss auf die neurologische Erholung die Analyse und Prävention von behandlungsassoziierten und querschnittspezifischen Komplikationen. Die häufigsten Komplikationen bis vier Wochen nach einer traumatischen Querschnittlähmung sind die Infektionen, insbesondere der Harnblase und der Lunge. Am Beispiel der Pneumonie wird in Arbeit 5 und 6 gezeigt, wie wertvoll die Analyse einer definierten Subgruppe für die Planung und Durchführung einer innovativen atemsynchronen funktionellen Abdomenstimulation ist.

## **3 Eigene wissenschaftliche Arbeiten**

Die Originalpublikationen werden im Folgenden zusammengefasst und entsprechen zu weiten Teilen den Methoden- und Ergebnisteilen der Abstracts der jeweiligen Publikation. Die deutsche Übersetzung erfolgte durch den Autor.

### **3.1 Spinale Neuroplastizität und –regeneration**

#### **3.1.1 Zusammenfassung Arbeit 1**

##### **Nogo-A Antikörper**

Eine traumatische Querschnittlähmung führt zum Verlust der motorischen, sensorischen und autonomen Funktionen unterhalb des neurologischen Niveaus. Die neurologische Erholung ist sehr eingeschränkt, was zum Teil auf die das Axonwachstum hemmenden Myelinproteine, insbesondere auf das Nogo-A, zurückzuführen ist.

Ziel der Placebo-kontrollierten und doppelblinden Tierstudie war es, zwei neue neutralisierende Antikörper gegen das Nogo-A Protein (11C7 und 7B12) auf die neurologische Erholung und die axonale Regeneration nach einer Rückenmarkverletzung zu untersuchen.

In sensomotorischen Funktionstests wurden 69 drei Monate alte Lewis-Ratten analysiert. Diese waren die Fortbewegung im freien Feld, das Überqueren von Leitersprossen und schmalen Balken, einem Schwimmtest sowie die Reaktionen auf Wärme und von Frey-Filamenten im Bereich der Fußsohle. Die Rückenmarkverletzung erfolgte auf thorakaler Höhe BWK 8 durch eine T-förmige Schnittläsion. Über eine subkutan implantierte Pumpe wurde über einen intrathekalen Katheter 2 Wochen lang die hoch gereinigten monoklonalen Anti-Nogo-A-IgGs oder als Placebo unspezifische IgGs verabreicht. Bereits zwei Wochen nach der Läsion wurden bei den Tieren, welche die Nogo-A-Antikörper erhielten, bessere Ergebnisse im motorischen Verhalten erzielt. Die Reaktionen auf Wärme und mechanische Reize der von Frey-Filamente unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen. In der histologischen Analyse konnte eine verstärkte Regeneration der kortikospinalen Axone in den Anti-Nogo-A-Antikörper-Gruppen gezeigt werden. In der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) wurden sensorische Reize auf die Vorder- bzw. Hinterpfoten appliziert und die neuronale Reaktion im somatosensorischen Kortex mit Hilfe

des BOLD-Effekts (Blood Oxygenation Level Dependent) gemessen. Im fMRT konnten signifikante kortikale Reaktionen auf die Hinterpfotenstimulation ausschließlich in den Anti-Nogo-A-Gruppen nachgewiesen werden.

Zusammenfassend zeigen diese Ergebnisse, dass die Neutralisierung des Axonwachstumsinhibitors Nogo-A durch spezifische Antikörper zu einer signifikant verbesserten Regeneration und Reorganisation des verletzten ZNS führt. Eine verbesserte Erholung der beeinträchtigten Funktionen war signifikant.

*Liebscher T, Schnell L, Schnell D, Scholl J, Schneider R, Gullo M, Fouad K, Mir A, Rausch M, Kindler D, Hamers FP, Schwab ME. **Nogo-A antibody improves regeneration and locomotion of spinal cord-injured rats. *Annals of Neurology*. 2005***

*Nov; 58(5):706-19*

<https://doi.org/10.1002/ana.20627>

































Die Ergebnisse aus der ersten Arbeit zeigen, dass es über eine spezifische Blockierung von dem Oberflächenmyelinprotein Nogo-A sowie deren hemmende Wirkung auf den RhoA-Weg bei einer inkompletten Verletzung des Rückenmarkes zu einer verstärkten Plastizität und Regeneration von Axonen sowie einer signifikanten Verbesserung der motorischen Erholung ohne nachweisbare Fehlfunktionen kommt. Mit der Frage, ob diese RhoA-hemmende Wirkung auch durch andere Wirkstoffe erreicht werden kann, befasst sich die Arbeit 2.

### **3.1.2 Zusammenfassung Arbeit 2**

#### **Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)**

Ibuprofen und Indometacin gehören zur Arzneistoffgruppe der nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR). Die Medikamente werden als Schmerzmittel und zur Prophylaxe heterotoper Ossifikationen in der Akutbehandlung von Querschnittgelähmten eingesetzt. Zusätzlich können NSAR das nicht-neurogene systemische inflammatorische Entzündungsreaktionssyndrom (SIRS) und neuropathische Schmerzen positiv beeinflussen. Die in der Klinik zugelassenen schmerzstillenden und entzündungshemmenden Medikamente blockieren die kleine GTPase RhoA, ein Schlüsselenzym, das die axonale Sprossung nach einer axonalen Schädigung verhindert (Abbildung 1). Die Hemmung des Rho-Signalwegs in einer für das Zentralnervensystem wirksamen Weise erfordert höhere Dosierungen im Vergleich zu einer Cyclooxygenase-blockierenden Wirkung. Präklinische Studien zu Rückenmarksverletzungen deuten auf eine verbesserte motorische Erholung nach Ibuprofen- und Indometacin-vermittelter Rho-Hemmung hin. Dies wurde durch eine Metaanalyse der zugrundeliegenden experimentellen Studien neu bewertet, die eine Gesamteffektgröße von 20,2 % in Bezug auf die Erholung der motorischen Funktion nach Ibuprofen- und Indometacin-Behandlungen im Vergleich zu Kontrollgruppen ergab.

Ziel der Arbeit war es, anhand der Literaturangaben und klinischen Voraussetzungen ein Studienprotokoll für die NSAR-Gabe in der Akutbehandlung einer traumatischen Querschnittlähmung zur Initiierung einer monozentrischen Open-Label-Studie zu erstellen.

Als Einschlusskriterien werden eine motorisch komplette Querschnittlähmung (AIS A-B) mit einem neurologischen Niveau zwischen cervical C4 und thorakal Th4 und ein Alter von 18-65 Jahren definiert. In dem „entblindeten“ Studiendesign der Studien-

phase I sollte in zwei Kohorten von jeweils 6 Querschnittgelähmten die Ibuprofengabe mit 2400 mg/Tag für 4 bzw. 12 Wochen untersucht werden. Der primäre Sicherheitsendpunkt ist das Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, in erster Linie der gastroduodenalen Blutungen. Sekundäre Endpunkte sind die Pharmakokinetik, Durchführbarkeit und mögliche Auswirkungen auf die neurologische funktionelle Erholung, neuropathische Schmerzen und heterotope Ossifikationen. Die Analysen werden hauptsächlich deskriptiv und kasuistisch sein.

Das Protokoll der klinischen Studie wurde von der zuständigen Landesethikkommission und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte Berlins genehmigt. Die Studie entspricht der Deklaration von Helsinki, den Grundsätzen der „Guten Klinischen Praxis“ und allen weiteren geltenden Vorschriften. Diese Sicherheits- und Pharmakokinetikstudie dient als Grundlage für die Planung einer anschließenden randomisierten kontrollierten Studie. Unabhängig vom Ergebnis der primären und sekundären Ergebnisbewertungen werden die Ergebnisse dieser klinischen Studie mit dem Titel „Spinal Cord Injury Study on Small molecule-derived Rho inhibition“ (SCISSOR) in Form einer Veröffentlichung in einer Fachzeitschrift mit Peer-Review Verfahren publiziert.

*Kopp MA, Liebscher T, Watzlawick R, Martus P, Laufer S, Blex C, Schindler R, Jungehulsing GJ, Knüppel S, Kreuzträger M, Ekkernkamp A, Dirnagl U, Strittmatter SM, Niedeggen A, Schwab JM. **SCISSOR-Spinal Cord Injury Study on Small molecule-derived Rho inhibition: a clinical study protocol.** BMJ Open. 2016 Jul 26;6(7):e010651*

<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010651>





































Die SCISSOR-Studie ist ein klassisches Studienmodell. Es hat den Vorteil des höchsten Evidenzgrades und einer hohen internen Validität. Wie am Beispiel der komplex aufgebauten SCISSOR-Studie gut dargestellt, entstehen durch die engen Ein- und Ausschlusskriterien, der Beurteilung nur einer möglichen Therapie in der multimodalen Behandlung Querschnittgelähmter und der geringen Fallzahl große wissenschaftliche Hürden. Aus diesen Gründen ist die Idee einer kontinuierlichen Anwendungsbeobachtung durch ein neues Versorgungsforschungsregister entstanden. Vorteile der Anwendungsbeobachtung sind die hohen Fallzahlen in einer „Real-Life“ Situation und eine tiefenanalysierende Datenerhebung zum Krankheitsbild, Therapien und Komplikationen (Tabelle 4).

COaT-SCI (**C**omparative **O**utcome- and **T**reatment-Evaluation in **S**pinal **C**ord **I**njury)<sup>8</sup> ist dieses neue Versorgungsforschungsregister. Vorteile des COaT-SCI Projektes sind die Dokumentation des Akut- und Langzeitverlaufes von Querschnittgelähmten. Dabei werden der Ablauf der Versorgung sowie multimodale Behandlungskonzepte, die in der routinemäßigen Behandlung Querschnittgelähmter Anwendung finden, systematisch erfasst und mit dem klinischen und sozialmedizinischen Verlauf in Beziehung gesetzt. Durch die Datenanalyse von behandlungs- und querschnittspezifischen Komplikationen, das neurologische sowie das sozialmedizinische Outcome und das Gesamtüberleben können neue Erkenntnisse in der Akutbehandlung Querschnittgelähmter erzielt werden. So wird vermutet, dass es gerade im Bereich der spinalen Neuroplastizität und Neuroregeneration mehrere und womöglich in Kombination steigernde klinische Prädiktoren mit Einfluss auf die neurologische Erholung nach einer traumatischen Querschnittlähmung gibt. Mit dieser Frage beschäftigen sich die Arbeiten Nummer 3 und 4.

## **3.2 Versorgungsforschung auf dem Gebiet der traumatischen Querschnittlähmung**

### **3.2.1 Zusammenfassung Arbeit 3**

#### **Prädiktor „time is spine“**

Es wird vermutet, dass es mehrere und womöglich in Kombination steigernde Prädiktoren mit Einfluss auf die neurologische Erholung nach einer traumatischen Querschnittlähmung gibt. Ziel dieser Studie war die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Alter und Verzögerung einer Wirbelsäulenoperation und deren Auswirkungen auf das neurologische Ergebnis nach einer traumatischen Querschnittlähmung.

In unserer ambispektiven Kohortenstudie wurden zwischen 2011-2017 213 Patienten, die im BG Klinikum Unfallkrankenhaus Berlin aufgrund einer Wirbelsäulenverletzung mit akuter Querschnittlähmung operiert wurden, analysiert. Altersbedingte Unterschiede im Zeitintervall zwischen Verletzung und erster Wirbelsäulenoperation und Bedingungen, die mit einer Verzögerung von >12 Stunden nach Eintritt der Querschnittlähmung verbunden sind, wurden anhand von Alterskategorien oder kontinuierlichen Variablen und natürlichen kubischen Splines untersucht. Die Auswirkungen einer verzögerten Wirbelsäulenoperation oder des Alters auf das Ergebnis wurden mittels multipler logistischer Regression analysiert.

Das mittlere Alter der Studienpopulation war mit 59 Jahren hoch. Ein höheres Alter ( $\geq 75$  Jahre) war mit einem verlängerten Intervall zwischen Verletzung und Operation verbunden, verglichen mit jüngeren Querschnittgelähmten ( $\leq 44$  Jahre). Die Hauptgründe für eine verzögerte Operation bei älteren Menschen waren sekundäre Überweisungen und Multimorbidität. Eine kürzere Zeitspanne zwischen Verletzung bis zur Operation ( $\leq 12$  h) war mit einer höheren Konversionsrate der ASIA Impairment Scale (AIS) verbunden. So lag die AIS-Konversionsrate gemäß der angepassten Spline-Kurven bei einer Zeit von weniger als 20 Stunden bei 20-25% und bei einer Zeit von mehr als 60 h bei weniger als 10% Wahrscheinlichkeit. Bei einer sensomotorisch inkompletten Querschnittlähmung (AIS B-D) war die Wahrscheinlichkeit einer AIS-Konversion gemäß der angepassten Spline-Kurven in der Gruppe älterer Querschnittgelähmter ( $\geq 44$  Jahre) mit 5-20% deutlich niedriger als in der Gruppe mit jüngeren Querschnittgelähmten ( $< 44$  Jahre) mit 20-80%.

Das Fazit dieser Studie ist, dass in der Erstbehandlung einer traumatischen Querschnittlähmung das Alter und die Unfall-OP-Zeit Prädiktoren für das Ausbleiben einer neurologischen Erholung sind. Die Ergebnisse der Studie sind für die künftige Forschung im Bereich der Versorgungsforschung relevant, um herauszufinden, wie ein direkter Zugang älterer Querschnittgelähmter zu einem spezialisierten Zentrum mit einer 24-Stunden/7-Tage-Versorgung erreicht werden kann und um die Auswirkungen der ersten Überweisung an spezialisierte Zentren als Ziel zur Verbesserung der Akutbehandlung Querschnittgelähmter zu bewerten. Das Problem der sekundären Überweisung in spezialisierte Traumazentren und der verzögerte Beginn der Wirbelsäulenchirurgie bietet eine greifbare Gelegenheit, die Ergebnisse für ältere Querschnittgelähmte zu verbessern. Da sowohl eine verzögerte wirbelsäulenchirurgische

Operation als auch das zunehmende Alter als unabhängige Risikofaktoren für die neurologische Genesung angesehen werden können, sind die Ergebnisse der Studie für die Gestaltung klinischer Studien zu neuroregenerativen Therapien relevant.

Kopp MA, Lübstorf T, Blex C, Schwab JM, Grittner U, Auhuber T, Ekkernkamp A, Niedeggen A, Prillip E, Hoppe M, Ludwig J, Kreuzträger M, Liebscher T. Association of age with the timing of acute spine surgery-effects on neurological outcome after traumatic spinal cord injury. *Eur Spine J.* 2021 Sep 17.

<https://doi.org/10.1007/s00586-021-06982-2>





## Association of age with the timing of acute spine surgery—effects on neurological outcome after traumatic spinal cord injury

Marcel A. Kopp<sup>1,2</sup> · Tom Lübstorff<sup>1</sup> · Christian Blex<sup>1</sup> · Jan M. Schwab<sup>1,3</sup> · Ulrike Grittner<sup>4,5</sup> · Thomas Auhuber<sup>6,7</sup> · Axel Ekkernkamp<sup>8</sup> · Andreas Niedeggen<sup>9,10</sup> · Erik Prillip<sup>10</sup> · Magdalena Hoppe<sup>1,10</sup> · Johanna Ludwig<sup>10</sup> · Martin Kreuzträger<sup>10</sup> · Thomas Liebscher<sup>1,10</sup>

Received: 6 February 2021 / Revised: 2 August 2021 / Accepted: 24 August 2021  
© The Author(s) 2021

### Abstract

**Purpose** To investigate the association of age with delay in spine surgery and the effects on neurological outcome after traumatic spinal cord injury (SCI).

**Methods** Ambispective cohort study (2011–2017) in  $n = 213$  patients consecutively enrolled in a Level I trauma center with SCI care in a metropolitan region in Germany. Age-related differences in the injury to surgery interval and conditions associated with its delay ( $> 12$  h after SCI) were explored using age categories or continuous variables and natural cubic splines. Effects of delayed surgery or age with outcome were analyzed using multiple logistic regression.

**Results** The median age of the study population was 58.8 years (42.0–74.6 IQR). Older age ( $\geq 75$ y) was associated with a prolonged injury to surgery interval of 22.8 h (7.2–121.3) compared to 6.6 h (4.4–47.9) in younger patients ( $\leq 44$ y). Main reasons for delayed surgery in older individuals were secondary referrals and multimorbidity. Shorter time span to surgery ( $\leq 12$  h) was associated with higher rates of ASIA impairment scale (AIS) conversion (OR 4.22, 95%CI 1.85–9.65), as mirrored by adjusted spline curves ( $< 20$  h 20–25%, 20–60 h 10–20%,  $> 60$  h  $< 10\%$  probability of AIS conversion). In incomplete SCI, the probability of AIS conversion was lower in older patients [e.g., OR 0.09 (0.02–0.44) for '45–59y' vs. ' $\leq 44$ y'], as confirmed by spline curves ( $< 40$ y 20–80%,  $\geq 40$ y 5–20% probability).

**Conclusion** Older patient age complexifies surgical SCI care and research. Tackling secondary referral to Level I trauma centers and delayed spine surgery imposes as tangible opportunity to improve the outcome of older SCI patients.

**Keywords** Injury to surgery interval · Secondary referral · Age · Demographic change · Neurological outcome

### Introduction

The aging society in industrialized high-income countries is introducing profound changes in the epidemiology of central nervous system (CNS) injuries. In traumatic brain injury (TBI), the demographic change of the recent decades is characterized by shifting patterns of etiology and premorbidity [1, 2]. A similar global trend with increasing rates of elderly patients is observed in traumatic spinal cord injury (SCI) [3]

and has implications for emergency medicine, acute surgical care, and translational research [4].

Spine surgery performed as early as possible after the injury is recognized as outcome relevant after SCI [5]. However, multimorbidity and other age-related conditions may restrict the feasibility to perform spine surgery early after the injury. On the other hand, a link between age and poor neurofunctional outcome after SCI has been described [6–9], albeit neuroanatomical correlates of an age-related decline in axonal regeneration, evident in experimental models [10], could not be revealed in human pilot data [11]. This implies the question to what extent age is independently associated with neurological recovery after SCI and if age-related restrictions in acute surgical management may additionally confound neurological outcome.

This study explores the association of age with the injury to surgery interval and the conditions associated with the

---

Marcel A. Kopp and Tom Lübstorff authors contributed equally as first author

✉ Marcel A. Kopp  
marcel.kopp@charite.de

Extended author information available on the last page of the article

Published online: 17 September 2021

Springer

violation of the study center's guideline to start the first spine surgery within 12 h ( $\leq 12$  h) after SCI. In addition, the study investigates effects of the injury to surgery interval and age on neurological outcome.

## Methods

### Study oversight

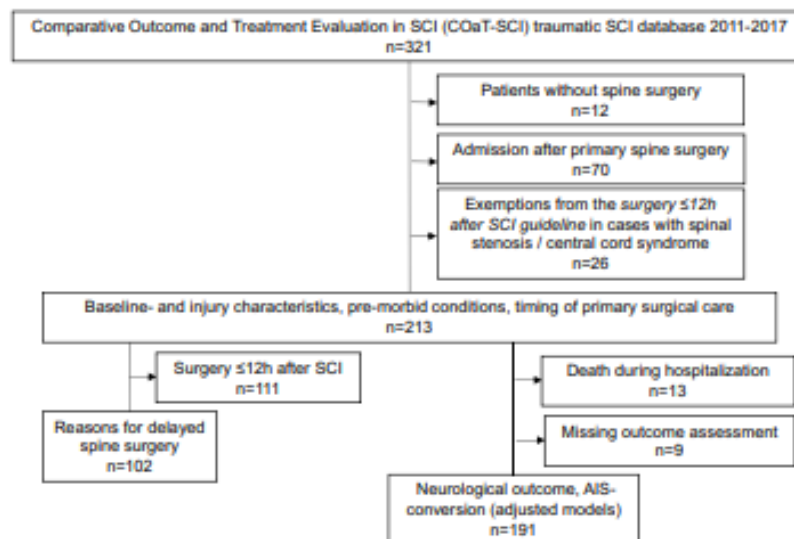
The study was conducted within the Comparative Outcome and Treatment Evaluation in Spinal Cord Injury (COaT-SCI) project, which consecutively enrolls SCI patients aged 14 years or older admitted to the BG Hospital Unfallkrankenhaushaus Berlin, a Level 1 trauma center with 24 h/7d spine surgery service and a specialized treatment center for SCI (60 beds) located in the metropolitan region of Berlin, Germany.

The ambispective study included acute traumatic SCI patients enrolled from 2011 to 2017. Data were collected prospectively from May 2015 to December 2017 using case report forms. Retrospective data for the period from January 2011 to April 2015 were collected by chart review and were stored in a versioned database. For explorative comparison of patient characteristics and outcomes between both enrollment periods, see Supplementary Table 1.

Patients who did not undergo spine surgery or whose initial surgery was performed at another center were excluded. Decisions to postpone surgery because of initially minor neurological deficits or spontaneous neurological improvement in association with spinal stenosis and/or central cord syndrome were additional exclusion criteria as they represented exemptions from the study center's guideline to start the spine surgery  $\leq 12$  h after SCI. Patients who died during primary hospitalization were excluded only from the analysis of neurological outcome (Fig. 1).

### Variable definitions

For the explorative analysis of age effects, the International Spinal Cord Injury Core Data Set age categories for large sample sizes [12] were modified in a way that the younger age categories were combined to ' $\leq 44$  years' ( $\leq 44$ y) and compared to the ' $45-59$  years' ( $45-59$ y), ' $60-74$  years' ( $60-74$ y), and ' $\geq 75$  years' ( $\geq 75$ y) categories in order to achieve age groups of a similar size. Other demographic baseline characteristics included gender, body mass index (BMI), and the Charlson comorbidity index (CCI) based on pre-existing health conditions obtained from the medical records and by questioning the patients or their relatives. The CCI was calculated as described elsewhere [13]. TBI was graded according to the Glasgow Coma Scale as mild



**Fig. 1** Data analysis chart. Horizontal arrows indicate excluded patients. Cases without spine surgery or admitted after the first spine surgery were excluded. In addition, cases with minor neurological deficits or spontaneous neurological improvement in the context of spinal stenosis and/or central cord syndrome were excluded because they were exemptions to the study center's internal guideline to start

the surgery  $\leq 12$  h after SCI. The reasons for delayed spine surgery were recorded only if the  $\leq 12$  h timeframe was exceeded. Patients who died during primary hospitalization, or with missing neurological examination at discharge were excluded from the outcome analyses. Abbreviations: AIS = ASIA Impairment Scale, SCI = spinal cord injury

(I°), moderate (II°), or severe (III°). Other accompanying injuries include sternal-rib fractures, injury to the chest or abdominal cavities, fractures of the pelvis or the upper or lower extremities, or large vessel injuries. The etiology of SCI was categorized into falls, traffic accidents, and other types of injury comprising sports accidents, acts of violence, suicide attempts, and falling objects. The time of SCI was extracted from emergency medical records. Admission to the study center and the start of surgery (incision time) were documented in the electronic hospital information system. The exact time intervals from SCI to first spine surgery, from SCI to admission, and from admission to first spine surgery were calculated. The daytime of surgery was recorded and categorized into 7am–5 pm and 5 pm–7am. Spine surgery was categorized as delayed when the  $\leq 12$  h threshold representing the study center's internal guideline for the start of the first spine surgery (cut time) was exceeded. As no common recommendations about the exact timing of early spine surgery are available [14] and the variability in clinical practice is huge [15], the trial center has determined the 12-h time window for spine surgery routines after acute traumatic SCI based on available literature and on feasibility considerations regarding transport routes and required diagnostics. In cases with the start of surgery  $> 12$  h, the circumstances or health conditions contributing to the decision made by the team of emergency physicians, anesthesiologists, and spine surgeons to postpone the surgery were recorded.

For neurological classification at admission and discharge, the ASIA impairment scale (AIS) and the neurological level of injury (NLI) were assessed according to ISNCSCI [16] by physicians experienced in the treatment of SCI.

For neurological outcome analysis, AIS changes over time were dichotomized into 'non-conversion' vs. 'conversion' and improvements in the NLI by at least two segments were considered as relevant. The follow-up ends at discharge from primary surgical or rehabilitation care. The median (IQR) time of follow-up in the study sample is 90 days (55–124).

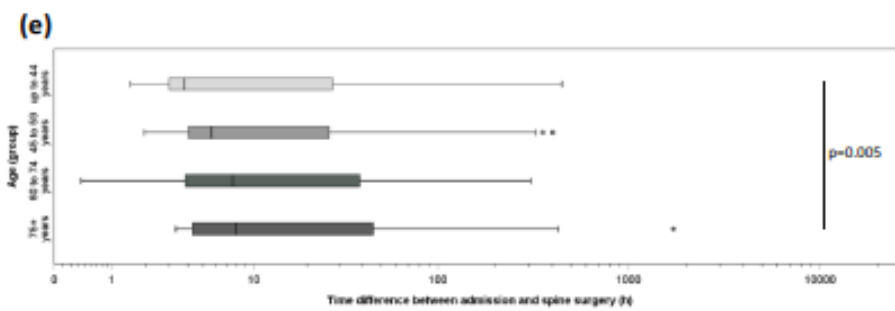
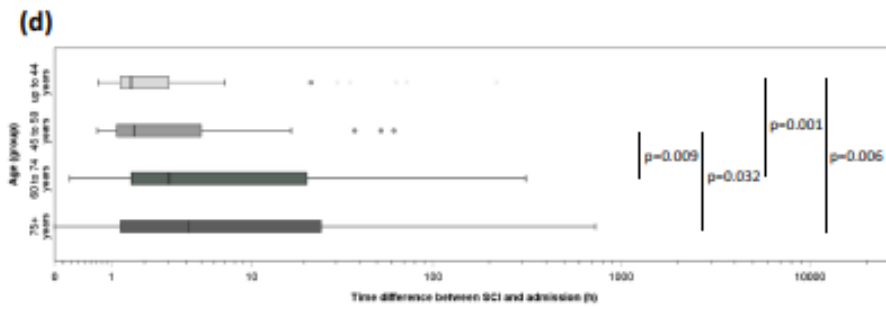
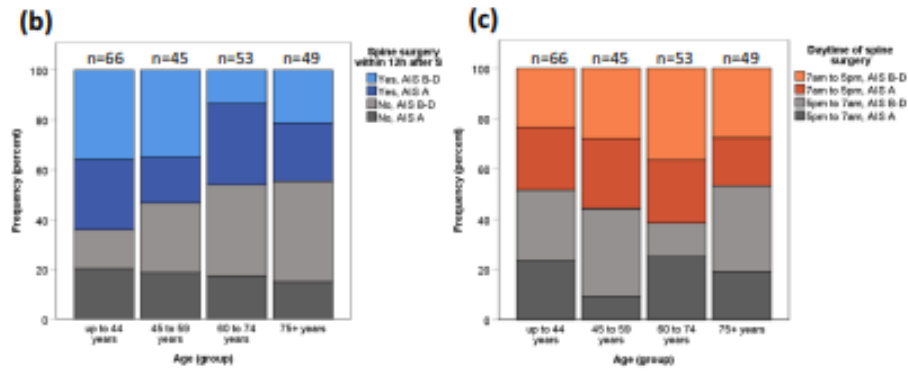
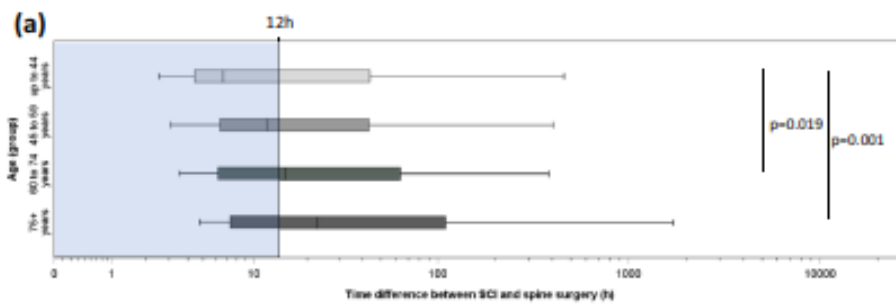
### Statistical analysis

For continuous variables, median and quartiles are reported as descriptive measures. Differences between groups were tested using the Kruskal–Wallis test followed by Dunn's post-test for multiple comparison. Categorical variables were reported as absolute and relative frequencies and compared using the Chi-square test. To examine the association of age with primary or secondary referral, natural cubic splines were used in a sensitivity analysis. The neurological recovery was analyzed in the total sample and stratified for baseline AIS into complete SCI (AIS A) and incomplete SCI (AIS B–D) as the AIS represents a major prognostic factor [17] and in order to address interactions between age and AIS. The binary multiple regression models with AIS conversion as outcome variable included the independent variables: age group, gender, CCI, surgery  $\leq 12$  h after SCI, accompanying TBI, cervical NLI at admission, and, if applicable, AIS at admission. The enrollment period (retrospective vs. prospective) was also included to adjust for differences in data quality and possible variations of the ISNCSCI [18]. Considerations for model development were visualized by means of directed acyclic graphs (Supplementary Fig. 1) using the browser-based application DAGitty (version 3.0).

**Table 1** Sociodemographic baseline and injury characteristics by age group

Age group	$\leq 44$ y n = 66	45–59 y n = 45	60–74 y n = 53	$\geq 75$ y n = 49	p-value
Age min–max	14.1–44.8	46.1–59.5	61–74.9	75–90.7	–
Age, Median (IQR)	32.5 (25.6–40.9)	53.9 (49.3–57.2)	70.0 (64.0–72.5)	79.6 (77.8–83.2)	–
Gender, female (%)	13 (19.7)	5 (11.1)	15 (28.3)	20 (40.8)	0.006
BMI, Median (IQR)	24.5 (22.2–26.2)	24.8 (24.0–28.2)	27.5 (25.4–30.9)	26.0 (23.7–27.8)	$< 0.001$
CCI, Median (IQR)	0 (0–0)	0 (0–1)	1 (0–3)	2 (1–4)	$< 0.001$
Etiology of SCI, falls: traffic: other (%)	15: 28: 23 (22.7: 42.4: 34.8)	18: 16: 11 (40.0: 35.6: 24.4)	40: 10: 3 (75.5: 18.9: 5.7)	40: 8: 1 (81.6: 16.3: 2.0)	$< 0.001$
AIS, A: B: C: D (%)	31: 7: 4: 22 (48.4: 10.9: 6.3: 34.4)	16: 4: 4: 19 (37.2: 9.3: 9.3: 44.2)	26: 2: 4: 20 (50.0: 3.8: 7.7: 38.5)	18: 1: 13: 15 (38.3: 2.1: 27.7: 31.9)	0.025
Neurological level, c: th: ls (%)	21: 22: 21 (32.8: 34.4: 32.8)	26: 12: 4 (61.9: 28.6: 9.5)	32: 8: 12 (61.5: 15.4: 23.1)	35: 5: 7 (74.5: 10.6: 14.9)	$< 0.001$
TBI, I°: II°: III° (%)	5: 4: 8 (7.6: 6.1: 12.1)	10: 1: 4 (22.2: 2.2: 8.9)	6: 5: 0 (11.3: 9.4: 0)	7: 0: 1 (14.3: 0: 2.0)	0.016
Additional injuries other than TBI (%)	47 (71.2)	27 (60.0)	21 (39.6)	19 (38.8)	0.001

The age groups as defined by the International SCI Core Dataset [12] were modified in a way that younger age categories were combined to  $\leq 44$  years. TBI is categorized as mild (I°), moderate (II°), and severe (III°). Abbreviations: AIS = ASIA Impairment Scale, BMI = body mass index, c = cervical, CCI = Charlson comorbidity index, IQR = interquartile range, ls = lumbosacral, TBI = traumatic brain injury, th = thoracic, y = years



**Fig. 2** Timing of surgical management by age-subgroups. **a** Time from SCI to first spine surgery. The line indicates the 12 h threshold for the start of spine surgery (cut) based on the trial center's internal guideline. **b** Frequency of spine surgery performed within the 12 h threshold stratified for the baseline AIS. Chi-square test comparing the onset of surgery categories (surgery  $\leq$  12 h vs. surgery  $>$  12 h) between the age groups (AIS A  $p=0.802$ ; AIS B-D  $p=0.003$ ). **c** Frequency of spine surgery within or without regular working hours (7am–5 pm vs. 5 pm–7am) stratified for the baseline AIS. Chi-square test comparing the daytime of surgery categories between the age groups (AIS A  $p=0.376$ ; AIS B-D  $p=0.096$ ). **d** Time difference between SCI and admission to the trial center. **e** Time from trial center admission to first spine surgery. Bonferroni adjusted p-values of Dunn's post-test after Kruskal–Wallis test are shown in the panels a, d, and e. Abbreviations: AIS = ASIA Impairment Scale, SCI = spinal cord injury

Sensitivity analysis included binary multiple logistic regression models using continuous age and a logarithmic transformation of the time from injury to surgery instead of the respective categorized variables. Natural cubic splines were used for age and injury to surgery time where appropriate (decision based on AIC comparison between models). A two-sided significance level of  $\alpha=0.05$  was used. If not otherwise stated, no adjustment for multiple testing was applied in this exploratory study. All p-values have to be interpreted cautiously. All analyses were performed in the COaT-SCI database version as of 03/18/2019 using the software SPSS (version 26.0) and R (packages 'base,' 'splines,' 'ggeffects' and 'tidyverse'). The study was reported according to the STROBE statement [19] (Supplementary Table 2).

## Results

### Baseline characteristics

The median age of the study population ( $n=213$ ) was 58.8 years with an interquartile range (IQR) of 42.0–74.6 and a range of 14.1–90.7 years. When comparing the age groups, '60–74y' and ' $\geq 75y$ ' included more female patients and had clearly higher BMI and CCI scores compared to ' $\leq 44y$ ' and '45–59y' (Table 1). Falls were the prevailing etiology of SCI in the groups of older patients, whereas traffic accidents and other types of injury were much more frequent in the '45–59y' and especially in the ' $\leq 44y$ ' group. A slight disparity in SCI severity across the age groups was attributable to a higher rate of 27.7% motor incomplete AIS C patients in the ' $\geq 75y$ ' group compared to the younger groups with rates between 6.3% and 9.3% (Table 1). The distribution of the NLI in the age groups shifted with older age toward much higher frequencies of cervical NLI and less frequent thoracic or lumbar NLI. Approximately one third of the ' $\leq 44y$ ' group had a cervical NLI (32.8%), whereas

rates between 61.5% and 74.5% were observed in the older groups (Table 1).

The older patients suffered less frequently TBI or other accompanying injuries. The rate of severe TBI was 12.1% in the ' $\leq 44y$ ' and 8.9% in the '45–59y' group, but 0.0% in the '60–74y' and 2.0% in the ' $\geq 75y$ ' group. The rate of other concomitant injuries was also lower in older patients with 71.2% in the ' $\leq 44y$ ' compared to 38.8% in the ' $\geq 75y$ ' group (Table 1).

### Timing of surgical management

The injury to surgery time for decompression and/or stabilization [median (IQR), hours] was clearly shorter in the group ' $\leq 44y$ ' [6.6 (4.4–47.9)] compared to '60–74y' [15.1 (6.0–63.8)] and particularly to ' $\geq 75y$ ' [22.8 (7.2–121.3)]. The '45–59y' group had an injury to surgery time of [11.8 (6.3–58.8)] (Fig. 2a). Consequently, the study center's internal guideline to start the first spine surgery  $\leq 12$  h after SCI could be met in more than half of the cases only in the ' $\leq 44y$ ' and '45–59y' groups. Shorter injury to surgery time ( $\leq 12$  h) in younger age groups was associated incomplete SCI AIS B-D (Fig. 2B). Frequency of surgeries within or outside regular working hours was similar between the age groups (Fig. 2C).

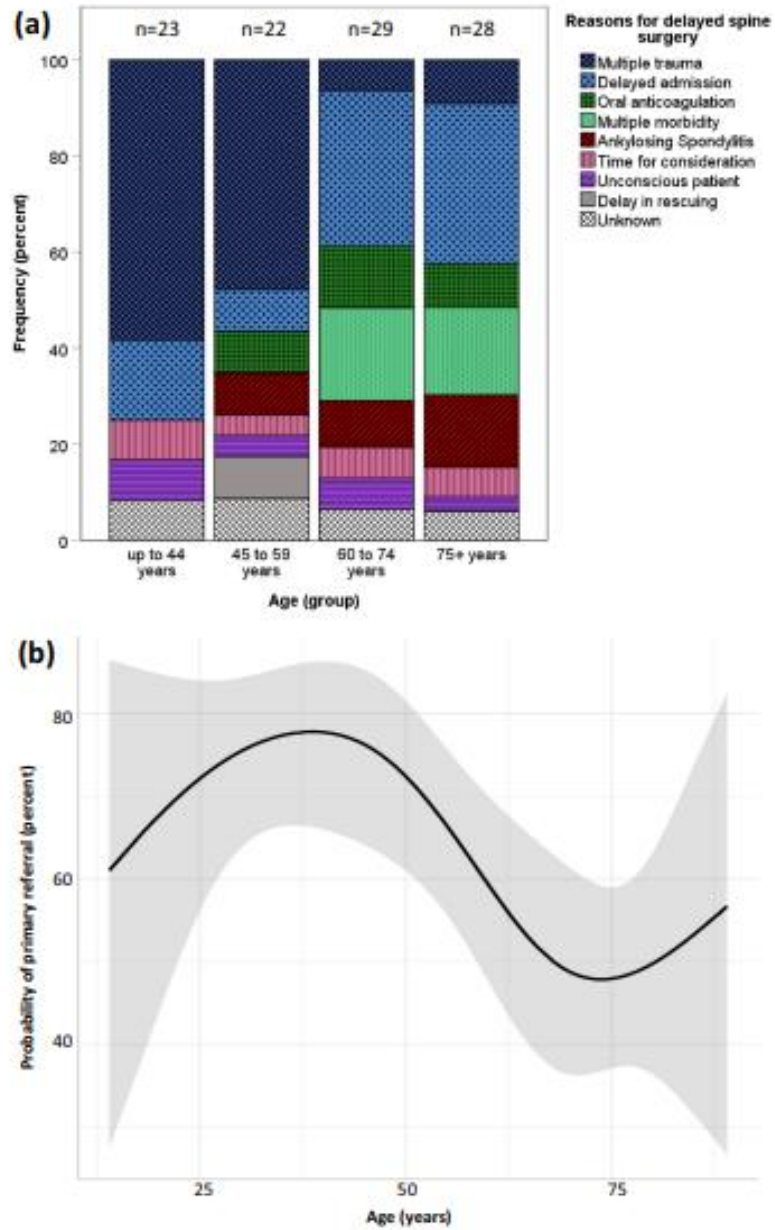
The time from SCI to study center admission [median (IQR), hours] differed considerably between the age groups ' $\leq 44y$ ' [1.5 (1.2–3.0)] or '45–60 years' [1.6 (1.1–5.1)] compared to '60–74y' [3.1 (1.5–22.7)] or ' $\geq 75y$ ' [4.1 (1.2–24.8)] (Fig. 2d). The time from admission to the first spine surgery was substantially longer only in the ' $\geq 75y$ ' [7.9 (4.3–48.0)] group compared with the ' $\leq 44y$ ' [3.8 (3.0–31.2)] group (Fig. 2e).

### Reasons for delayed spine surgery

The main conditions associated with delayed spine surgery ( $> 12$  h) after SCI were multiple trauma in the ' $\leq 44y$ ' and '45–59y' groups and secondary referral from other hospitals as well as multimorbidity in the '60–74y' and ' $\geq 75y$ ' groups (Fig. 3a). Other conditions not observed in the ' $\leq 44y$ ' group, but relevant for postponed surgery in the '45–59y' and the older groups, were intake of coagulation inhibitors (direct oral anticoagulants  $n=4$ ; coumarin derivatives  $n=4$ ; antiplatelet drugs  $n=1$ ) or extended diagnostics in cases with underlying ankylosing spondylitis (Fig. 3a).

In a subgroup analysis, the rate of secondary referrals was higher in the older age groups (Table 2). The median time from injury to admission was considerably longer in patients with secondary referral compared to those in the primary referral groups. Similarly, the injury to surgery time interval was prolonged in the secondary referral compared to

**Fig. 3** Reasons for delay in spine surgery and association of age with primary referral. **a** Reasons for surgery performed > 12 h after SCI. Sample size (reasons/patients): total  $n = 111/102$ , ' $\leq 44$  y'  $n = 24/23$ , '45–59 y'  $n = 23/22$ , '60–74 y'  $n = 31/29$ , ' $\geq 75$  y'  $n = 33/28$ . **b** Estimated probability of primary referral as function in association to patient age based on binary logistic regression using natural cubic splines with 3 degrees of freedom ( $n = 213$  patients). Abbreviations: SCI = spinal cord injury



the primary referral groups. However, the median time from trial center admission to surgery was not longer in each age group after secondary referral (Table 2).

Sensitivity analysis using natural cubic splines revealed that patients  $\geq 60$  years of age were less likely to have a

primary referral (45–55% probability) compared with younger age groups (65–75% probability) (Fig. 3b).

**Table 2** Timing of surgical management across the age groups comparing primary versus secondary referral

Age groups	≤ 44y		45–59y		60–74y		≥ 75y		
	n = 66		n = 45		n = 53		n = 49		
Type of referral, n (%)	Primary	Secondary	Primary	Secondary	Primary	Secondary	Primary	Secondary	
	48 (72.7)	18 (27.3)	32 (71.1)	13 (28.9)	24 (45.3)	29 (54.7)	23 (46.9)	26 (53.1)	
Hours SCI to admission	Median	1.3	5.2	1.3	5.3	1.5	6.7	1.3	7.2
	(IQR)	(1.1–1.6)	(3.3–31.8)	(1.0–1.9)	(4.7–22.6)	(1.1–1.8)	(3.4–38.5)	(1.0–2.2)	(4.1–51.1)
	mean (±SD)	1.5 (0.9)	27.2 (52.4)	2.4 (3.5)	15.7 (20.5)	8.6 (21.8)	52.8 (94.4)	39.2 (152.2)	53.1 (97.6)
Hours SCI to surgery	Median	5.2	17.2	9.9	11.8	6.6	25.6	12.2	27.0
	(IQR)	(4.3–12.1)	(9.4–155.2)	(5.6–75.6)	(9.3–58.8)	(4.8–23.4)	(10.9–132.9)	(5.7–109.9)	(9.2–135.5)
	mean (±SD)	45.7 (95.7)	92.9 (133.5)	73.9 (127.1)	38.0 (48.8)	24.3 (38.3)	87.0 (113.6)	163.7 (387.8)	86.2 (127.8)
Hours admission to surgery	Median	3.5	11.0	6.2	5.3	4.7	13.3	9.8	6.6
	(IQR)	(2.9–10.7)	(9.4–76.6)	(3.9–73.6)	(4.1–18.9)	(3.2–15.4)	(4.7–44.0)	(4.8–60.0)	(4.3–25.4)
	mean (±SD)	44.2 (95.7)	65.7 (113.8)	71.5 (126.0)	22.2 (35.6)	15.7 (22.5)	34.1 (59.1)	124.5 (360.4)	33.1 (57.1)

Abbreviations: SCI = Spinal Cord Injury, IQR = interquartile range, SD = standard deviation, y = years

### Neurological outcome

Comparing the spine surgery categories (surgery ≤ 12 h, surgery > 12 h) in the total sample, AIS conversions were occurring more frequently, when the surgery began ≤ 12 h compared to > 12 h within all four age groups but without clear differences between the age groups (Fig. 4a). After stratification for the AIS at admission, a rather similar pattern of AIS conversions was observed in AIS A (Fig. 4b). In the AIS B–D stratum, a majority of patients with surgery ≤ 12 h after SCI experienced an AIS conversion across all age groups, but particularly the ‘≤ 44y’ group converted more frequently than the older groups (Fig. 4c).

The analysis of NLI changes in the total sample revealed higher rates of improvement both when the surgery has started ≤ 12 h compared to > 12 h and in the younger compared to the older groups (Fig. 4d). This pattern of NLI changes did not apply to the AIS A stratum (Fig. 4e), but to AIS B–D revealing patterns of NLI improvement (Fig. 4f) very similar to AIS conversions (Fig. 4c).

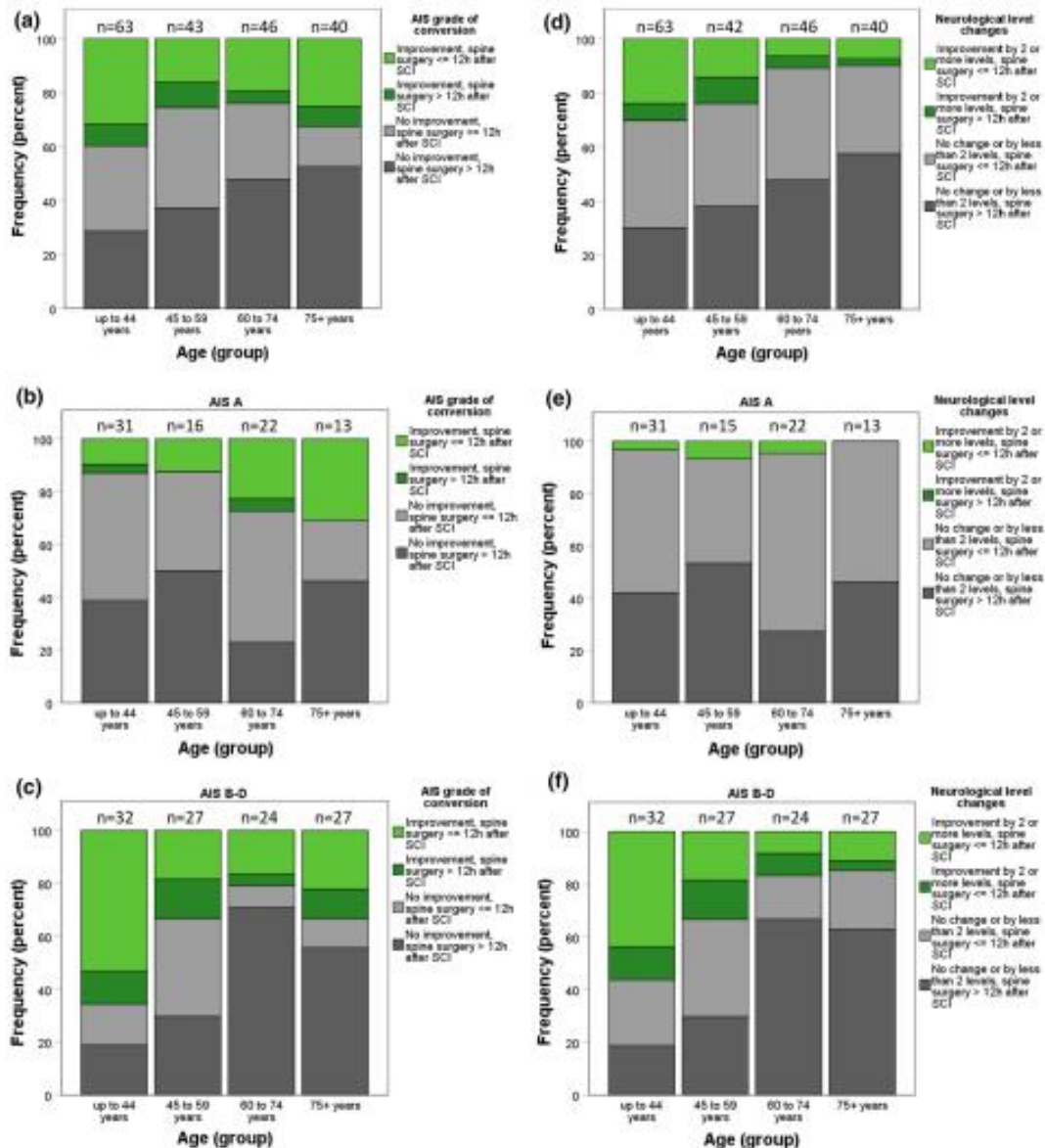
The adjusted logistic regression model calculated in the total sample demonstrated a higher probability of AIS conversion when the surgery began ≤ 12 h after SCI [OR (95% CI) of 4.22 (1.85–9.65)]. In addition, the baseline AIS was associated with AIS conversion, but only a weak association of age with probability of AIS conversion was observed (Table 3). Sensitivity analysis using natural cubic splines of continuous age and injury to surgery time confirmed these results (Table 4). The adjusted spline curve for probability of AIS conversion declined from 45 to 15% in patients ≤ 40 years and it plateaued at a probability of 10% in patients > 40 years (Fig. 5a). Regarding the injury to surgery time, the adjusted curve indicated the highest probability for AIS conversion at > 20% when the

surgery was performed < 20 h after SCI and the probability declined to below 10% when the surgery began > 60 h after SCI (Fig. 5b).

In the AIS A stratum, a clear effect of surgery ≤ 12 h, but not of age on AIS conversions was observed (Table 3). Here, cervical NLI indicated a higher probability for AIS conversion [OR (95% CI), 12.74 (2.12–76.72)]. Sensitivity analysis using age and the injury to surgery interval as continuous variables confirmed these effects (Table 4). In the AIS B–D stratum, the surgery ≤ 12 h status was also associated with a higher probability for AIS conversion [3.00 (1.02–8.88)] and older age indicated a lower prospect to improve [‘45–59y,’ 0.09 (0.02–0.44); ‘60–74y,’ 0.12 (0.02–0.67); and ‘≥ 75y,’ 0.10 (0.02–0.61)] compared to the ‘≤ 44y’ reference group. Significant additional effects in the AIS A–B stratum were also observed for the AIS at admission and the enrollment period (Table 3). Sensitivity analysis using natural cubic spline of age and the log-transformed injury to surgery interval as covariates confirmed the effect of age. The effect of the injury to surgery interval however was weaker when the continuous injury to surgery interval was used instead of the categorical variable (Table 4). The adjusted spline curve for probability of AIS conversion in association with age declined steeply from 80 to 20% in patients < 40 years and it plateaued at a probability between 5 and 20% in patients ≥ 40 years (Fig. 5c).

### Discussion

The fact that half of the study population is at least 59 years old and experienced significant delay in spine surgery underlines the importance of rethinking SCI emergency care algorithms for elderly patients [4, 20]. The



**Fig. 4** Neurological recovery in the total sample and stratified by severity of SCI. **a** Pattern of AIS conversion in the total sample. Chi-square test comparing AIS conversion between spine surgery categories (surgery  $\leq$  12 h, surgery  $>$  12 h)  $p < 0.001$ . Chi-square test comparing age groups  $p = 0.272$ . **b** AIS conversion in patients AIS A at baseline. Chi-square test comparing AIS conversion between spine surgery categories  $p = 0.021$ . Chi-square test comparing AIS conversion between age groups  $p = 0.358$ . **c** AIS changes in patients AIS B-D at baseline. Chi-square test comparing AIS conversion between spine surgery categories  $p < 0.001$ . Chi-square test comparing AIS conversion between age groups  $p = 0.004$ . **d** Pattern of NLI changes

by more than two segments in the total sample. Chi-square test comparing NLI changes between spine surgery categories  $p = 0.011$ . Chi-square test comparing NLI changes between age groups  $p = 0.023$ . **e** NLI changes in patients AIS A at baseline. Chi-square test comparing NLI changes between spine surgery categories  $p = 0.143$ . Chi-square test comparing NLI changes between age groups  $p = 1$ . **f** Frequency of NLI changes for patients AIS B-D at baseline. Chi-square test comparing NLI changes between spine surgery categories  $p = 0.004$ . Chi-square test comparing NLI changes between age groups  $p = 0.002$ . Abbreviations: AIS = ASIA Impairment Scale, SCI = spinal cord injury



**Table 3** Association of age categories and an injury to surgery time  $\leq 12$  h with AIS conversion from multiple binary logistic regression models

Total sample (n = 191)		
Covariates	Odds ratio (95% CI)	p-value
Age group	–	0.158
$\leq 44$ y (ref)	1	–
45–59y	0.27 (0.09–0.85)	0.024
60–74y	0.54 (0.18–1.6)	0.264
$\geq 75$ y	0.44 (0.12–1.64)	0.221
Gender (male, ref: female)	1.49 (0.61–3.63)	0.383
CCI (per one point increase)	0.83 (0.62–1.11)	0.205
AIS admission	–	> 0.001
AIS D (ref)	1	–
AIS C	6.35 (1.77–22.81)	0.005
AIS B	4.02 (0.83–19.43)	0.083
AIS A	0.42 (0.18–1.01)	0.052
NLI admission (cervical, ref: thoracolumbar)	2.95 (1.23–7.06)	0.015
TBI (yes, ref: no)	0.56 (0.22–1.45)	0.231
Surgery within 12 h post injury (yes, ref: no)	4.22 (1.85–9.65)	0.001
Enrollment period (retrospective, ref: prospective)	0.47 (0.22–1.04)	0.062
		Nagelkerke's $R^2 = 0.39$
AIS A (n = 81)		
Covariates	Odds ratio (95% CI)	p-value
Age group	–	0.539
$\leq 44$ y (ref)	1	–
45–59y	1.25 (0.13–11.84)	0.844
60–74y	1.84 (0.31–10.87)	0.499
$\geq 75$ y	7.16 (0.47–108.2)	0.155
Gender (male, ref: female)	2.56 (0.38–17.4)	0.337
CCI (per one point increase)	0.51 (0.24–1.08)	0.079
NLI admission (cervical, ref: thoracolumbar)	12.74 (2.12–76.72)	0.005
TBI (yes, ref: no)	0.26 (0.04–1.72)	0.161
Surgery within 12 h post injury (yes, ref: no)	5.56 (0.98–31.63)	0.053
Enrollment period (retrospective, ref: prospective)	1.53 (0.33–7.13)	0.586
		Nagelkerke's $R^2 = 0.42$
AIS B–D (n = 110)		
Covariates	Odds ratio (95% CI)	p-value
Age group	–	0.014
$\leq 44$ y (ref)	1	–
45–59y	0.09 (0.02–0.44)	0.003
60–74y	0.12 (0.02–0.67)	0.016
$\geq 75$ y	0.10 (0.02–0.61)	0.013
Gender (male, ref: female)	2.91 (0.86–9.91)	0.087
CCI (per one point increase)	0.92 (0.64–1.32)	0.634
AIS admission	–	0.002
AIS D (ref)	1	–
AIS C	13.24 (2.93–59.86)	0.001
AIS B	4.05 (0.77–21.37)	0.100
NLI admission (cervical, ref: thoracolumbar)	1.74 (0.72–5.84)	0.369

**Table 3** (continued)

AIS B–D (n = 110)		
Covariates	Odds ratio (95% CI)	p-value
TBI (yes, ref: no)	0.58 (0.15–2.18)	0.421
Surgery within 12 h post injury (yes, ref: no)	3.00 (1.02–8.88)	0.047
Enrollment period (retrospective, ref: prospective)	0.17 (0.05–0.56)	0.004
Nagelkerke's R <sup>2</sup> = 0.5		

Multiple binary logistic regression models with AIS conversion until discharge as dependent variable in the total sample (top) and stratified for severity of SCI into complete SCI patients AIS A (middle) and incomplete SCI patients AIS B–D (bottom). Coding of the dependent variable AIS conversion (no = 0, yes = 1). Abbreviations: AIS = ASIA Impairment Scale, CCI = Charlson comorbidity index, NLI = neurological level of injury, SCI = spinal cord injury, TBI = traumatic brain injury

result that spine surgery  $\leq 12$  h after SCI is associated with better neurological outcome across all age groups adds confirmative evidence to previous studies on the timing of decompression and/or stabilization [5]. Older SCI patients suffer fewer multiple injuries, which are the main reason for postponed spine surgery in younger patients. However, missing the study center's aim to start the surgery  $\leq 12$  h after SCI can be linked with secondary referral to the Level-1 trauma center particularly in elderly patients with incomplete SCI. This generates the hypothesis that the urgency of spine surgery in this group of patients could be underestimated in the pre-hospital setting. This assumption is supported by our observation that, in contrast to younger SCI patients, the majority of elderly patients has secondary referrals and that the delay in admission to the study center is constantly contributing to the prolonged injury to surgery intervals, whereas the delay after admission exposed a more random pattern attributable to pre-existing individual injury or health conditions including multiple pre-morbidities, oral anticoagulation, or ankylosing spondylitis, the latter of which bears diagnostic challenges in the imaging of occult fractures [21] and requires more complex surgical procedures [22].

In incomplete SCI (AIS B–D), the adjusted regression models reveal age effects additional to the effects of the injury to surgery interval. Thus, not only delayed spine surgery, but also biological effects of aging on neuronal plasticity and/or regeneration may contribute to a poorer neurological outcome [23]. That age effects are observed only after incomplete SCI is consistent with a multicenter study, which has demonstrated stronger age effects on functional recovery in AIS B or C rather than in AIS A cohorts [9] and can be explained by the higher potential for intrinsic recovery in incomplete SCI [17, 24] providing a

greater margin for functional loss due to outcome modifying factors [25].

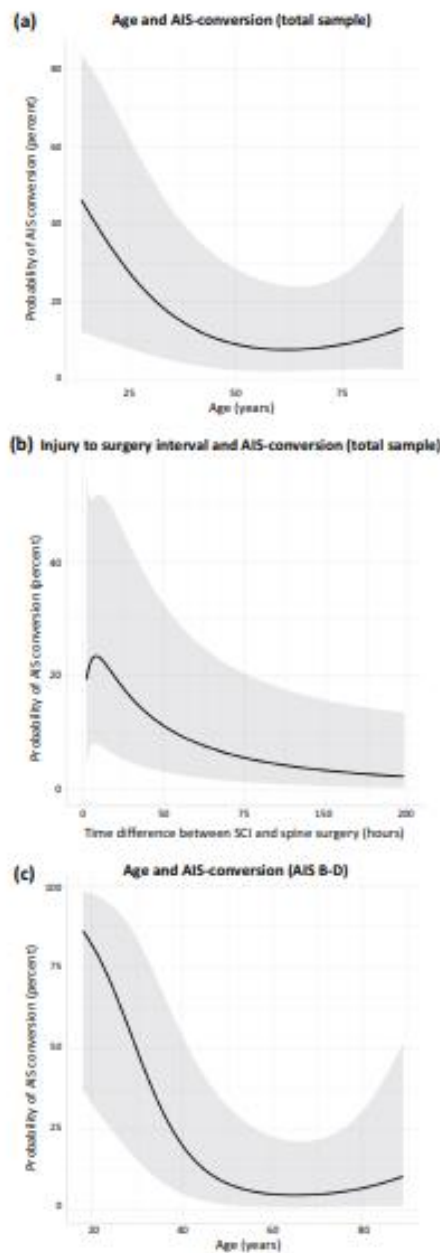
Limitations of the study are its monocenter design and that is not population based. In addition, the follow-up ended at discharge from primary SCI care at a median time of 90 days and thus is not standardized. However, the study was conducted in a Level I trauma center with a supra-regional catchment area and a large specialized SCI treatment center allowing for a disease specific assessment of acute healthcare data, which are not available in European multicenter datasets in this detail [26]. Notably, the distribution of neurological baseline and neurological recovery profiles (ISNCSCI) observed in this study is consistent with multicenter studies in Europe and North America [17]. In addition, the demographic structure of the sample regarding age and gender matches recent data from a nationwide German neurotrauma study [2]. Therefore, the sample seems to have sufficient external validity to allow for explorative studies reflecting urban settings in industrialized countries.

Secondary referral to the study center was one of the most frequent reasons for the delay of the first spine surgery in older patients with incomplete SCI in this study, and this delay was associated with worse neurological outcome. Although observational studies are limited in their ability to reveal causal relationships, the study results are relevant for future health services research on how a straight access of elderly SCI patients to a center with specialized 24 h/7d spine surgery service can be achieved and to evaluate effects of initial referral to specialized centers as a target to improve SCI care [27]. Furthermore, since both delayed spine surgery and age can be considered as independent confounders of neurological recovery, the study findings are relevant to the design of clinical trials [28] on neurorestorative therapies.

**Table 4** Sensitivity analysis—association of patient characteristics with AIS conversion from multiple binary logistic regression models using natural cubic splines for age and time between SCI and surgery

Total sample (n = 191) (splines for age and time from SCI to surgery)		
Covariates	Odds ratio (95% CI)	p-value
<i>Age (years)</i>		
Spline coefficient for Age (df = 2) 1	0.02 (0.00–0.36)	0.009
Spline coefficient for Age (df = 2) 2	0.73 (0.13–4.24)	0.728
Gender (male, ref: female)	1.47 (0.59–3.67)	0.406
CCI (per one point increase)	0.87 (0.65–1.15)	0.325
<i>AIS admission</i>		
AIS D (ref)	1	–
AIS C	5.66 (1.68–19.06)	0.005
AIS B	6.27 (1.18–33.21)	0.031
AIS A	0.67 (0.28–1.62)	0.377
NLI admission (cervical, ref: thoracolumbar)	2.29 (0.97–5.43)	0.059
TBI (yes, ref: no)	0.59 (0.22–1.56)	0.289
<i>Time from SCI to surgery (hours, log-transformed)</i>		
Spline coefficient for logarithmised time (df = 2) 1	0.09 (0.01–1.46)	0.091
Spline coefficient for logarithmised time (df = 2) 2	0.002 (0.00–0.26)	0.012
Enrollment period (retrospective, ref: prospective)	0.38 (0.17–0.84)	0.017
Cragg & Uhler's pseudo R <sup>2</sup> = 0.41		
<i>AIS A (n = 81) (without splines)</i>		
Covariates	Odds ratio (95% CI)	p-value
<i>Age (years)</i>		
Gender (male, ref: female)	1.03 (0.99–1.08)	0.165
CCI (per one point increase)	1.77 (0.31–10.08)	0.519
NLI admission (cervical, ref: thoracolumbar)	0.55 (0.27–1.13)	0.102
TBI (yes, ref: no)	12.72 (2.19–73.94)	0.005
Time from SCI to surgery (hours, log-transformed)	0.30 (0.05–1.98)	0.210
Enrollment period (retrospective, ref: prospective)	0.44 (0.20–1.00)	0.049
Cragg & Uhler's pseudo R <sup>2</sup> = 0.42		
<i>AIS B–D (n = 110) (spline for age)</i>		
Covariates	Odds ratio (95% CI)	p-value
<i>Age (years)</i>		
Spline coefficient for Age (df = 2) 1	0.0002 (0.00–0.03)	0.001
Spline coefficient for Age (df = 2) 2	0.31 (0.03–3.12)	0.322
Gender (male, ref: female)	3.10 (0.88–10.87)	0.077
CCI (per one point increase)	0.98 (0.68–1.42)	0.921
<i>AIS admission</i>		
AIS D (ref)	1	–
AIS C	12.12 (2.83–51.94)	0.001
AIS B	5.84 (1.10–30.87)	0.038
NLI admission (cervical, ref: thoracolumbar)	2.03 (0.57–7.26)	0.278
TBI (yes, ref: no)	0.71 (0.18–2.82)	0.627
Time from SCI to surgery (hours, log-transformed)	0.70 (0.44–1.10)	0.122
Enrollment period (retrospective, ref: prospective)	0.14 (0.04–0.49)	0.002
Cragg & Uhler's pseudo R <sup>2</sup> = 0.54		

Multiple binary logistic regression models with AIS conversion until discharge as dependent variable in the total sample (top) and stratified for severity of SCI into complete SCI patients AIS A (middle) and incomplete SCI patients AIS B–D (bottom). Coding of the dependent variable AIS conversion (no = 0, yes = 1). Natural cubic splines were used for age and time from SCI to surgery where appropriate (decision based on AIC comparison between models). For the adjusted cubic spline curves see Fig. 5. Abbreviations: AIC = Akaike information criterion, AIS = ASIA Impairment Scale, CCI = Charlson comorbidity index, df = degrees of freedom, NLI = neurological level of injury, SCI = spinal cord injury, TBI = traumatic brain injury



**Fig. 5** Estimated probability of AIS conversion using natural cubic splines. The probability of AIS conversion in association with patient age **a** the injury to surgery interval **b** in the total sample ( $n=192$ ) and with patient age in the AIS B-D stratum **c** ( $n=110$ ) was calculated based on multiple binary logistic regression using natural cubic splines with 2 degrees of freedom, adjusted for sex, CCI, AIS at admission, NLI at admission, TBI, time from SCI to surgery (log-transformed) and enrollment period

**Supplementary Information** The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s00586-021-06982-2>.

**Acknowledgements** We would like to thank Julian Rind and Elias Baumgartner for their support in data acquisition. The BG Hospital Unfallkrankenhaus Berlin is member of the European Multicenter Trial about Spinal Cord Injury (EMSCI) and acknowledges the support of EMSCI in ISNCSCI training. The work of MAK receives funding support from the Wings for Life Spinal Cord Research Foundation (Grants WIL-DE-16/16 and WIL-DE-11/20). The work of JMS is supported by the National Institute of Disability, Independent Living and Rehabilitation Research (NIDILRR Grant 90S15020), the National Institutes of Neurological Disorders-NIH (Grant R01 NS118200-01), the European Union (EU EraNet – Neuron Program, SILENCE Grant 01EW170A), the Craig H Neilsen Foundation (Grant 596764), the Wings for Life Spinal Cord Research Foundation and the William E. Hunt and Charlotte M. Curtis endowment. JMS is a Discovery Theme Initiative Scholar (Chronic Brain Injury) of the Ohio State University.

**Author contributions** All authors contributed to the study conception and design. Data were collected by MAK, TLü, AN, EP, JL, MK, and TLi. Source verification of key data was performed by MH. The statistical analysis was performed by TLü, MAK, and UG. The first draft of the manuscript was written by MAK and TLü. All authors contributed to the intellectual content of the final version of the manuscript.

**Funding** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. The authors have not received any specific funding for their work related to this manuscript.

**Availability of data and material** The dataset analyzed in the current study is not publicly available due to legal restrictions under the General Data Protection Regulation of the European Union and other applicable national or local privacy regulations but are available from the corresponding author on reasonable request.

**Code availability** The syntax code used with the statistical software SPSS (version 26.0) and the R script can be provided by the corresponding author upon reasonable request. The code used with the DAGitty online application (version 3.0) is attached to the legend of Supplementary Fig. 1.

## Declarations

**Conflicts of interest** All authors declare that they have no conflicts of interest.

**Ethics approval** All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional Ethics Committee of Charité—Universitätsmedizin Berlin (Approval Number EA2015/15) and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments and other applicable ethical standards.

**Consent to participate** If applicable, informed consent for the study participation was obtained from the individual participants prior to the inclusion in the Comparative Outcome and Treatment Evaluation in Spinal Cord Injury (COaT-SCI) study. In case that it was not reasonable to obtain informed consent, only routinely collected clinical care data were used for non-commercial research in accordance with the regulations of the Berlin State Hospital Act in this study.

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing,

adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## References

- Roozenbeek B, Maas AI, Menon DK (2013) Changing patterns in the epidemiology of traumatic brain injury. *Nat Rev Neurol* 9:231–236. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2013.22>
- Maeglele M, Lefering R, Sakowitz O, Kopp MA, Schwab JM, Steudel W, Unterberg A, Hoffmann R, Uhl E, Marzi I (2019) The Incidence and Management of Moderate to Severe Head Injury. A retrospective analysis of data from the Trauma Register of the German Trauma Society. *Dtsch Arztebl Int* 116:167–173
- WHO (2013) International Perspectives on Spinal Cord Injury
- Badhiwala JH, Ahuja CS, Fehlings MG (2018) Time is spine: a review of translational advances in spinal cord injury. *J Neurosurg Spine* 30:1–18. <https://doi.org/10.3171/2018.9.SPINE18682>
- Badhiwala JH, Wilson JR, Witiw CD, Harrop JS, Vaccaro AR, Aarabi B, Grossman RG, Geisler FH, Fehlings MG (2021) The influence of timing of surgical decompression for acute spinal cord injury: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Neurol* 20:117–126. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30406-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30406-3)
- Cifu DX, Huang ME, Kolakowsky-Hayner SA, Seel RT (1999) Age, outcome, and rehabilitation costs after paraplegia caused by traumatic injury of the thoracic spinal cord, conus medullaris, and cauda equina. *J Neurotrauma* 16:805–815. <https://doi.org/10.1089/neu.1999.16.805>
- Cifu DX, Seel RT, Kreutzer JS, McKinley WO (1999) A multicenter investigation of age-related differences in lengths of stay, hospitalization charges, and outcomes for a matched tetraplegia sample. *Arch Phys Med Rehabil* 80:733–740
- Furlan JC, Fehlings MG (2009) The impact of age on mortality, impairment, and disability among adults with acute traumatic spinal cord injury. *J Neurotrauma* 26:1707–1717. <https://doi.org/10.1089/neu.2009-0888>
- Wilson JR, Davis AM, Kulkarni AV, Kiss A, Frankowski RF, Grossman RG, Fehlings MG (2014) Defining age-related differences in outcome after traumatic spinal cord injury: analysis of a combined, multicenter dataset. *Spine J* 14:1192–1198. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2013.08.005>
- Geoffroy CG, Hilton BJ, Tetzlaff W, Zheng B (2016) Evidence for an Age-Dependent Decline in Axon Regeneration in the Adult Mammalian Central Nervous System. *Cell Rep* 15:238–246. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.03.028>
- Furlan JC, Bracken MB, Fehlings MG (2010) Is age a key determinant of mortality and neurological outcome after acute traumatic spinal cord injury? *Neurobiol Aging* 31:434–446. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.05.003>
- Biering-Sorensen F, DeVivo MJ, Charlifue S, Chen Y, New PW, Noonan V, Post MWM, Vogel L (2017) International Spinal Cord Injury Core Data Set (version 2.0)-including standardization of reporting. *Spinal Cord* 55:759–764. <https://doi.org/10.1038/sc.2017.59>
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR (1987) A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 40:373–383
- Wilson JR, Tetreault LA, Kwon BK, Arnold PM, Mroz TE, Shafrey C, Harrop JS, Chapman JR, Casha S, Skelly AC, Holmer HK, Brodt ED, Fehlings MG (2017) Timing of Decompression in Patients With Acute Spinal Cord Injury: A Systematic Review. *Global Spine J* 7:95S–115S. <https://doi.org/10.1177/2192568217701716>
- Fehlings MG, Rabin D, Sears W, Cadotte DW, Aarabi B (2010) Current practice in the timing of surgical intervention in spinal cord injury. *Spine* 35:S166–173. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181f386f6>
- Kirschblum SC, Waring W, Biering-Sorensen F, Burns SP, Johansen M, Schmidt-Read M, Donovan W, Graves D, Jha A, Jones L, Mulcahey MJ, Krassioukov A (2011) Reference for the 2011 revision of the international standards for neurological classification of spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 34:547–554. <https://doi.org/10.1179/107902611X13186000420242>
- Fawcett JW, Curt A, Steeves JD, Coleman WP, Tuszynski MH, Lammertse D, Bartlett PF, Blight AR, Dietz V, Ditunno J, Dobkin BH, Havton LA, Ellaway PH, Fehlings MG, Privat A, Grossman R, Guest JD, Kleitman N, Nakamura M, Gaviria M, Short D (2007) Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury as developed by the ICCP panel: spontaneous recovery after spinal cord injury and statistical power needed for therapeutic clinical trials. *Spinal Cord* 45:190–205. <https://doi.org/10.1038/sj.sc.3102007>
- Solinsky R, Kirschblum SC (2018) Challenging questions regarding the international standards. *J Spinal Cord Med* 41:684–690. <https://doi.org/10.1080/10790268.2017.1362929>
- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, Initiative S (2007) The strengthening of reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Epidemiology* 18:800–804. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181577654>
- Oner C, Rajasekaran S, Chapman JR, Fehlings MG, Vaccaro AR, Schroeder GD, Sadiqi S, Harrop J (2017) Spine Trauma-What Are the Current Controversies? *J Orthop Trauma* 31(Suppl 4):S1–S6. <https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000000950>
- Tavolaro C, Ghaffar S, Zhou H, Nguyen Q, Bellabarba C, Bransford R (2019) Is routine MRI of the spine necessary in trauma patients with ankylosing spinal disorders or is a CT scan sufficient? *Spine J*. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2019.03.004>
- Reinhold M, Knop C, Kneitz C, Disch A (2018) Spine fractures in ankylosing diseases: recommendations of the spine section of the German society for orthopaedics and trauma (DGOU). *Global Spine J* 8:56S–68S. <https://doi.org/10.1177/2192568217736268>
- Geoffroy CG, Meves JM, Zheng B (2017) The age factor in axonal repair after spinal cord injury: A focus on neuron-intrinsic mechanisms. *Neurosci Lett* 652:41–49. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.11.003>
- Curt A, Van Hedel HJ, Klaus D, Dietz V (2008) Group E-SS recovery from a spinal cord injury: significance of compensation, neural plasticity, and repair. *J Neurotrauma* 25:677–685. <https://doi.org/10.1089/neu.2007.0468>
- Kopp MA, Watzlawick R, Martus P, Failli V, Finkenstaedt FW, Chen Y, DeVivo MJ, Dirnagl U, Schwab JM (2017) Long-term functional outcome in patients with acquired infections after acute spinal cord injury. *Neurology* 88:892–900. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003652>
- EMSCI European Multicenter Study about Spinal Cord Injury. <http://emsci.org>. Accessed 01–21–2021
- Richard-Denis A, Ehrmann Feldman D, Thompson C, Bourassa-Moreau E, Mac-Thiong JM (2017) Costs and length of stay for the acute care of patients with motor-complete spinal cord injury

following cervical trauma: the impact of early transfer to specialized acute SCI center. *Am J Phys Med Rehabil* 96:449–456. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000000659>

28. Jackson JW (2016) Diagnostics for confounding of time-varying and other joint exposures. *Epidemiology* 27:859–869. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000547>

**Publisher's Note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

## Authors and Affiliations

Marcel A. Kopp<sup>1,2</sup>  · Tom Lübstorff<sup>1</sup> · Christian Blex<sup>1</sup>  · Jan M. Schwab<sup>1,3</sup>  · Ulrike Grittner<sup>4,5</sup>  · Thomas Auhuber<sup>6,7</sup> · Axel Ekkernkamp<sup>8</sup> · Andreas Niedeggen<sup>9,10</sup> · Erik Prillip<sup>10</sup> · Magdalena Hoppe<sup>1,10</sup> · Johanna Ludwig<sup>10</sup> · Martin Kreuzträger<sup>10</sup> · Thomas Liebscher<sup>1,10</sup> 

<sup>1</sup> Clinical and Experimental Spinal Cord Injury Research (Neuroparaplegiology), Department of Neurology and Experimental Neurology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität Zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany

<sup>2</sup> Berlin Institute of Health, QUEST–Center for Transforming Biomedical Research, Berlin, Germany

<sup>3</sup> Belford Center for Spinal Cord Injury, Departments of Neurology, Physical Medicine and Rehabilitation, and Neurosciences, The Neuroscience Institute, The Ohio State University, Wexner Medical Center, Columbus, OH, USA

<sup>4</sup> Institute of Biometry and Clinical Epidemiology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität Zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany

<sup>5</sup> Berlin Institute of Health, Berlin, Germany

<sup>6</sup> Medical Management, BG Hospital Unfallkrankenhaus Berlin, Berlin, Germany

<sup>7</sup> University of Applied Sciences of the German Statutory Accident Insurance (HGU), Bad Hersfeld, Germany

<sup>8</sup> Clinic for Trauma Surgery and Orthopaedics, BG Hospital Unfallkrankenhaus Berlin, Berlin, Germany

<sup>9</sup> Brandenburg Center for Spinal Cord Injuries, Kliniken Beelitz, Beelitz-Heilstätten, Germany

<sup>10</sup> Treatment Centre for Spinal Cord Injuries, BG Hospital Unfallkrankenhaus Berlin, Berlin, Germany

In der Arbeit Nummer 3 konnten wir zeigen, dass der Prädiktor „time is spine“ in der Akutbehandlung einer traumatischen Querschnittlähmung einen Einfluss auf die neurologische Verbesserung hat, welcher zusätzlich von anderen Faktoren positiv oder negativ beeinflusst wird und schematisch vereinfacht in Tabelle 7 dargestellt ist.

Prädiktoren für neurologische Verbesserung (AIS)	komplette Querschnittlähmung	inkomplette Querschnittlähmung
<12h Unfall-OP-Zeit	+	+++
<12h Unfall-OP-Zeit & ≤ 44 Jahre	+	++++
<12h Unfall-OP-Zeit & > 44 Jahre	+	++
<12h Unfall-OP Zeit & Halsmarkverletzung	++	++++

Tabelle 7 „time is spine“ und weitere Prädiktoren für eine neurologische Verbesserung nach traumatischer Querschnittlähmung (unveröffentlichte schematische Darstellung, Skala von 0 fehlend, schwach + bis sehr ausgeprägt +++++)

### 3.2.2 Zusammenfassung Arbeit 4

#### Prädiktor „Wirbelsäulenchirurgische Erstversorgung“

Traumatische Halswirbelsäulenverletzungen mit einer Querschnittlähmung stellen aufgrund der Notfallsituation, des operativen Schweregrades und des komplexen Verletzungsmuster eine Herausforderung in der Erstbehandlung für die Kliniken dar. Wirbelsäulenchirurgische Komplikationsraten allein bei Wirbelsäulenfrakturen ohne Querschnittlähmung werden bis zu 15 % beschrieben. Über wirbelsäulenchirurgische Komplikationen nach traumatischer Querschnittlähmung und deren Ergebnisrelevanz ist wenig bekannt.

Ziel der Arbeit war die Identifizierung von Risikofaktoren mit Einfluss auf das medizinische und gesundheitsökonomische Outcome für die Subgruppe Halswirbelsäulenverletzungen und Querschnittlähmung, um die Behandlungsqualität zukünftig zu verbessern.

Von 2011 bis 2017 wurden 165 Patienten mit einer akuten traumatischen Halswirbelsäulenverletzung und einer Querschnittlähmung monozentrisch erfasst. Fälle mit und ohne wirbelsäulenchirurgische Komplikationen wurden hinsichtlich neurologischer Erholung, funktionellen Ergebnissen, behandlungs- und querschnittassoziiertes

Komplikationen, Mortalität, Aufenthaltsdauer und Behandlungskosten verglichen. Für die Endpunkte AIS (ASIA Impairment Scale) -Konversion und Dysphagie wurden adjustierte logistische Regressionsmodelle und generalisierte Schätzungsgleichungen berechnet. Alle Analysen wurden in der Gesamtstichprobe und in einer Propensity-Score gematchten Stichprobe durchgeführt.

Wirbelsäulenchirurgische Komplikationen traten in 22,4 % aller Fälle auf. Mechanische Instabilität und eine unzureichende Dekompression des Spinalkanals der Wirbelsäule waren die häufigsten wirbelsäulenchirurgischen Komplikationen mit 7,9 % bzw. 6,7 % aller Fälle. Regressionsmodelle, die für demografische, verletzungsspezifische und chirurgische Merkmale angepasst wurden, zeigten eine geringere Wahrscheinlichkeit für eine AIS-Konversion im Zusammenhang mit wirbelsäulenchirurgischen Komplikationen oder einem einseitigen chirurgischen Zugangsweg (ventral oder dorsal) in der Propensity-Score gematchten Stichprobe. Darüber hinaus waren wirbelsäulenchirurgische Komplikationen mit einem höheren Risiko für Dysphagie sowohl in der Gesamtstichprobe als auch Fall-Kontroll-Stichprobe verbunden. Die Kosten für die Primärversorgung waren bei Fällen mit einer wirbelsäulenchirurgischen Komplikation signifikant höher.

Zusammenfassend sind wirbelsäulenchirurgische Komplikationen ein wichtiger Risikofaktor nach einer akuten traumatischen Halswirbelsäulenverletzung und Querschnittlähmung, der sich auf die neurologische Erholung, die funktionellen Ergebnisse und die Behandlungskosten auswirkt. Eine Verringerung wirbelsäulenchirurgischer Komplikationen ist ein praktikables Mittel, um die begrenzte intrinsische Fähigkeit zur neurologischen Erholung nach einer traumatischen Querschnittlähmung zu schützen.

Liebscher T, Ludwig J, Lübstorf T, Kreuzträger M, Auhuber T, Grittner U, Schäfer B, Wüstner G, Ekkernkamp A, Kopp MA. **Cervical Spine Injuries with Acute Traumatic Spinal Cord Injury: Spinal Surgery Adverse Events and Their Association with Neurological and Functional Outcome.** Spine (Phila Pa 1976). 2022; 47(1):E16-E26

DOI: 10.1097/BRS.0000000000004124



# Cervical Spine Injuries with Acute Traumatic Spinal Cord Injury

*Spinal Surgery Adverse Events and Their Association with Neurological and Functional Outcome*

Thomas Liebscher, MD,<sup>a,b</sup> Johanna Ludwig, MD,<sup>a</sup> Tom Lübster, MSc,<sup>b</sup> Martin Kreuzträger, MD,<sup>a</sup> Thomas Auhuber, MD,<sup>c,d</sup> Ulrike Grittner, PhD,<sup>e,f</sup> Benedikt Schäfer, MD,<sup>a</sup> Grit Wüstner,<sup>g</sup> Axel Ekkenkamp, MD,<sup>h</sup> and Marcel A. Kopp, MD<sup>b,i</sup>

**Study Design.** Monocenter case-control study.

**Objective.** Effects of spinal surgical adverse events (SSAE) on clinical and functional outcome, length of stay, and treatment costs after traumatic cervical spinal cord injury (SCI).

**Summary of Background Data.** Traumatic SCI is a challenge for primary care centers because of the emergency setting and complex injury patterns. SSAE rates of up to 15% are reported for spine fractures without SCI. Little is known about SSAE after traumatic SCI and their outcome relevance.

**Methods.** Acute traumatic cervical SCI patients were enrolled from 2011 to 2017. Cases with and without SSAE were

compared regarding neurological recovery, functional outcome, secondary complications, mortality, length of stay, and treatment costs. Adjusted logistic regression and generalized estimating equation models were calculated for the endpoints ASIA impairment scale (AIS)-conversion and dysphagia. All analyses were run in the total and in a propensity score matched sample.

**Results.** At least one SSAE occurred in 37 of 165 patients (22.4%). Mechanical instability and insufficient spinal decompression were the most frequent SSAE with 13 (7.9%) or 11 (6.7%) cases, respectively. The regression models adjusted for demographic, injury, and surgery characteristics demonstrated a reduced probability for AIS-conversion related to SSAE (OR [95% CI] 0.14 [0.03–0.74]) and additionally to single-sided ventral or dorsal surgical approach (0.12 [0.02–0.69]) in the matched sample. Furthermore, SSAE were associated with higher risk for dysphagia in the matched (4.77 [1.31–17.38]) and the total sample (5.96 [2.07–17.18]). Primary care costs were higher in cases with SSAE (median (interquartile range) 97,300 [78,200–112,300]) EUR compared with cases without SSAE (52,300 [26,700–91,200]) EUR.

**Conclusion.** SSAE are an important risk factor after acute traumatic cervical SCI with impact on neurological recovery, functional outcome, and healthcare costs. Reducing SSAE is a viable means to protect the limited intrinsic capacity for recovery from SCI.

**Key words:** acute traumatic spinal cord injury, cervical spine fracture, dysphagia, length of stay, neurological outcome, spinal surgery adverse events, spinal surgery complications, surgical management, time of surgery, treatment costs, treatment-relevant complications.

**Level of Evidence:** 4

**Spine 2022;47:E16–E26**

From the <sup>a</sup>Treatment Centre for Spinal Cord Injuries, BG Klinikum Unfallkrankenhaus Berlin gGmbH, Berlin, Germany; <sup>b</sup>Spinal Cord Injury Research (Neuroparaplegiology), Department of Neurology and Experimental Neurology, Charité - Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany; <sup>c</sup>Medical Management, BG Klinikum Unfallkrankenhaus Berlin gGmbH, Berlin, Germany; <sup>d</sup>University of Applied Sciences of the German Statutory Accident Insurance (HGU), Bad Hersfeld, Germany; <sup>e</sup>Institute of Biometry and Clinical Epidemiology, Charité - Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany; <sup>f</sup>Berlin Institute of Health, Berlin, Germany; <sup>g</sup>Controlling, BG Klinikum Unfallkrankenhaus Berlin gGmbH, Berlin, Germany; <sup>h</sup>Clinic for Trauma Surgery and Orthopaedics, BG Klinikum Unfallkrankenhaus Berlin gGmbH, Berlin, Germany; and <sup>i</sup>Berlin Institute of Health, QUEST - Center for Transforming Biomedical Research, Berlin, Germany.

Acknowledgment date: September 5, 2020. First revision date: December 7, 2020. Second revision date: April 13, 2021. Acceptance date: April 16, 2021.

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial-No Derivatives License 4.0 (CCBY-NC-ND), where it is permissible to download and share the work provided it is properly cited. The work cannot be changed in any way or used commercially without permission from the journal.

The manuscript submitted does not contain information about medical device(s)/drug(s).

No funds were received in support of this work.

Relevant financial activities outside the submitted work: grants.

Address correspondence and reprint requests to Thomas Liebscher, MD, Treatment Centre for Spinal Cord Injuries, BG Klinikum Unfallkrankenhaus Berlin gGmbH, Waeener Straße 7, 12683, Berlin, Germany; E-mail: thomas.liebscher@ukb.de

DOI: 10.1097/BRS.0000000000004124

E16 www.spinejournal.com

January 2022

**P**rimarily surgical care of acute traumatic spinal cord injury (SCI) is a challenge for trauma centers because the complex injury patterns require timely surgical treatment.<sup>1</sup> Although the incidence of traumatic SCI is relatively low,<sup>2</sup> individuals with SCI are vulnerable as the possibilities of restoring their mostly severe neurofunctional deficits are limited and clinical trials on neurorestorative

therapies require an optimal starting point.<sup>3</sup> Thus, secondary insults to the spinal cord due to spinal surgery adverse events (SSAE) are likely to have considerable impact on the clinical outcome after SCI.

Studies on spinal surgery in general report SSAE rates of 10%<sup>4,5</sup> and of up to 15% for the treatment of spine fractures.<sup>6</sup> After SCI, SSAE rates are probably even higher. Nevertheless, SCI-specific literature on SSAE is scarce. Moreover, differences in the etiology of spine fractures,<sup>6-9</sup> anatomical regions with associated organ and vascular systems,<sup>10-12</sup> surgical approaches,<sup>5,12</sup> the time of SSAE occurrence,<sup>13-15</sup> and SSAE causality<sup>16</sup> complexify the interpretation and generalizability of published evidence. Moreover, as vertebral fractures with SCI require a timely and sufficient decompression of the spinal canal in order to limit ischemic secondary damage to the swollen spinal cord, insufficient decompression is an SSAE of particular relevance after SCI.<sup>1</sup>

In the setting of a Level I trauma center with specialized SCI care, this study investigated the frequency and type of SSAE in acute traumatic cervical SCI and the impact of SSAE on the clinical, functional, and health economic outcome after primary surgical care.

**MATERIALS AND METHODS**

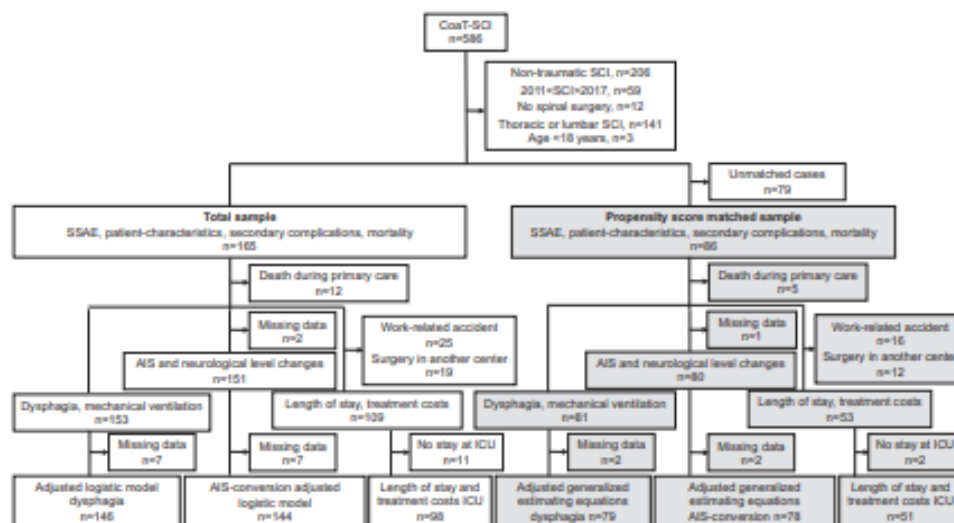
**Study Overview**

The retrospective monocenter case-control study enrolled n = 165 patients with acute traumatic cervical SCI between 2011 and 2017 (Figure 1). Patients 18 years of age or older who underwent initial spinal surgery at the study center or at

referring external spine centers were included. Postoperative treatment and subsequent spinal surgery procedures, including revision surgery, were performed in the study center. All data were stored in the electronic hospital information systems “Medico Portal” (Cerner Health Services, Idstein, Germany), “ICM Portal” (Drägerwerk, Lübeck, Germany), or the radiograph archiving and communications system “IntelliSpace PACS Enterprise” (Philips Healthcare Informatics, Hamburg, Germany) and compiled for statistical evaluation using a versioned database. The treatment costs stored in the cost and activity accounting software “WICO” (Cerner Health Services) were calculated with the software “eisTIKAKUT” (KMS AG, Unterhaching, Germany) as provided for the Institute for the payment system in hospitals (InEK, Siegburg, Germany). The study was approved by the Ethics Committee of Charité - Universitätsmedizin Berlin, Germany (EA2/015/15).

**Variable Definitions**

SSAE were defined as any unexpected adverse event directly or indirectly related to the spinal surgery. SSAE were divided into (i) adverse events during surgery, that is, insufficient spinal decompression, malpositioned osteosynthesis, spinal cord compression, vessel injury, (ii) indirect adverse events of surgery, that is, positional damage, cerebellar hemorrhage, and (iii) postoperative adverse events, that is, mechanical instability, wound infection, wound hematoma, cerebrospinal fistula, and retropharyngeal scarring requiring revision surgery. The data on adverse events were collected from the medical records and post-surgery magnetic resonance



**Figure 1.** Data analysis chart. The analysis of SSAE was performed in the total sample (white boxes) and in a propensity score matched sample (gray boxes). In the total sample the effects of SSAE were analyzed using logistic or linear regression. In the matched sample generalized estimating equations considering the match-ID as a cluster were used. AIS indicates ASIA impairment scale; ICU, intensive care unit; SCI, spinal cord injury; SSAE, spinal surgery adverse events.

imaging (MRI), computed tomography (CT)-scans or spine x-ray. A distinction between minor and major adverse events<sup>16,17</sup> was not made in this study as the observation period was limited to the phase of primary care.

The baseline data comprised age, sex, body mass index (BMI), Charlson Comorbidity Index (CCI), AO Spine Upper Cervical Injury and Subaxial Injury Classification System (AO-classification), and ASIA impairment scale (AIS). Characteristics of primary surgical treatment analyzed were the surgical approach (dorsal, ventral, combined), the number and duration of spine surgery procedures, and nighttime surgery outside of regular working hours (5 pm to 7 am). Secondary complications of SCI were defined based on clinical diagnoses requiring specific treatment and the burden of SCI-associated secondary complications was calculated as their sum.

Neurological outcome was described by changes in the AIS and in the neurological level using the international standards for neurological classification of spinal cord injury definitions.<sup>18</sup> Functional outcome parameters were temporary and permanent dysphagia diagnosed through otorhinolaryngologic or logopedic examination, mechanical ventilation status, and tracheostoma status at discharge. Patients who died during primary care were excluded from the analysis of neurological and functional outcome (Figure 1).

The discharge from primary care was defined based on the healthcare sponsor's eligibility criteria for rehabilitation (supplementary Table 1, <http://links.lww.com/BRS/B773>). Because of different health insurance regulations, only patients with work-related accidents are allowed to undergo inpatient rehabilitation at the study center subsequently to primary care. Therefore, in order to avoid bias in the health economic data, patients with work-related accidents were excluded from the analysis of length of stay and treatment costs. Furthermore, patients who underwent primary spine surgery in other centers, were excluded as data on surgery and ICU costs were missing in these cases (Figure 1).

### Statistical Analysis

For propensity score matching of cases with and without SSAE, the matching variables, age (smoothed), CCI (smoothed), AIS at admission (exact), and sex (exact) were used. Nearest neighbor 1:3 matching with both discard and a caliper of 0.2 was used and combined with GAMlogit smoothing of continuous variables. Before and after matching, the groups with and without SSAE were compared using standardized mean differences (SMD). SMD less than or equal to 0.2 or more than or equal to 0.2 were considered as relevant group differences. All subsequent analyses were performed in the total sample and the matched sample (Figure 1). In the total sample, logistic or ordinal regression models were used to estimate SSAE effects on binary or ordinal variables, respectively. In the matched sample, generalized estimating equations (GEE) considering the match-ID as a cluster were used. The models with AIS conversion or with dysphagia were calculated also as multiple models in order to adjust for demographics at baseline, injury, and

E18 [www.spinejournal.com](http://www.spinejournal.com)

**TABLE 1. Types of Spinal Surgery Adverse Events**

Type of SSAE	Total Sample n = 165
Patients with SSAE, n (%)	37 (22.4)
Patients with more than 1 SSAE, n (%)	9 (5.5)
<b>Direct adverse events during surgery</b>	
Insufficient spinal decompression, n (%)	11 (6.7)
Malpositioned osteosynthesis, n (%)	7 (4.2)
Vessel injuries, n (%)	2 (1.2)
Spinal cord compression, n (%)	3 (1.8)
<b>Indirect adverse events during surgery</b>	
Perioperative visual loss, n (%)	–
Postoperative cerebellar hemorrhage, n (%)	–
<b>Postoperative adverse events</b>	
Mechanical instability, n (%)	13 (7.9)
Wound infection, n (%)	4 (2.4)
Wound hematoma, n (%)	3 (1.8)
Retropharyngeal scarring, n (%)	3 (1.8)
Cerebrospinal fistula, n (%)	–

SSAE indicates spinal surgery adverse events.

surgery characteristics. For estimation of SSAE effects on continuous variables, linear regression models were calculated in the total sample and GEE models were applied in the matched sample. The SSAE-related mortality was analyzed using the Kaplan–Meier method. A two-sided significance level of  $\alpha = 0.05$  was used. All *P*-values have to be interpreted cautiously, as no adjustment for multiple testing was applied in this exploratory study. The statistical software used was SPSS for Windows (Version 25, IBM Corp, Armonk, NY, USA) and RStudio (Version 1.2.5042; Survival package 3.1–12; Survimer 0.4.6).

## RESULTS

### Spinal Surgery Adverse Events (SSAE)

After traumatic spine injury with cervical SCI ( $n = 165$ ), at least one SSAE occurred in 37 patients (22.4%) during primary care (Table 1). More than one SSAE occurred in nine patients (5.5%). The most frequent SSAE during surgery was insufficient decompression of the spinal canal followed by malpositioned osteosynthesis. There were three affections of spinal cord tissue due to compression and two injuries to the vertebral artery during spine surgery. Mechanical instability was the most frequent postoperative SSAE, followed by wound infections, hematoma, or retropharyngeal scarring. There were no indirect adverse events during surgery (Table 1).

### Baseline Demographics and Injury Characteristics

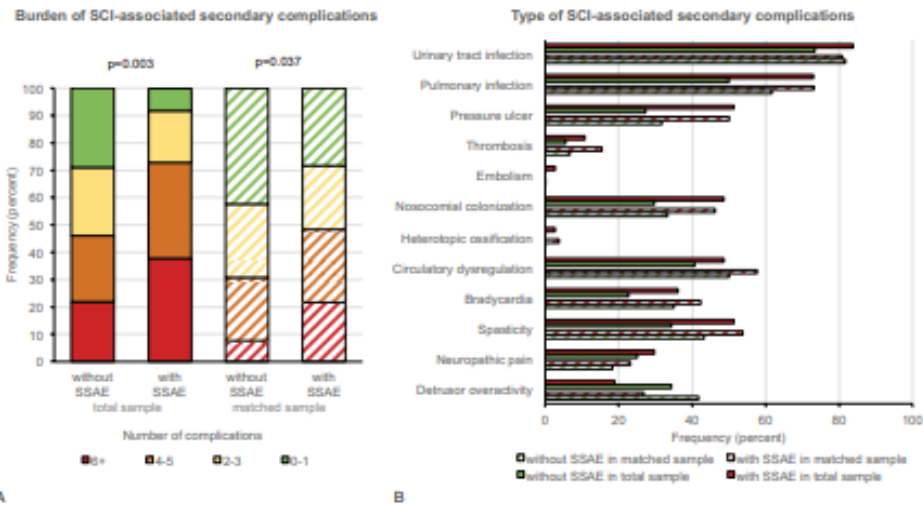
Differences in baseline characteristics of patients with and without SSAE are expressed as effect sizes using SMDs (Table 2). In the total sample, older age and higher CCI were weakly associated with higher rates of SSAE indicated

January 2022

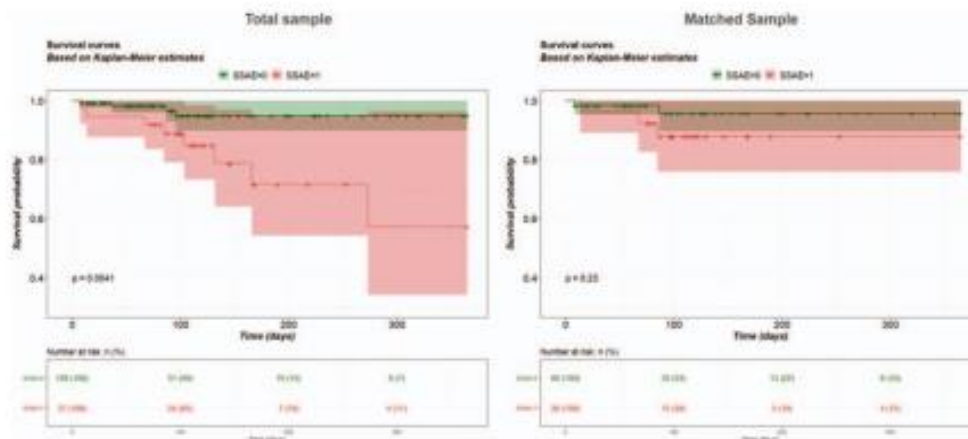
**TABLE 2. Demographic Baseline and Injury Characteristics of the Groups With and Without Spinal Surgery Adverse Events**

Total Sample					
Variable	Group Without SSAE	n	Group With SSAE	n	SMD (95% CI)
Age, median (IQR)	61.4 (50.2–76.1)	128	69.1 (54.7–78.0)	37	0.28 (–0.09–0.65)
Gender, female (%)	34 (26.6)	128	3 (8.1)	37	–0.78 (–1.46–0.09)
CCI, median (IQR)	0 (0–2)	128	1 (0–3)	37	0.27 (–0.1–0.64)
BMI, median (IQR)	25.4 (23.6–27.6)	124	26.0 (23.4–28.0)	36	0.02 (–0.35–0.39)
AO-classification, A: B: C, n (%)	28: 44: 54 (22.2: 34.9: 42.9)	128	6: 12: 19 (16.2: 32.4: 51.4)	37	0.19 (–0.18–0.55)
AIS at admission, A: B: C: D (%)	52: 8: 19: 49 (40.6: 6.3: 14.8: 38.3)	128	15: 8: 4: 10 (40.5: 21.6: 10.8: 27.0)	37	–0.20 (–0.57–0.17)
Matched Sample					
Variable	Group Without SSAE	n	Group With SSAE	n	SMD (95% CI)
Age, median (IQR)	57.4 (45.5–75.3)	60	64.0 (46.7–78.0)	26	0.19 (–0.27–0.65)
Gender, female (%)	6 (10.0)	60	3 (11.5)	26	0.09 (–0.72–0.9)
CCI, median (IQR)	0 (0–2)	60	0 (0–2.3)	26	–0.12 (–0.58–0.34)
BMI, median (IQR)	25.3 (23.5–27.0)	59	25.9 (23.1–28.2)	25	0.11 (–0.36–0.58)
AO-classification, A: B: C, n (%)	10: 23: 27 (16.7: 38.3: 45.0)	60	5: 8: 13 (29.2: 30.8: 50.0)	26	0.03 (–0.43–0.49)
AIS at admission, A: B: C: D (%)	32: 7: 4: 17 (53.3: 11.7: 6.7: 28.3)	60	15: 4: 2: 8 (53.8: 11.5: 7.7: 26.9)	26	–0.02 (–0.48–0.44)

SMD ≤ –0.2 or ≥ 0.2 were considered as group differences relevant for propensity score matching. Matching variables: Age (smoothed), gender (exact), CCI (smoothed), AIS at admission (exact). Matching criteria: nearest neighbor matching combined with caliper matching, caliper = 0.2; method = gamgit for smoothing, ratio = 1:3.  
AIS indicates ASIA impairment scale; CCI, Charlson Comorbidity Index; IQR, interquartile range; SMD, standardized mean difference; SSAE, spinal surgery adverse events.



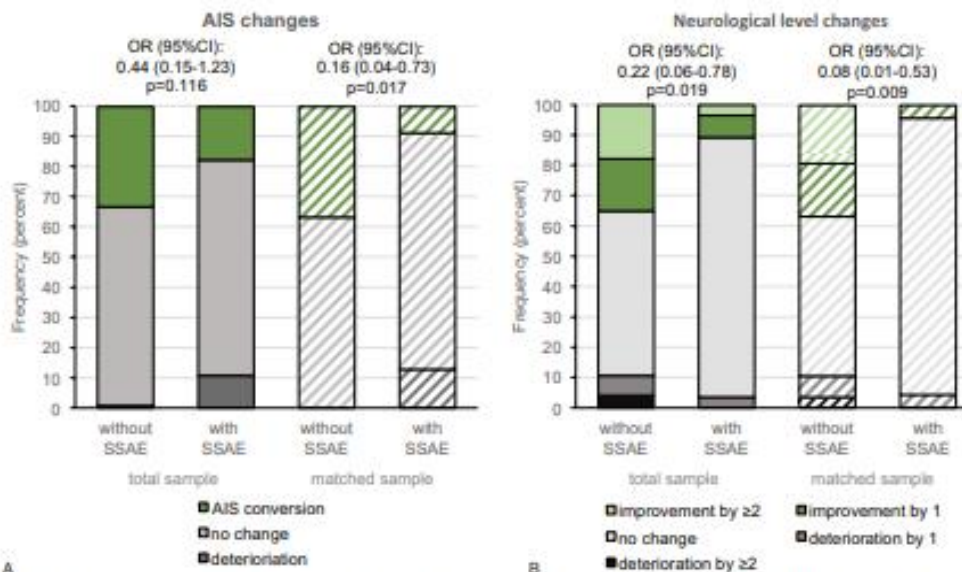
**Figure 2.** SCI-associated secondary complications. The cumulative occurrence of different secondary complications during primary care is expressed as burden of complications (A) and the frequencies of complications (B) are described in the total sample (solid bars) and a propensity score matched sample (striped bars). Explorative P-values were calculated using unadjusted models of ordinal regression in the total sample and in the matched sample generalized estimating equation considering the match-id as a cluster. SSAE indicates spinal surgery adverse events.



**Figure 3.** Cumulative survival. Kaplan–Meier analysis of mortality during primary care up to 1 year in the total sample (left) and a propensity score matched sample (right). Shaded areas indicate the 95% CI of the survival curves. Cases were censored at discharge (vertical bars). Groups with or without SSAE were compared using the log-rank test. SSAE indicates spinal surgery adverse events.

by SMDs of 0.28 or 0.27, respectively. Female sex was strongly associated with less frequent SSAE (SMD  $-0.78$ ). The body mass index (BMI) had no effects on SSAE rates (SMD 0.02). Categories of underweight or high-grade obesity were rarely represented in the study population

(supplemental Table 2, <http://links.lww.com/BRS/B773>). The effects of the distribution of spine fracture types according to the AO-classification (SMD 0.19) and of SCI severity classified by the AIS (SMD  $-0.20$ ) were marginal (Table 2). After propensity score matching ( $n=86$ ), the effects



**Figure 4.** Neurological outcome. Changes in the AIS (A) and the neurological level (B) in the total sample (solid bars) and a propensity score matched sample (striped bars) from admission to discharge. Effects of SSAE on AIS-conversion (green vs. grey area) or neurological level improvement (green vs. grey area) were analyzed using unadjusted models of binary logistic regression in the total sample and in the matched

TABLE 3. Regression Analysis of AIS-Conversion

Multiple Logistic Regression in the Total Sample		
n = 144		
Dependent Variable: AIS-Conversion (No = 0, Yes = 1)	Nagelkerkes $R^2 = 0.19$ -2 Log-likelihood: 153.0	
Covariates	Odds Ratio (95% CI)	P-Value
Age (per 1 year increase)	0.99 (0.97–1.02)	0.56
Gender (male)	2.07 (0.73–5.89)	0.17
BMI (per one point increase)	1.05 (0.94–1.16)	0.40
CCI (per one point increase)	0.88 (0.67–1.15)	0.36
AIS at admission (AIS B-D)	2.0 (0.87–4.62)	0.10
AO-classification, overall	–	0.042
C (reference)	–	–
B	3.24 (1.27–8.25)	0.014
A	2.37 (0.83–6.81)	0.11
Surgical approach (ventral or dorsal)	0.45 (0.19–1.06)	0.069
Place of spinal surgery (at trial center)	2.45 (0.73–8.21)	0.15
SSAE (yes)	0.62 (0.2–1.93)	0.41
Multiple Generalized Estimating Equation Model in the Matched Sample		
n = 78		
Dependent Variable: AIS-Conversion (No = 0, Yes = 1)	Quasi-Likelihood: 86.8	
Covariates	Odds Ratio (95% CI)	P-Value
Age (per 1 year increase)	0.99 (0.96–1.02)	0.50
Gender (male)	2.42 (0.1–76.01)	0.62
BMI (per one point increase)	1.03 (0.87–1.22)	0.73
CCI (per one point increase)	0.73 (0.53–0.99)	0.043
AIS at admission (AIS B-D)	7.03 (1.78–27.72)	0.005
AO-classification, overall	–	–
C (reference)	–	–
B	3.14 (1.03–9.67)	0.045
A	5.70 (0.93–34.84)	0.059
Surgical approach (ventral or dorsal)	0.12 (0.02–0.69)	0.017
Place of spinal surgery (at trial center)	2.81 (0.87–9.25)	0.086
SSAE (yes)	0.14 (0.03–0.74)	0.021

Excluded: patients who died during primary care.  
AIS indicates ASIA impairment scale; BMI, body mass index; CCI, Charlson Comorbidity Index; SSAE, spinal surgery adverse events.

regarding age, sex, CCI, and AIS and were appropriately reduced or remained appropriately small in terms of BMI and AO-classification (Table 2).

Primary surgical care characteristics, including type of surgical approach, surgery during nighttime, or number and duration of spine surgery had weak to moderate effects on SSAE (supplemental Table 3, <http://links.lww.com/BRS/B773>). The strongest effect was observed for a single sided (ventral or dorsal) surgical approach which was associated with more SSAE both in the total sample (SMD 0.28) and in the matched sample (SMD 0.35) compared with a combined approach.

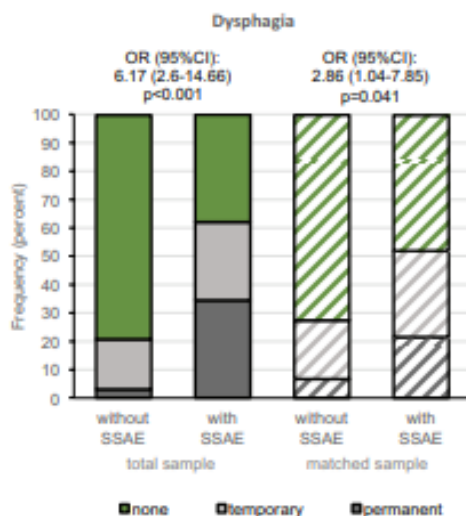
### Secondary Complications and Mortality

The analysis of SCI-related secondary complications revealed a clearly higher burden of complications in patients with SSAE in the total sample and in the propensity score

matched sample (Figure 2A). The most frequent secondary complications in patients with SSAE compared with patients without SSAE were pressure ulcers, nosocomial colonization, and spasticity (Figure 2B). The Kaplan-Meier analysis of mortality during primary care resulted in a higher risk of death in the group with SSAE compared with the group without SSAE in the total sample. This effect was much smaller in the matched sample (Figure 3).

### Neurological Outcome

In the total and in the matched sample, the group with SSAE experienced more events of AIS-deterioration compared with the group without SSAE (total sample 10.7% vs. 0.8%; matched sample 12.8% vs. 0%) as well as a lower rate of AIS-conversion (total sample 17.7% vs. 33.1%; matched sample 8.7% vs. 36.6%) (Figure 4A). The recovery



**Figure 5.** Transient and permanent dysphagia. Rates of dysphagia at discharge in the total sample (solid bars) and a propensity score matched sample (striped bars). Effects of SSAE on dysphagia status (green vs. grey area) were analyzed using unadjusted models of binary logistic regression in the total sample and in the matched sample generalized estimating equation considering the match-id as a cluster. AIS indicates ASIA impairment scale; SSAE, spinal surgery adverse events.

pattern of the neurological level was similar to the pattern of AIS-conversion (Figure 4B). In the adjusted logistic regression in the total sample, none of the explanatory variables, except the AO-classification, was clearly associated with AIS-conversion (Table 3). In the GEE in the matched sample, additionally to the AO-classification, incomplete SCI AIS B-D was positively associated with AIS-conversion (OR [95% CI] 7.03 [1.78–27.72]). Furthermore, SSAE (0.14 [0.03–0.74]), a surgical approach either from dorsal or ventral (0.12 [0.02–0.69]) and higher CCI scores (0.73 [0.53–0.99]) were associated with a reduced probability for AIS-conversion (Table 3). Subgroup analysis regarding effects of insufficient spinal decompression on AIS-conversion revealed that none of the patients with insufficient spinal decompression experienced an AIS-conversion, which was not the case in patients with other SSAE or no SSAE. The proportion of patients with deterioration in the AIS was similar across the SSAE subgroups (supplementary Table 4, <http://links.lww.com/BRS/B773>).

### Functional Outcome

The rate of dysphagia was higher in the group with SSAE compared with the group without SSAE in both samples (Figure 5). This effect was observed for permanent (total sample 34.3% vs. 3.0%; matched sample 21.5% vs. 6.7%) and for temporary dysphagia (total sample 27.6% vs.

17.7%; matched sample 30.4% vs. 20.7%). The adjusted logistic regression model in the total sample revealed an increased risk for dysphagia in patients with SSAE (OR [95% CI] of 5.96 [2.07–17.18]) and the GEE in the matched sample yielded similar results (4.77 [1.31–17.38]). Clear additional effects were observed for the AIS with a reduced risk for dysphagia after incomplete SCI AIS B-D in the total (0.27 [0.11–0.66]) and in the matched sample (0.17 [0.05–0.56]). The risk for dysphagia was not related to anterior surgical access in both models (Table 4). The explorative subgroup analysis has not revealed any association of insufficient spinal decompression with dysphagia (supplemental Table 4, <http://links.lww.com/BRS/B773>).

In the analysis of mechanical ventilation at discharge no considerable effects of SSAE on respiratory independence were detectable in both samples (Figure 6). In the group with SSAE more patients had a tracheostoma at discharge compared with the group without SSAE in the total sample, this effect was smaller in the matched sample (Figure 6).

### Length of Stay and Treatment Costs

The length of stay was clearly higher in the group with SSAE (101.3 [86.2–120.6] days) (median interquartile range [IQR]) compared with the group without SSAE (72.6 [34.8–116.5] days) in the total sample. The stay in ICU was also longer in the SSAE group (24.8 [12.0–37.9] days) than in the group without SSAE (10.0 [2.7–28.5]). The association of SSAE with length of stay was less clear in the matched sample (Table 5).

The cumulative treatment costs (median [IQR]) were higher in the group with SSAE compared with the group without SSAE in the total sample (97,300 [78,200–112,300] € vs. 52,300 [26,700–91,200] €) and to some extent also in the matched sample (93,400 [78,200–115,900] € vs. 52,900 [27,800–128,800] €). The analysis in the matched sample revealed that these effects were related primarily to spinal surgery costs and treatment costs in the ICU but not to the costs for treatment in the SCI-unit (Table 5).

### DISCUSSION

The overall SSAE rate of 22.4% in this study was higher compared with studies on spinal surgery for any reason or for spine fractures without SCI reporting SSAE rates between 10% and 15%.<sup>4–6</sup> The rather high SSAE rate in this study is most likely related to the relevance of particular types of SSAE after SCI and to more complex injury patterns.

In this study, SSAE were classified as direct or indirect SSAE occurring during surgery or as post-surgery SSAE. Knop *et al*<sup>6</sup> distinguished direct SSAE as inappropriate fracture correction, access-related complications, or insufficient spinal decompression. Their study on SSAE in spine surgery performed for any underlying reason reported only singular cases of insufficient spinal decompression.<sup>6</sup> In this study, however, insufficient spinal decompression was the most frequent SSAE during surgery observed in 6.7% of the SCI population. Noteworthy, none of the patients with

TABLE 4. Regression Analysis of Dysphagia		
Multiple Logistic Regression in the Total Sample		
n = 146		
Dependent Variable: Dysphagia (No = 0, Yes = 1)	Nagelkerkes $R^2 = 0.41$ – 2 Log-likelihood: 125.42	
Independent Variables	Odds Ratio (95% CI)	P-Value
Age (per 1 year increase)	1.05 (1.02–1.08)	0.004
Gender (male)	6.72 (1.64–27.44)	0.008
BMI (per one point increase)	1.0 (0.89–1.13)	0.98
CCI (per one point increase)	1.11 (0.86–1.44)	0.41
AIS at admission (AIS B-D)	0.27 (0.11–0.66)	0.005
AO-classification	–	0.79
C (reference)	–	–
B	0.75 (0.27–2.09)	0.58
A	0.68 (0.2–2.4)	0.55
Surgical approach (ventral)	2.29 (0.65–8.08)	0.20
Place of spinal surgery (at trial center)	0.63 (0.21–1.91)	0.41
SSAE (yes)	5.96 (2.07–17.18)	0.001
Multiple Generalized Estimating Equation Model in the Matched Sample		
(n = 79)		
Dependent Variable: Dysphagia (No = 0, Yes = 1)	Quasi-Likelihood: 94.9	
Independent Variables	Odds Ratio (95% CI)	P-Value
Age (per 1 year increase)	1.03 (0.99–1.06)	0.11
Gender (male)*	–	–
BMI (per one point increase)	1.11 (0.85–1.45)	0.43
CCI (per one point increase)	1.27 (0.88–1.82)	0.20
AIS at admission (AIS B-D)	0.17 (0.05–0.56)	0.003
AO-classification	–	–
C (reference)	–	–
B	0.73 (0.14–3.77)	0.71
A	1.01 (0.30–3.92)	0.91
Surgical approach (ventral or combined)	3.17 (0.44–22.62)	0.25
Place of spinal surgery (at trial center)	0.38 (0.11–1.28)	0.12
SSAE (yes)	4.77 (1.31–17.38)	0.018

Excluded: patients who died during primary care.  
 \*Gender could not be included in the model as a complete separation applies in the matched sample (no cases of dysphagia in female patients).  
 AIS indicates ASA impairment scale; BMI, body mass index; CCI, Charlson Comorbidity Index; SSAE, spinal surgery adverse events.

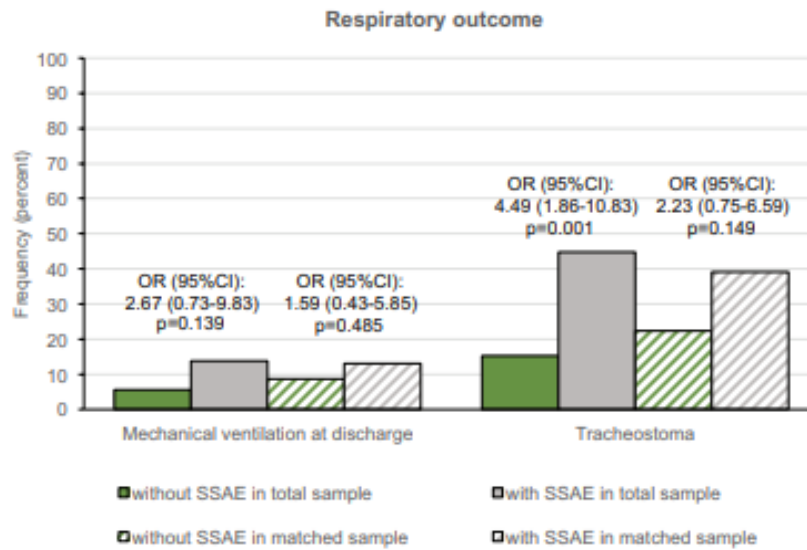
insufficient decompression has improved neurologically. In addition, Knop *et al*<sup>6</sup> report a rate of 1% pedicle misalignment of one screw, which is lower than the 4.2% rate in this study. This can possibly be explained by more complex injury patterns after SCI, although only weak associations of SSAE with higher AO-classifications of the spine fracture or a more severe AIS grades of SCI were observed.

The frequencies of post-surgery SSAE such as wound infections in this study were similar to studies that included any reasons for spinal surgery.<sup>4–6,15,19</sup> This also holds true for rates of hematoma after surgery of spinal fractures.<sup>4,6</sup> Indirect SSAE were not observed in this study, which may be related to its relatively small sample size. Indirect SSAE are rare but serious events. The permanent loss of visual acuity due to abdominal positioning was reported elsewhere to

occur in 0.028% to 1.3%<sup>20</sup> and life-threatening postoperative cerebellar hemorrhages occurred in 0.08%.<sup>21</sup>

Among the patient's baseline characteristics, sex had the strongest effect on SSAE with a reduced probability for SSAE in female patients. Comorbidities and older age were weakly associated with higher SSAE rates. Other studies consider similar pre-existing conditions as risk factors in spinal surgery.<sup>4,7,11,15</sup> The fact that, unlike in other studies,<sup>22</sup> no associations of the BMI with SSAE or outcome were observed, may be due to very few cases with higher grades of obesity in our sample.<sup>23,24</sup> Despite the challenge of emergency surgery for complex spinal injuries, this study did not reveal any association of surgery performed at nighttime with the occurrence of SSAE in the setting of a level I trauma center.





**Figure 6.** Respiratory independence. Frequency of mechanical ventilation and tracheostoma at discharge in the total sample (solid bars) and a propensity score matched sample (striped bars). Effects of SSAE on mechanical ventilation or tracheostoma status at discharge were analyzed using unadjusted models of binary logistic regression in the total sample and in the matched sample generalized estimating equations considering the match-id as a cluster. SSAE indicates spinal surgery adverse events.

TABLE 5. Length of Stay and Treatment Costs					
Total Sample					
Length of Stay	Group Without SSAE	n	Group With SSAE	n	P-Value <sup>a</sup>
Intensive care unit; days, median (IQR)	10 (2.7–28.5)	80	24.8 (12.0–37.9)	18	0.030
Total length of stay, days, median (IQR)	72.6 (34.8–116.5)	91	101.3 (86.2–120.6)	18	0.012
Treatment Costs	Group Without SSAE	n	Group with SSAE	n	P-Value <sup>a</sup>
Surgery; €*1000, median (IQR)	4.7 (2.7–6.9)	90	7.6 (5.0–9.9)	17	0.003
Intensive care unit; €*1000, median (IQR)	8.7 (2.1–31.1)	76	29.1 (3.6–44.2)	18	0.033
Spinal cord unit; €*1000, median (IQR)	27.7 (11.7–40.7)	90	42.6 (28.8–47.8)	18	0.034
Total costs; €*1000, median (IQR)	52.3 (26.7–91.2)	91	97.3 (78.2–112.3)	18	0.001
Matched Sample					
Length of Stay	Group Without SSAE	n	Group With SSAE	n	P-Value <sup>a</sup>
Intensive care unit; days, median (IQR)	13.0 (2.3–36.5)	37	28.5 (16.4–46.0)	14	0.10
Total length of stay, days, median (IQR)	72.9 (47.1–144.5)	39	104.4 (86.2–120.6)	14	0.56
Treatment Costs	Group Without SSAE	n	Group With SSAE	n	P-Value <sup>a</sup>
Surgery; €*1000, median (IQR)	4.9 (2.9–6.9)	38	7.7 (4.9–9.8)	14	0.014
Intensive care unit; €*1000, median (IQR)	13.2 (2.3–40.0)	34	31.9 (16.6–57.2)	14	0.095
Spinal cord unit; €*1000, median (IQR)	30.3 (14.4–51.5)	38	42.6 (28.8–47.8)	14	0.85
Total costs; €*1000, median (IQR)	52.9 (27.8–128.8)	39	93.4 (78.2–115.9)	14	0.14

*Excluded: work-related accidents, patients who received the first surgery in another center, and patients who died during primary care.*  
<sup>a</sup>Explorative P-values were calculated in the total sample using univariate linear regression and in the matched sample using generalized estimating equation considering the match-ID as a cluster.  
 IQR indicates interquartile range; SSAE, spinal surgery adverse events.

Frequent secondary complications in studies combining all spinal surgery procedures are 1.8% urinary tract infections,<sup>4,15</sup> 0.8% thrombosis,<sup>4,12,15</sup> 0.4% pulmonary embolism,<sup>4,12</sup> The mortality rates of up to 0.4% in general<sup>5,12,15</sup> are higher after procedures in the cervical spine (0.9%)<sup>11</sup> or for fracture treatment (1%).<sup>6,25</sup> This study revealed a much higher burden of secondary complications and a higher mortality rate after spinal surgery in cases with cervical SCI. Comparing this study to other SCI-specific studies<sup>7-9,26</sup> reveals similar rates of secondary complications. Nevertheless, SSAFE may contribute to a higher susceptibility for specific secondary complications as the association of SSAFE with these complications was also observed in the matched sample. In contrast, higher mortality in the SSAFE group was only detectable in the total sample but not in the matched sample. Thus, it can be assumed that the mortality was more related to the patient's injury and baseline conditions rather than to SSAFE.

Regarding neurological outcome, the 12.8% rate of AIS-deterioration in the group with SSAFE in the matched sample is similarly high compared with other studies on spinal surgery of any etiology with neurological deterioration rates of up to 17%.<sup>6,10,12,27</sup> Moreover, in the matched sample in this study, also a lower probability of AIS-conversion was associated with SSAFE. With regard to the relevance of SSAFE subtypes, that is, insufficient spinal decompression, the observation that none of the patients with this type of SSAFE experienced an AIS-conversion in contrast to patients with other SSAFE should be interpreted cautiously, as the SSAFE subgroups are of a small size. Also, the additional association of a single-sided surgical approach (ventral or dorsal) with poor neurological outcome has to be interpreted carefully and warrants further investigation in prospective multicenter studies. However, the results underline that SSAFE may not only be associated with sudden neurological deterioration but are of particular relevance for SCI patients because SSAFE can further restrict their already limited capacity for neurological recovery.

SSAE were most robustly associated with transient and especially with permanent dysphagia in the total and in the matched sample in this study. Depending on study design and definitions, swallowing disorders after surgery in the anterior cervical spine region occur in 1% to 71% of cases.<sup>28</sup> If divided into temporary and permanent, the rate of permanent swallowing disorder reported elsewhere is 14% for fractures without SCI and 28% for fractures with tetraplegia.<sup>28,29</sup> In line with these data, the rate of permanent dysphagia is 21.5% to 34.5% in this study. Noteworthy, the increased risk for dysphagia in patients with SSAFE was independent of additional effects of a ventral surgical approach, which had no clear effect in the multiple models. Thus, dysphagia after spinal surgery after cervical SCI is most likely related to SSAFE rather than to surgery in the anterior cervical region per se.

The increased length of stay in the group with SSAFE can be considered as being related to surgery revisions, neurological deterioration, or delayed recovery.<sup>4,11,15</sup> Increased

length of stay is mirrored by higher treatment costs, particularly for spine surgery and stay in ICU, both of which are accounting for the increase in total costs as also observed in other studies.<sup>11</sup> The generally longer stay in primary care in this study compared to acute SCI studies in other countries,<sup>8,9</sup> can be explained by differences in health care systems and definitions of primary care.

Limitations of this study are its retrospective monocenter design and the end of follow-up at discharge from primary SCI care. Thus, confirmative studies are required to gain insights on SSAFE effects on long-term outcome. Nevertheless, the dataset of this study enables a disease-specific and comprehensive investigation of SSAFE and their consequences in cervical SCI. In the light of the epidemiological change, the highly vulnerable group of cervical SCI patients is becoming increasingly relevant.<sup>3</sup> In addition, risk factors on the individual practitioner level, such as the degree of spinal surgery training could not be evaluated due to the small number of spine surgeons in the monocenter setting. Hamilton *et al*<sup>27</sup> and Smith *et al*<sup>25</sup> showed that specialist training or certification is important to improve the outcome. This was also demonstrated for procedures performed in the presence of a senior physician or experienced spine surgeon in the operating room.<sup>4,11</sup>

## CONCLUSION

Surgery of cervical spine fractures with SCI is associated with a higher frequency of SSAFE compared with other reasons for spinal surgery. Risk markers for SSAFE are male sex and to a lesser extent older age, comorbidities, motor complete SCI, or a single sided surgical approach. SSAFE are associated with a higher burden of SCI-associated secondary complications, a poorer neurological outcome, higher rates of permanent dysphagia, and higher surgery and treatment costs after cervical SCI. For these reasons a consistent high-quality management in the emergency setting in specialized spine centers is required to protect outcome at risk in SCI patients with fractures to the cervical spine. Improving surgical management to reduce SSAFE and subsequently poor neurological outcome and dysphagia is an achievable target that can not only influence the patients' quality of life but also ensure the baseline for future therapeutic interventions.

## Key Points

- Spinal surgery adverse events in the primary treatment of traumatic spinal fractures occur in approximately one quarter of patients with acute cervical spinal cord injury.
- Most prevalent spinal surgery adverse events after traumatic injury to the cervical spinal cord are mechanical instability and insufficient decompression of the spinal cord.
- Spinal surgery adverse events after cervical spinal cord injury are associated with poor neurological outcome.

- Swallowing disorders associated with spinal surgery adverse event occur independently of the surgical approach after cervical spinal cord injury.
- Adverse events in spinal surgery for traumatic cervical spinal cord injury result in higher healthcare costs, especially for surgery and intensive care.

### Acknowledgments

The authors would like to thank our doctoral candidates Johanna Wollschlaeger, Magdalena Hoppe, and Erik Prilipp for their work in source data verification. In recognition of Dr Andreas Niedeggen for his many years of work in the field of spinal cord injury treatment.

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appearing in the printed text are provided in the HTML and PDF version of this article on the journal's Web site ([www.spinejournal.com](http://www.spinejournal.com)).

### References

1. Wilson JR, Tetreault LA, Kwon BK, et al. Timing of decompression in patients with acute spinal cord injury: a systematic review. *Global Spine J* 2017;7 (3 suppl):95S-115S.
2. Jazayeri SB, Beygi S, Shokraneh F, et al. Incidence of traumatic spinal cord injury worldwide: a systematic review. *Eur Spine J* 2015;24:905-18.
3. Badhiwala JH, Ahuja CS, Fehlings MG. Time is spine: a review of translational advances in spinal cord injury. *J Neurosurg Spine* 2018;30:1-18.
4. Kimmell KT, Algattas H, Joynt P, et al. Risk modeling predicts complication rates for spinal surgery. *Spine (Phila Pa 1976)* 2015;40:1836-41.
5. Schoenfeld AJ, Carey PA, Cleveland AW, et al. Patient factors, comorbidities, and surgical characteristics that increase mortality and complication risk after spinal arthrodesis: a prognostic study based on 5,887 patients. *Spine J* 2013;13:1171-9.
6. Knop C, Bastian L, Lange U, et al. Complications in surgical treatment of thoracolumbar injuries. *Eur Spine J* 2002;11:214-26.
7. Bourassa-Moreau E, Mac-Thiong J-M, Ehrmann Feldman D, et al. Complications in acute phase hospitalization of traumatic spinal cord injury: does surgical timing matter?. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;74:849-54.
8. Wilson JR, Arnold PM, Singh A, et al. Clinical prediction model for acute inpatient complications after traumatic cervical spinal cord injury: a subanalysis from the Surgical Timing in Acute Spinal Cord Injury Study. *J Neurosurg Spine* 2012;17:46-51.
9. van Weert KCM, Schouten EJ, Hofstede J, et al. Acute phase complications following traumatic spinal cord injury in Dutch level I trauma centres. *J Rehabil Med* 2014;46:882-5.
10. Ghobrial GM, Williams KA, Arnold P, et al. Iatrogenic neurologic deficit after lumbar spine surgery: a review. *Clin Neurol Neurosurg* 2015;139:76-80.
11. Marquez-Lara A, Nandyala SV, Hassanzadeh H, et al. Sentinel events in cervical spine surgery. *Spine (Phila Pa 1976)* 2014;39:715-20.
12. Smith JS, Fu K-MG, Polly DW, et al. Complication rates of three common spine procedures and rates of thromboembolism following spine surgery based on 108,419 procedures: a report from the Scoliosis Research Society Morbidity and Mortality Committee. *Spine (Phila Pa 1976)* 2010;35:2140-9.
13. Hemmer S, Almansour H, Pepke W, et al. [A new classification of surgical complications in adult spinal deformity]. *Orthopade* 2018;47:335-40.
14. Whitmore RG, Stephen JH, Vernick C, et al. ASA grade and Charlson Comorbidity Index of spinal surgery patients: correlation with complications and societal costs. *Spine J* 2014;14:31-8.
15. Bekelis K, Desai A, Bakhoum SF, et al. A predictive model of complications after spine surgery: the National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) 2005-2010. *Spine J* 2014;14:1247-55.
16. Lebude B, Yadla S, Albert T, et al. Defining "complications" in spine surgery: neurosurgery and orthopedic spine surgeons' survey. *J Spinal Disord Tech* 2010;23:493-500.
17. Dekutoski MB, Norvell DC, Dettori JR, et al. Surgeon perceptions and reported complications in spine surgery. *Spine (Phila Pa 1976)* 2010;35:59-21.
18. Kirshblum SC, Waring W, Biering-Sorensen F, et al. Reference for the 2011 revision of the International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury. *J Spinal Cord Med* 2011;34:547-54.
19. Smith JS, Shaffrey CI, Sansur CA, et al. Rates of infection after spine surgery based on 108,419 procedures: a report from the Scoliosis Research Society Morbidity and Mortality Committee. *Spine (Phila Pa 1976)* 2011;36:556-63.
20. Uribe A, Baig M, Peunte E, et al. Current intraoperative devices to reduce visual loss after spine surgery. *Neurosurg Focus* 2012;33:E14.
21. Worm PV, Dalla-Corte A, Brasil AVB, et al. Cerebellar hemorrhage as a complication of spine surgery. *Surg Neurol Int* 2019;10:85.
22. Katsevman GA, Daffner SD, Sedney CL, et al. Complexities of spine surgery in obese patient populations: a narrative review. *Spine J* 2020;20:501-11.
23. Wen H, DeVivo MJ, Chen Y, et al. The impact of body mass index on one-year mortality after spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2019;15:1-9.
24. Hales CM, Carroll MD, Ogden CL, et al. Prevalence of Obesity and Severe Obesity Among Adults: United States, 2017-2018. NCHS Data Brief 2020; No. 360. Available at: <https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db360.htm>. Accessed December 04, 2020.
25. Smith JS, Saulle D, Chen C-J, et al. Rates and causes of mortality associated with spine surgery based on 108,419 procedures: a review of the scoliosis research society morbidity and mortality database. *Spine (Phila Pa 1976)* 2012;37:1975-82.
26. Aito S, Gruppo Italiano Studio Epidemiologico Mielolesioni GISEM Group. Complications during the acute phase of traumatic spinal cord lesions. *Spinal Cord* 2003;41:629-35.
27. Hamilton DK, Smith JS, Sansur CA, et al. Rates of new neurological deficit associated with spine surgery based on 108,419 procedures: a report of the scoliosis research society morbidity and mortality committee. *Spine (Phila Pa 1976)* 2011;36:1218-28.
28. Joaquim AF, Murar J, Savage JW, et al. Dysphagia after anterior cervical spine surgery: a systematic review of potential preventative measures. *Spine J* 2014;14:2246-60.
29. Liebscher T, Niedeggen A, Estel B, et al. Airway complications in traumatic lower cervical spinal cord injury: a retrospective study. *J Spinal Cord Med* 2015;38:607-14.

Neben den wirbelsäulenchirurgischen Komplikationen gab es in den mehrfach verallgemeinerten Schätzungsgleichungsmodellen in den Fall-Kontroll-Gruppen weitere Prädiktoren mit Einfluss auf die neurologische Verbesserung, welche vereinfacht und schematisch in Tabelle 8 dargestellt sind.

Prädiktoren für das Ausbleiben einer neurologischen Verbesserung (AIS)	Gesamtgruppe	Propensity-Score gematchten Gruppe
Alter, zunehmend	0	+
CCI, zunehmend	0	+
AIS A bei Aufnahme	0	++++
Wirbelsäulenoperation, einseitig	++	+++
Wirbelsäulenoperation, nicht im Studienzentrum	+	++
Wirbelsäulenoperation, Komplikation	+	+++

Tabelle 8 Prädiktoren für das Ausbleiben einer neurologischen Verbesserung nach einer Halswirbelsäulenverletzung mit Querschnittlähmung (schematische Darstellung, Skala von 0 fehlend, schwach + bis sehr ausgeprägt +++++) sowohl für die Gesamtstichprobe als auch für demografische, verletzungsbedingte und chirurgische Merkmale paarweise zugeordnete Fall-Kontroll-Gruppe

Die paraplegiologische Versorgungsforschung beschäftigt sich neben der Analyse von Prädiktoren auch mit querschnittspezifischen und behandlungsassoziierten Komplikationen, welche hypothetisch auch einen Einfluss auf die neurologische Verbesserung nach einer traumatischen Querschnittlähmung haben können. So befasst sich die Arbeit Nummer 5 mit der Komplikation „Pneumonie“. Die Datenerhebung erfolgte vor Beginn des COaT-SCI Registers.

### 3.2.3 Zusammenfassung Arbeit 5

#### **Analyse der behandlungs- und querschnittsassoziierten Pneumonie**

Einflussfaktoren wie bestimmte behandlungs- und querschnittsspezifische Komplikationen stehen im Verdacht, den Behandlungsfortschritt zu minimieren. Das Ziel dieser Arbeit ist die deskriptive Analyse des Risikofaktors Pneumonie in einer Subgruppe der traumatischen unteren Halswirbelsäulenverletzung mit einer motorisch kompletten Querschnittlähmung. Diese retrospektive Beobachtungsstudie soll wesentliche Erkenntnisse für eine neue Behandlungsmethode, der funktionellen abdominalen Elektrostimulation bei Querschnittgelähmten, bringen.

37 Patient\*innen mit einer akuten isolierten traumatischen motorisch kompletten Querschnittlähmung (AIS A, B) und einem neurologischen Niveau von C4-C8, die zwischen 2004 und 2010 im BG Klinikum Unfallkrankenhaus Berlin behandelt wurden, erfüllten die Kriterien für die Aufnahme in unsere retrospektive Analyse. Die Parameter Beatmung, Re-Intubation, Tracheostomaanlage, Pneumonie, Antibiotikabehandlung sowie die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation und des gesamten Krankenhausaufenthaltes wurden berücksichtigt.

Von den 81 % primär invasiv beatmet Querschnittgelähmten wurden nur 3 % mit einer invasiven Beatmung, jedoch in 28 % der Fälle mit einem Tracheostoma ohne Beatmung, in die Häuslichkeit entlassen. Eine Pneumonie trat in über der Hälfte der Fälle innerhalb von  $21 \pm 32$  Tagen nach der Verletzung auf, wohingegen zu einem späteren Zeitpunkt die Pneumonierate auf unter 5 % sank. Die Anzahl der Vorerkrankungen war signifikant mit der Pneumonierate verbunden. Signifikante Faktoren, welche die Dauer der Beatmung beeinflussten, waren die Anzahl der Vorerkrankungen und behandlungs- und querschnittsspezifische Komplikationen.

Zusammenfassend bestätigen unsere Ergebnisse, dass in der Subgruppe einer traumatischen unteren Halswirbelsäulenverletzungen mit einer motorisch kompletten Querschnittlähmung die Pneumonie eine häufige behandlungsassoziierte und querschnittsspezifische Komplikation darstellt. Durch gezielte therapeutische Maßnahmen kann das Risiko reduziert oder vermieden werden.

Liebscher T, Niedeggen A, Estel B, Seidl RO. Airway complications in traumatic lower cervical spinal cord injury: A retrospective study. *The Journal of Spinal Cord Medicine*. 2015 Sep; 38(5):607-14.

<https://doi.org/10.1179/2045772314Y.0000000254>



















Durch die Erkenntnisse der Arbeit 5 entwickelte sich die Hypothese, dass die hohe Pneumonierate in der Erstbehandlung einer traumatischen Querschnittlähmung durch präventive therapeutische Maßnahmen reduziert werden kann. Hierfür wurde ein automatisiertes System zur atemabhängigen funktionellen Elektrostimulation der Bauchmuskulatur (FES) zusammen mit der TU Berlin entwickelt. Die Ergebnisse der Proof-of-Concept Studie werden in Arbeit 6 beschrieben.

### **3.2.4 Zusammenfassung Arbeit 6**

#### **Prävention der behandlungs- und querschnittassoziierten Pneumonie**

Die Pneumonie ist eine der häufigsten Komplikationen in der Akutphase einer traumatischen Querschnittlähmung. Aus diesem Grund gewinnt aus medizinischer und gesundheitsökonomischer Sicht die Prävention der Pneumonie zunehmend an Bedeutung. Zielsetzung dieser Arbeit war es, durch eine präventive therapeutische Maßnahme eine behandlungs- und querschnittassoziierte Pneumonie zu verhindern oder zu minimieren. Es sollte in der Subgruppe einer Verletzung der unteren Halswirbelsäule mit einer motorisch kompletten Querschnittlähmung untersucht werden, ob eine frühzeitige atemsynchrone elektrische Stimulation der Bauchmuskulatur (abdominale funktionelle elektrische Stimulation) durch Verbesserung der Atemtiefe und des Hustenstoßes pulmonale Komplikationen in der akuten Phase verringern kann.

In einer prospektiven Proof-of-Concept-Studie sollten im BG Klinikum Unfallkrankenhaus Berlin 15 Patienten mit einer motorisch kompletten Querschnittlähmung (AIS A und B) und einem neurologischen Niveau C4 – C8 eingeschlossen werden. Ziel war es, dass neun von 15 Querschnittgelähmten keine Pneumonie bekommen. Die Studienteilnehmer\*innen erhielten zusätzlich zu den Standardbehandlungen eine atemsynchrone elektrische Stimulation der Bauchmuskeln, um die Ausatmung und das Abhusten zu unterstützen. Die 90-tägige Behandlung erfolgte zweimal täglich in 30-minütigen Sitzungen.

Elf Querschnittgelähmte wurden zwischen Oktober 2011 und November 2012 in die Studie eingeschlossen. Zwei Patienten verließen die Studie vor ihrem Abschluss. Keiner der Patienten erkrankte während des Studienzeitraums an einer Pneumonie. Es wurden keine Komplikationen durch die funktionelle Elektrostimulation beobachtet. Die Behandlung führte zu einem statistisch signifikanten Anstieg des inspiratorischen und expiratorischen Spitzenflusses und zu einem nicht statistisch signifikanten

ten Anstieg des Tidalvolumens und des inspiratorischen und expiratorischen Flusses. Bei der Befragung gaben 67 % der Studienteilnehmer\*innen an, dass das Stimulationsverfahren zu einer deutlichen Verbesserung der Atmung und des Hustens führte.

Zusammenfassend scheint die funktionelle Abdomenstimulation für die Subgruppe untere Halswirbelsäulenverletzung mit einer motorisch kompletten Querschnittlähmung in der Lage zu sein, die Atmung und das Abhusten zu verbessern und womöglich eine Pneumonie in der akuten Phase bis zu 90 Tage nach dem Trauma zu verhindern. Diese Ergebnisse sollen in einer prospektiven multizentrischen Vergleichsstudie validiert werden.

Liebscher T, Schauer T, Stephan R, Prilipp E, Niedeggen A, Ekkernkamp A, Seidl RO. Breathing-synchronised electrical stimulation of the abdominal muscles in patients with acute tetraplegia: A prospective proof-of-concept study. *J Spinal Cord Med.* 2016; 39(6):628-637

<https://doi.org/10.1179/2045772315Y.0000000054>

























## 4 Diskussion

### 4.1 Translationale Forschung auf dem Gebiet der spinalen Neuroplastizität und –regeneration

Die Heilung der Querschnittlähmung ist ein langersehnter Wunsch von Betroffenen, Angehörigen und Paraplegiolog\*innen. Die translationale Forschung ist der vielversprechendste Weg, potenzielle Therapieansätze zur Heilung oder Verbesserung der Querschnittlähmung in die klinische Anwendung zu überführen. Diese Translation muss transparent, in jedem Detail nachvollziehbar und den klinischen Standards in der Behandlung Querschnittgelähmter angepasst sein. Weltweit gibt es nur wenige potenzielle neuroregenerative oder neuroprotektive Therapieansätze, die es bis heute in die klinischen Studienphasen I bis III geschafft haben.<sup>12</sup> Trotz der hohen paraplegiologischen Behandlungsqualität im deutschsprachigen Raum wird im internationalen Vergleich bisher nur eine klinische Studie der Phase II auf diesem Gebiet in Deutschland durchgeführt (NG-101 Nogo-A-Antikörpergabe).<sup>42</sup> Die Hemmung der Nogo-A Signalkaskade ist ein vielversprechender Ansatz nach einer Rückenmarkverletzung und führte wie in unserer Arbeit Nummer 1 und anderen tierexperimentellen Arbeiten<sup>43</sup> nach einer spezifischen Nogo-A Blockade zu einer besseren funktionellen Erholung durch eine Kombination aus neuronaler Plastizität, Sprossung und axonaler Regeneration.

Tierexperimentelle Studien auf dem Gebiet der spinalen Neuroplastizität und -regeneration müssen eine klare Arbeitshypothese haben, um das korrekte Studienmodell auszuwählen. So spielen bei der Auswahl des Rückenmarkläsionsmodells je nach Fragestellung (physiologisch, neuroprotektiv, neuroregenerativ, Anatomie, Funktion) zahlreiche Faktoren eine Rolle, darunter die Art (Kontusion, Kompression, Schnittwunde), der Ort (Rückenmarksebene und neurologische Region der Ebene) und die Schwere der Verletzung (teil- oder vollständig).<sup>44</sup> Wir entwickelten für unser Tierexperiment in der Arbeit Nummer 1 ein neues einfaches, für den kortikospinalen Trakt hochspezifisches T-Schnittläsionsmodell. Die Gründe waren folgende. Regenerierende spinale Fasern benötigen ein intaktes Brückengewebe, wo sie um die Läsion wachsen können. Zusätzlich sollte aus histologischer Sicht, der zu beurteilende kortikospinale Haupttrakt vollständig durchtrennt werden, um intakte kortikospinale Fasern nicht mit regenerierenden Fasern in der Analyse zu bewerten. Inte-

ressanterweise konnten durch die Behandlung mit NOGO-A Antikörpern regenerierende Fasern des kortikospinalen Traktes nur bis 1cm kaudal der Verletzung histologisch nachgewiesen werden. Dennoch führte die NOGO-A Antikörperbehandlung zu einer motorischen Funktionsverbesserung in den Lauftests auf bis zu 65 % des normalen Niveaus. Es stellt sich bis heute die Frage, wie viele regenerierte Fasern sind für eine Funktionsverbesserung ausreichend? Gibt es neuronale Fehlverschaltungen, die zu einem Nachteil für die Patienten führen? Die Frage der möglichen Fehlverschaltungen konnten wir in unserer Arbeit Nummer 1 beantworten. In zwei sensomotorischen Tests im plantaren Bereich des Fußes (wärmeinduzierter und berührungs-induzierter Reflex), konnte in der Anti-Nogo-A- und in der Kontrollgruppe keine Dysästhesie nachgewiesen werden. Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Frage, ob Nogo-A-Antikörper auch das Wachstum von nicht verletzten Neuronen induzieren. In Tierstudien konnte nach Nogo-A-Antikörpergabe spinale Prozesse mit einer verstärkten kompensatorischen Sprossung und Wachstum von Fasern aus intakten axonalen Systemen nachgewiesen werden.<sup>45-47</sup>

Aus klinischer Sicht sind wichtige Diskussionspunkte der Beginn der NOGO-A Antikörperbehandlung und der mögliche negative Einfluss von querschnittspezifischen Komplikationen auf das Studienergebnis. In unseren Tierexperimenten der Arbeit Nummer 1 begann die NOGO-A Antikörperbehandlung direkt nach Verletzung des Rückenmarkes. In einer Vergleichsstudie wurde in einer Ratten-Querschnittmodell-Studie mit der Nogo-A-Antikörpertherapie um zwei Wochen verzögert begonnen.<sup>48</sup> Ein verzögerter Behandlungsbeginn führte zu einer signifikanten Reduktion der regenerierenden kortikospinalen Fasern sowie einem Ausbleiben der neurologischen Erholung.<sup>48</sup> Dies bedeutet für die klinische Anwendung, dass eine Nogo-A-Behandlung nur für den Akutbereich einer traumatischen Querschnittlähmung geeignet ist. Querschnittspezifische Komplikationen nehmen sowohl in der Klinik als auch in den Tierexperimenten einen hohen Stellenwert ein. Soweit es möglich war, wurden Maßnahmen durchgeführt, um die querschnittspezifische Komplikationsrate so gering wie möglich zu halten. Es erfolgte unter anderem eine regelmäßige Kontrolle der Harnblasen- und Darmfunktionsstörung. Unter einer ausgewogenen Ernährung trat in keinem Fall eine Koprostase oder signifikanter Gewichtsverlust auf. Folge der Blasenhygiene war eine sehr geringe Harnwegsinfektionsrate in dieser Studie. So musste nur 1 von 69 Tieren aufgrund einer persistierenden Harnwegsinfektion aus der Studie ausgeschlossen werden. Der heute durch Analysen großer Register nachgewiesene negative Einfluss von Infektionen (u. a. Pneumonie und postoperati-

ve Wundinfektionen) auf die neurologische Erholung nach einer traumatischen Querschnittlähmung beim Menschen<sup>18,19</sup> wurde zu dieser Zeit erst vermutet.

Aufgrund unserer positiven Studienergebnissen wurde die Translation der NOGO-A Antikörpertherapie in die klinische Forschung weitergeführt. In einem erwachsenen Primatenmodell (Affe) wurde der Wirksamkeitsnachweis einer Nogo-A-Antikörpertherapie bestätigt.<sup>49</sup> Der Nogo-A-Antikörper ATI355 wurde anschließend in einer offenen, multizentrischen Kohortenstudie der Phase I bei Patient\*innen mit einer akuten traumatischen Querschnittlähmung im zervikalen Rückenmarksbereich untersucht.<sup>22,50</sup> 52 Patienten mit einer sensomotorischen kompletten Tetraplegie (AIS A) wurden bis 60 Tage nach Unfall in die Studie eingeschlossen.<sup>22,50</sup> Der Nogo-A-Antikörper ATI335 wurde beim Menschen ohne medikamentenassoziierte Nebenwirkungen gut vertragen, sodass eine Wirksamkeitsstudie mit intrathekaler Gabe bei einer akuten traumatischen Querschnittlähmung initiiert wurde.<sup>22</sup> Diese multizentrische, randomisierte, doppelblinde und plazebokontrollierte Studie der Phase II, an der auch das BG Klinikum Unfallkrankenhaus Berlin teilnimmt, läuft bis Ende 2022 und untersucht einen Einfluss der Nogo-A-Antikörpergabe mit NG-101 auf die neurologische Erholung und Lebensqualität nach einer traumatischen Halsmarkverletzung.<sup>51</sup> Je nach Studienergebnissen könnte der Antikörper in den klinischen Alltag überführt werden. Auch wenn dies nicht der Fall sein sollte, war die Studie ein großer Erfolg für die Klinik. Allein die Einführung von zentrumsübergreifenden Standards in der Infrastruktur, Diagnostik und Behandlung sind hohe und international vergleichbare Qualitätskriterien, von denen die Querschnittgelähmten und die paraplegiologischen Zentren profitieren.

Die Translation potenzieller Therapieansätze aus der Grundlagenforschung in die Klinik ist ein möglicher Weg. Ein anderer Weg ist die Überprüfung neuer Hypothesen von in der Klinik bereits zugelassenen bzw. anerkannten Behandlungsmöglichkeiten in der Grundlagenforschung. Die neuen Erkenntnisse könnten zu einer Anwendungserweiterung führen. Als Beispiel ist das für die Behandlung von querschnittspezifischen Komplikationen (u. a. Analgesie<sup>37</sup>, Prävention heterotoper Ossifikationen<sup>38</sup>) zugelassene Medikamente der Gruppe der nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) zu nennen. Ibuprofen, ein Medikament der NSAR-Wirkstoffgruppe, kann RhoA effektiv hemmen.<sup>32-33</sup> Die GTPase RhoA ist ein Schlüsselmolekül in einem Signalweg, der, sobald er aktiviert ist, zum Zusammenbruch der axonalen Wachstumskegel und folglich zum Scheitern der axonalen Plastizität oder Regeneration

führt.<sup>52</sup> Wir analysierten in der Arbeit Nummer 2 die publizierten experimentellen Studien über eine NSAR-Behandlung in Tier-Querschnittmodellen. Die Anzahl der Studien war gering. Diese gaben jedoch erste wesentliche Erkenntnisse für eine mögliche erfolgreiche Behandlung. In Rattenmodellen wurde nach subkutaner systemischer Ibuprofengabe bis 35 Tage nach Rückenmarkläsion die motorische Funktionsverbesserung untersucht.<sup>32</sup> Ähnlich wie in unserer Nogo-A Antikörper Tierstudie der Arbeit Nummer 1 waren die Behandlungseffekte ab der 3. Woche sichtbar und bis zum Ende des Beobachtungszeitraums signifikant nachweisbar.<sup>32</sup>

Unsere Meta-Analyse brachte weitere wichtige Erkenntnisse für die Planung und Initiierung einer klinischen Studie der Phase I (SCISSOR-Studie). Neben den Machbarkeitsaspekten war die explorative Sicherheitsbewertung von Ibuprofen mit dem bekannten Risikofaktor „gastrointestinale Ulzera und Blutungen“ ein primärer Endpunkt der SCISSOR-Studie. Interessant ist, dass eine Verletzung des zervikalen und oberen thorakalen Rückenmarksegmentes wahrscheinlich ein zusätzlicher Risikofaktor für gastroduodenale Ulzerationen<sup>54</sup> ist und die bekannten Nebenwirkungen von Ibuprofen verstärken können. Ursache ist die am ehesten mit einer kompletten autonomen Läsion<sup>55</sup> einhergehenden Schädigung der gastroduodenalen Schleimhaut in der Akutphase.<sup>54</sup>

Bei der Entwicklung des SCISSOR-Studienprotokolls wurden zahlreiche Faktoren berücksichtigt, unter anderem der Zeitpunkt (akut, chronisch), die Ursache (traumatisch, nicht traumatisch), der Ort (Rückenmarksebene), die Schwere der Verletzung (teil- oder vollständig), die Gruppengröße und der bioaktiven Verfügbarkeit sowie der Dosierung des Medikamentes. Als Einschlusskriterien wurden eine akute traumatische sowie motorisch komplette Querschnittlähmung (AIS A und B) und einer neurologischen Läsionshöhe vom vierten cervicalen bis vierten thorakalen Level definiert. Für diese Patientengruppe gab es eine realistische Einschätzung neurogener gastrointestinaler Blutungen. Begründet sind diese durch eine erhöhte posttraumatische und beatmungsbedingte Stressreaktionen<sup>56</sup>, die durch das Zusammenspiel zwischen der nun fehlenden sympathischen Efferenz des Nervus splanchnicus und der weiterhin intakten parasympathischen Innervation über den Nervus vagus<sup>54</sup> entstehen.

Die Bioverfügbarkeit des Studienmedikamentes Ibuprofen spielte eine entscheidende Rolle für die SCISSOR-Studie. Unter anderem wird das wasserlösliche Ibuprofen-Lysinsalz schneller absorbiert und erreicht früher Spitzenwerte in der Plasmakon-

zentration im Vergleich zum Ibuprofen ohne Lysinsalz.<sup>57</sup> Die pharmakologisch wirksame Dosis beim Menschen wurde mittels eines Umrechnungsmodells geschätzt, das für systemisch verabreichte Wirkstoffe mit geringer Molekülgröße geeignet ist und wo weitere pharmakologische Eigenschaften bekannt sind.<sup>58</sup> Die Schätzung der Gruppengröße orientierte sich an der Anzahl gastrointestinaler Ulzerationen und Blutungen nach einer akuten Querschnittlähmung im ersten Monat (3,5 %).<sup>54</sup>

Die SCISSOR-Studie wurde monozentrisch im BG Klinikum Unfallkrankenhaus Berlin durchgeführt und nach einer Studienbeobachtungszeit von 6 Monaten vollständig abgeschlossen. Es wurden 12 Patient\*innen innerhalb von 5 Jahren (2013 – 2017) in die Studie eingeschlossen.<sup>53</sup> Ursache für die lange Studiendauer waren die monozentrische Studiendurchführung, die engen Ein- und Ausschlusskriterien sowie die geringe Fallzahl einer akuten traumatischen Querschnittlähmung. So konnte nur jede\*r 10. Querschnittgelähmte in die Studie eingeschlossen werden. Aufgrund der positiven SCISSOR-Studienresultate, die aktuell publiziert werden, ist eine multizentrische randomisierte kontrollierte Studie der Phase II mit einer größeren Stichprobe geplant.

## **4.2 Tiefenanalysierende Versorgungsforschung als Grundpfeiler der translationalen Forschung**

Ein wesentliches Instrument der translationalen Forschung auf dem Gebiet der Paraplegiologie ist eine tiefenanalysierende medizinische, sozialmedizinische und gesundheitsökonomische Versorgungsforschung. Die paraplegiologische Versorgungsforschung steckt dabei noch in den Kinderschuhen, obwohl es in Deutschland sehr hohe Versorgungszahlen<sup>4,8</sup> und eine sehr hohe Behandlungsqualität in den paraplegiologischen Zentren<sup>3</sup> gibt. Im Gegensatz zum europäischen EMSCI-Register<sup>24</sup>, wo neurologische, neurophysiologische und funktionelle Standarduntersuchungen bis zu einem Jahr nach einer traumatischen Querschnittlähmung untersucht werden, erfolgt in unserem Projekt „Comparative Outcome and Treatment Evaluation in Spinal Cord Injury“ (COaT-SCI) die Erfassung von klinischen sowie sozialmedizinischen Daten, querschnittspezifischen sowie behandlungsassoziierten Komplikationen und querschnittspezifischen Assessments. Für zukünftige Studien im Bereich der Versorgungsforschung können die Daten des COaT-SCI Registers als Vergleichskohorte genutzt werden. Beispiele sind unter anderem der Einfluss von multiresistenten Er-

regern auf die Erstbehandlung und mögliche exogene Risikofaktoren auf die stationäre Versorgungssituation, wie z. B. die aktuelle Covid-Pandemie. Einzigartig für die Versorgungsforschung ist die Kosten-Nutzen-Analyse über die InEK-Kalkulation.<sup>10</sup> Diese berechnet aus gesundheitsökonomischer Sicht exakte reale Behandlungs-, Sach- und Personalkosten pro Behandlungsfall und ist deutschlandweit die Grundlage für die Vergütung medizinischer Tätigkeiten. Aktuell gibt es nur aus dem COaT-SCI Projekt publizierte InEK-Kalkulationsdaten über die Kostenverteilung der Erstbehandlung einer traumatischen Querschnittlähmung. Mit der Analyse von möglichen Einflussfaktoren in der Erstbehandlung Querschnittgelähmter soll eine exaktere Bestimmung der Gesamtbehandlungs- sowie der Komplikationsbehandlungskosten möglich werden. Diese Daten haben eine hohe gesundheitsökonomische Relevanz.

Ein Teil des COaT-SCI Projektes erfasst wichtige präklinische Daten, insbesondere zum Unfallereignis und zur Rettungskette. So wurde das Behandlungskonzept „time is spine“<sup>12</sup> in der Agglomeration Berlin beurteilt. Dieses Behandlungskonzept verfolgt die frühzeitige wirbelsäulenchirurgische Versorgung nach Unfall, um einen weiteren sekundären Zellschaden zu vermeiden.<sup>12</sup> Mit dem einzigen im deutschsprachigen Raum erschienen Buch über die multidisziplinäre Betreuung Querschnittgelähmter in der Akutphase wurde dieser Konzeptansatz durch eine zentrumszentrierten Rettungskette „Am Unfallort beginnt die Rehabilitation“<sup>59</sup> erweitert. Die zentrumszentrierte Rettungskette umfasst die organisierte Struktur in der Präklinik mit der Bahnung des Rettungsweges vom Unfallort in primär wirbelsäulenchirurgische Zentren mit querschnittspezifischer Kompetenz. Dieser Rettungsweg und eine frühzeitige Dekompression des Spinalkanals zur Entlastung des verletzten Rückenmarks sind ergebnisrelevant und führen u. a. zu einem verbesserten Outcome nach einer traumatischen Querschnittlähmung.<sup>12,13,59</sup>

Eine weitere Besonderheit in der paraplegiologischen Versorgungsforschung ist die kontinuierlich älter werdende Studienpopulation. Allein das Alter der Subpopulation „traumatische cervicale Querschnittlähmung“ im BG Klinikum Unfallkrankenhaus Berlin stieg von Mittelwerten  $43 \pm 19$  Jahren (Daten von 1997 bis 2002,  $n=175$ )<sup>60</sup> bzw. Mittelwerten  $43 \pm 20$  Jahren (Daten von 2004 bis 2010,  $n=37$ , siehe Arbeit Nummer 5) auf Median 61 Jahren mit einem IQR von 50 – 76 Jahren (Daten von 2011 bis 2017,  $n=128$ , „Gruppe ohne wirbelsäulenchirurgische Komplikationen“, siehe Arbeit Nummer 4). Die Alterung der Studienpopulation zeigte sich ebenfalls in der Gesamtgruppe „traumatische Querschnittlähmung“ der Arbeit Nummer 3, wo das Median bei

59 Jahren und der IQR zwischen 42 und 75 Jahren lag. Das gerade in der älteren Studiengruppe die wirbelsäulenchirurgische Erstversorgung erheblich verzögert wurde, unterstreicht, wie wichtig es ist, eine zentrumszentrierte paraplegiologische Notfallversorgung für ältere Patienten zu berücksichtigen.<sup>61</sup> Im Gegensatz zu jüngeren Studienpopulation wurde die Mehrheit der älteren Querschnittgelähmten sekundär in das BG Klinikum Unfallkrankenhaus Berlin überwiesen, sodass eine Unfall-OP-Zeit von  $\leq 12$  Stunden in der Mehrheit nicht realisiert werden konnte. Hauptgründe hierfür waren multiple Vorerkrankungen, die Einnahme oraler Antikoagulantien oder eine Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew). Insbesondere Wirbelsäulenverletzungen der Subgruppe „Morbus Bechterew“ stellen eine diagnostische Herausforderung dar<sup>62,63</sup> und müssen häufiger durch komplexere wirbelsäulenchirurgische Verfahren versorgt werden.<sup>63,64</sup> Die Altersstruktur von Patientenkohorten mit einer traumatischen Querschnittverletzung ist im Wandel begriffen. In experimentellen Modellen wurde beschrieben, dass es eine Assoziation zwischen dem Alter und einem schlechteren neurofunktionellen Ergebnis nach traumatischer Querschnittlähmung gibt,<sup>65</sup> wobei diese in klinischen Pilotdaten nicht bestätigt werden konnten.<sup>66</sup> In unserer Arbeit Nummer 4 zeigten wir den negativen Einfluss des Alters und der Multimorbidität auf die neurologische Erholung in den verallgemeinerten Schätzungsgleichungsmodellen. Verschiebungen der Altersstruktur mit Zunahme von Vorerkrankungen schränken den therapeutischen Spielraum ein und erfordern verstärkt individualisierte Ansätze.

Neben den Prädiktoren „Unfall-Operation-Zeit“ und „Alter“ haben wir unser Behandlungskonzept „Die Rehabilitation geht im Operationssaal weiter“ analysiert. Dieses Behandlungskonzept umfasst die Hypothese, dass wirbelsäulenchirurgische Komplikationen in der Erstversorgung einer traumatischen Querschnittlähmung das neurologische Outcome und die Behandlungskosten negativ beeinflussen können. Die Subgruppe „traumatische Halswirbelsäulenverletzung mit einer Querschnittlähmung“ wurde analysiert, da diese aufgrund des operativen Schweregrades und der Notfallversorgung eine große Herausforderung für die erstversorgenden Zentren darstellen und die wenigen Literaturangaben eine hohe operative und behandlungsassoziierte Komplikationsrate in bis zu 40% aller Fälle zeigen.<sup>67</sup> Wirbelsäulenchirurgische Komplikationen führten sowohl zu einem niedrigeren Anteil einer neurologischen Verbesserung als auch zu einem höheren Anteil einer neurologischen Verschlechterung. Im Vergleich mit anderen Studien über wirbelsäulenchirurgische Komplikationen aller Wirbelsäulenbereich war die Rate einer neurologischen Verschlechterung von bis zu



17 % ähnlich hoch.<sup>68,69</sup> Die Vermeidung wirbelsäulenchirurgischer Komplikationen und deren ist ein praktikables Mittel, um die begrenzte intrinsische Fähigkeit zur Genesung nach einer traumatischen Querschnittlähmung zu schützen. Einfache in der Klinik etablierte Verfahren sind unter anderem wirbelsäulenspezifische Weiterbildungen oder Zertifizierungen der Chirurg\*innen und der Zentren, welche die Rate der wirbelsäulenchirurgischen Komplikationen in der Klinik signifikant verbessern.<sup>69,70</sup>

### **4.3 Tiefenanalysierende Versorgungsforschung als Grundlage der Sekundärprävention**

Ein weiterer Schwerpunkt der paraplegiologischen Versorgungsforschung ist die Analyse von querschnittspezifischen sowie behandlungsassoziierten Komplikationen, welche hypothetisch auch einen Einfluss auf die neurologische Verbesserung haben können. Querschnittspezifische und behandlungsassoziierte Komplikationen sind häufig und treten in der Akutphase bis 2 Wochen nach Unfall in bis zu 80 % aller Fälle auf.<sup>71</sup> Zahlreiche Folgekomplikationen der Querschnittlähmung erfordern daher kausale oder symptomatische Therapien oder präventive Maßnahmen. Bestimmte querschnittspezifische Komplikationen, im engeren Sinn die Entzündungen, haben einen negativen Einfluss auf den klinischen und sozialmedizinischen Erfolg verschiedener Behandlungskonzepte.<sup>18,19</sup> In den Arbeiten Nummer fünf und sechs wurde die Pneumonie als eine der Hauptkomplikation neben den Harnwegsinfektionen in der Akutbehandlung bis 4 Wochen nach Unfall in der Subgruppe „untere Halswirbelsäulenverletzungen mit einer motorisch kompletten Querschnittlähmung“ identifiziert sowie analysiert. Für diese Subgruppe wurde ein Therapiekonzept zur Prävention der Pneumonie entwickelt. Die in Arbeit Nummer fünf analysierten Daten wurden vor dem Beginn unseres Versorgungsforschungsprojektes COaT-SCI vor 2011 erhoben. Alle Patient\*innen erhielten ein zum damaligen Zeitpunkt standardisiertes Atemwegsmanagement, das die Indikationen für In- und Extubation, Tracheostomaanlage, Entwöhnung und Atemtherapie zur Verbesserung der Atemfunktion und des Hustens umfasste. Das standardisierte Atemwegsmanagement war bei 36 % aller Behandlungsfälle mit einer erneuten Intubation aufgrund einer Verschlechterung der Lungenfunktion, wie z. B. Atemversagen, Lungenentzündung oder andere Komplikationen, sehr hoch. Eine oder mehrere Reintubationen stellen für die Querschnittgelähmten eine hohe Belastung dar und sind mit einer erhöhten Sterblichkeit<sup>72,73</sup> und einer längeren Verweildauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus assoziiert.<sup>72</sup> Auf-

grund der Studienerkenntnisse wurde das Atemwegsmanagement in Bezug auf die Dauer und Durchführung der Beatmungsentwöhnung und der Kriterien für die erste Extubation im BG Klinikum Unfallkrankenhaus Berlin angepasst,<sup>74</sup> in deren Folge in der Arbeit Nummer sechs nur ein Studienpatient reintubiert werden musste. Die zweite Erkenntnis der Arbeit Nummer 5 war die hohe Pneumonierate von über 50% innerhalb der ersten fünf Wochen nach Unfall, die vergleichbar mit anderen Arbeiten war.<sup>60,75</sup>

Die hohe Pneumonierate in der Erstbehandlung einer traumatischen Querschnittslähmung bildete die Grundlage für die Hypothese der Arbeit Nummer 6. Kann die hohe Pneumonierate durch eine atemsynchrone funktionelle Elektrostimulation der Bauchmuskulatur (aFES) in der Subpopulation „untere Halswirbelsäulenverletzungen mit einer motorisch kompletten Querschnittslähmung“ signifikant reduziert werden? Bei der Entwicklung des aFES-Studienprotokolls wurden zahlreiche Faktoren berücksichtigt, unter anderem der Beginn sowie die Dauer der aFES-Behandlung, die Auswahl der anatomischen Region sowie die Intensität der Stimulation, die Gruppengröße und die Beurteilung der Wirksamkeit und Nebenwirkungen. Die abdominale FES ist eine nichtinvasive Methode, welche zu funktionellen Verbesserungen der Atemfunktion und des Abhustens nach einer akuten traumatischen Querschnittslähmung führen.<sup>76</sup> Die potenziellen praktischen Vorteile der FES sind eine kürzere Beatmungsdauer, die Unterstützung bei der Dekanülierung eines Tracheostomas sowie eine Verringerung der Atemwegskomplikationen, welche zu einer geringeren Morbidität und Mortalität, einer verbesserten Lebensqualität und zur Reduktion der Behandlungskosten beitragen.<sup>76</sup> Das kalkulierte Ziel der Arbeit Nummer 6 war eine Reduktion der Pneumonierate auf weniger als 50 % unter der aFES-Behandlung. Dieses Ziel wurde schon mit 9 Patient\*innen erreicht, die während der Stimulationsintervention keine Pneumonie entwickelten.

Die positiven Ergebnisse sollten in einer weiterführenden prospektiven multizentrischen, randomisierten, kontrollierten klinischen Studie validiert werden. In dieser von der DGUV geförderten „Multi Abdomen Stim“-Studie (FR-0213) wurden für 3 paraplegiologische Zentren in Deutschland eine Probandenzahl von 228 in einem Zeitraum von 3 Jahren geplant.<sup>77</sup> Die ersten Patient\*innen wurden im Juli 2013 in die Studie eingeschlossen. Nach einer 18-monatiger Studienlaufzeit musste die Studie aufgrund unzureichender Patientenzahlen (n=25) beendet werden. Die SCISSOR- und auch die NSAR-Studie stehen exemplarisch für alle klassischen Studienmodelle in

der Paraplegiologie. Sie sollen zeigen, welche Voraussetzungen in der translationalen Forschung nötig sind und welche regionalen und gesundheitspolitischen Hürden zu überwinden sind. Die Studiendurchführung ist abhängig von den Erkenntnissen langjähriger klinischer und wissenschaftlicher Erfahrungen und es ist eine hohe Ausdauer und Beharrlichkeit notwendig. Voraussetzungen für eine erfolgreiche Durchführung sind eine tiefenanalysierende Versorgungsforschung und ein klinisches sowie wissenschaftliches Netzwerk mit einer hochspezialisierten Infrastruktur.

## 5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Voraussetzungen, der Aufbau und die Struktur der translationalen Forschung auf dem hochspezialisierten Bereich der Paraplegiologie beispielhaft für die Metropolregion Berlin beschrieben. Die translationale Forschung ist der vielversprechendste Weg, um neue Behandlungsmöglichkeiten zur Heilung oder Verbesserung der Querschnittlähmung in die Klinik zu überführen. Unter bestimmten Voraussetzungen der Infra- und Versorgungsstruktur und einem Zentrumsverbund zwischen einer universitären und paraplegiologischen Einrichtung kann das Modell der translationalen Forschung auch in anderen Regionen erfolgreich etabliert werden.

In Tierexperimenten konnten wir nachweisen, dass es durch spezifische Antikörper gegen das Oberflächenmyelinprotein NOGO-A möglich ist, die spinale Neuroplastizität und Neuroregeneration verletzter kortikospinaler Axone des Rückenmarkes zu fördern. Dies führte zu einer signifikanten Verbesserung der motorischen Erholung ohne nachweisbare Fehlfunktionen, wie zum Beispiel eine Dysästhesie. Aktuell wird die Wirksamkeit eines NOGO-A Antikörpers in einer klinischen Studienphase II geprüft. Durch diese Studie wurden hohe und international vergleichbare Qualitätskriterien in den Zentren geschaffen, von denen die Behandlungsqualität heute und mögliche weitere paraplegiologische Studien in der Zukunft profitieren.

In unserer zweiten Arbeit wurden Publikationen zur spinalen Neuroregeneration und Neuroplastizität in Tierexperimenten von einem in der Klinik bereits zugelassenen Medikament Ibuprofen analysiert. Anhand der durch das Medikament vermittelten RhoA-Hemmung und dem möglichen Einfluss auf eine verbesserte motorische Erholung wurde ein Studienprotokoll für eine Open-Label-Studie der klinischen Studienphase I erstellt.

Ein Grundpfeiler der translationalen Forschung ist eine tiefenanalysierende Versorgungsforschung. Unser Projekt „Comparative Outcome- and Treatment-Evaluation in Spinal Cord Injury“ hatte das Ziel, den Behandlungserfolg und Risikofaktoren in der Akut- und Langzeitverlauf nach einer akuten Querschnittlähmung zu untersuchen. Ein besonderer Fokus lag auf Prädiktoren, welche die neurologische Erholung nach einer traumatischen Querschnittlähmung beeinflussen. Die Arbeiten drei und vier zeigten, dass eine zügige und zentrumszentrierte Rettungskette („Die Rehabilita-

tion beginnt am Unfallort“) mit frühzeitiger Dekompression des Rückenmarkes („time is spine“) und einer qualitativ hochwertigen wirbelsäulenchirurgischen Versorgung („Die Rehabilitation geht im OP-Saal weiter“) zu einem besseren neurologischen Outcome verbunden mit einem verbesserten Wirksamkeits-Kosten-Quotienten führen. Aufgrund der Erkenntnisse kann die paraplegiologische Infra- und Versorgungsstruktur qualitativ verbessert werden.

Subgruppenanalysen in der Versorgungsforschung sind wichtig für das Erkennen von Risikofaktoren, wie z. B. der Pneumonie. In den Arbeiten 5 und 6 wurde dargestellt, dass nach einer Identifizierung eines Risikofaktors, dieser durch gezielte präventiv-therapeutische Maßnahmen reduziert werden kann.

Die Vision dieser Arbeit ist eine multizentrische Vernetzung von klassischen Studien und Versorgungsforschungsprojekten in einem nationalen Register und die Entwicklung von IT-Lösungen für eine effektivere und sichere Datenerhebung und –analyse, die zu einer schnelleren und qualitativ hochwertigeren translationalen Forschung führt.

## 6 Literaturangaben

1. Lee BB, Cripps RA, Fitzharris M, Wing PC. The global map for traumatic spinal cord injury epidemiology: update 2011, global incidence rat. *Spinal Cord*. 2014; 52:110–116
2. <https://isncscialgorithm.com/>; Stand 02.02.2022
3. <https://www.dmgp.de/die-dmgp/dmgp-behandlungszentren>; Stand 02.02.2022
4. Statistisches Bundesamt, Fachserie 12 Reihe 6.1.1, 2015, S. 79/80
5. <https://www.bg-kliniken.de/standorte/>; Stand 02.02.2022
6. [https://www.dguv.de/landesverbaende/de/med\\_reha/sav/index.jsp](https://www.dguv.de/landesverbaende/de/med_reha/sav/index.jsp); Stand 02.02.2022
7. [https://de.wikipedia.org/wiki/Agglomeration\\_Berlin](https://de.wikipedia.org/wiki/Agglomeration_Berlin); Stand 02.02.2022
8. <https://www.coat-sci.org>; Stand 02.02.2022
9. <https://biermann-medizin.de/die-tumorbedingte-querschnittlaehmung-analyse-einer-individuellen-und-interdisziplinaeren-erstbehandlung/>; Stand 02.02.2022
10. [https://www.g-drg.de/Das\\_Institut](https://www.g-drg.de/Das_Institut); Stand 02.02.2022
11. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/030-070.html>; Stand 02.02.2022
12. Badhiwala JH, Ahuja CS, Fehlings MG. Time is spine: a review of translational advances in spinal cord injury. *J Neurosurg Spine*. 2018; 30(1):1-18
13. Badhiwala JH, Wilson JR, Witiw CD, Harrop JS, Vaccaro AR, Aarabi B, Grossman RG, Geisler FH, Fehlings MG. The influence of timing of surgical decompression for acute spinal cord injury: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Neurol*. 2021; 20(2):117-126
14. Esche S, Auhuber T, Liebscher T. "Am Nerv der Zeit": Die wachsende Rolle des Medizinmanagements bei Querschnittlähmung. Vortrag zur 31. Jahrestagung der DMGP in Wien. 2018. <https://www.coat-sci.org/id-2018.html>, Stand 02.02.2022
15. Richard-Denis A, Ehrmann Feldman D, Thompson C, Bourassa-Moreau É, Mac-Thiong JM. Costs and Length of Stay for the Acute Care of Patients with Motor-Complete Spinal Cord Injury Following Cervical Trauma: The Impact of Early Transfer to Specialized Acute SCI Center. *Am J Phys Med Rehabil*. 2017; 96(7):449-456
16. Roozenbeek B, Maas AI, Menon DK. Changing patterns in the epidemiology of traumatic brain injury. *Nat Rev Neurol*. 2013; 9(4):231-6

17. Gabbe BJ, Magtengaard K, Hannaford AP, Cameron PA. Is the Charlson Comorbidity Index useful for predicting trauma outcomes? *Acad Emerg Med.* 2005; 12(4):318-21
18. Failli V, Kopp MA, Gericke C, Martus P, Klingbeil S, Brommer B, Laginha I, Chen Y, DeVivo MJ, Dirnagl U, Schwab JM. Functional neurological recovery after spinal cord injury is impaired in patients with infections. *Brain.* 2012; 135:3238-50
19. Kopp MA, Watzlawick R, Martus P, Failli V, Finkenstaedt FW, Chen Y, DeVivo MJ, Dirnagl U, Schwab JM. Long-term functional outcome in patients with acquired infections after acute spinal cord injury. *Neurology.* 2017; 88(9):892-900
20. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEX:32016L0680>;  
Stand 02.02.2022
21. <https://gesetze.berlin.de:443/perma?d=jlr-KHGEBE2011V4P25>; Stand 02.02.2022
22. Kucher K, Johns D, Maier D, Abel R, Badke A, Baron H, Thietje R, Casha S, Meindl R, Gomez-Mancilla B, Pfister C, Rupp R, Weidner N, Mir A, Schwab ME, Curt A. First-in-Man Intrathecal Application of Neurite Growth-Promoting Anti-Nogo-A Antibodies in Acute Spinal Cord Injury. *Neurorehabil Neural Repair.* 2018; 32(6-7):578-589
23. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02096913>; Stand 02.02.2022
24. <http://www.emsci.org/index.php/project/the-project>, Stand 02.02.2022
25. Kopp MA, Liebscher T, Niedeggen A, Laufer S, Brommer B, Jungehulsing GJ, Strittmatter SM, Dirnagl U, Schwab JM. Small-molecule-induced Rho-inhibition: NSAIDs after spinal cord injury. *Cell and Tissue Research.* 2012; 349(1):119-32
26. Huber AB, Weinmann O, Brosamle C, et al. Patterns of Nogo mRNA and protein expression in the developing and adult rat and after CNS lesions. *J Neurosci* 2002; 22:3553–3567
27. GrandPre T, Li S, Strittmatter SM. Nogo-66 receptor antagonist peptide promotes axonal regeneration. *Nature* 2002; 417:547–551
28. Chen MS, Huber AB, van der Haar ME, et al. Nogo-A is a myelin-associated neurite outgrowth inhibitor and an antigen for monoclonal antibody IN-1. *Nature* 2000; 403:434-439
29. Oertle T, van der Haar ME, Bandtlow CE, et al. Nogo-A inhibits neurite outgrowth and cell spreading with three discrete regions. *J Neurosci* 2003; 23:5393–5406.
30. Prinjha R, Moore SE, Vinson M, et al. Inhibitor of neurite outgrowth in humans. *Nature* 2000; 403:383–384

31. Dodou K. Intrathecal route of drug delivery can save lives or improve quality of life. *Pharm. J.* 2012; 289
32. Fu Q, Hue J, Li S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs promote axon regeneration via RhoA inhibition. *J Neurosci.* 2007; 27(15):4154-64
33. Wang X, Budel S, Baughman K, Gould G, Song KH, Strittmatter SM. Ibuprofen enhances recovery from spinal cord injury by limiting tissue loss and stimulating axonal growth. *J Neurotrauma.* 2009; 26(1):81-95.
34. Dill J, Patel AR, Yang XL, Bachoo R, Powell CM, Li S. A molecular mechanism for ibuprofen-mediated RhoA inhibition in neurons. *J Neurosci.* 2010; 30(3):963-72.
35. Roloff F, Scheiblich H, Dewitz C, Dempewolf S, Stern M, Bicker G. Enhanced neurite outgrowth of human model (NT2) neurons by small-molecule inhibitors of Rho/ROCK signaling. *PLoS One.* 2015; 10(2):e0118536.
36. Davies NM. Clinical pharmacokinetics of ibuprofen. The first 30 years. *Clin Pharmacokinet.* 1998; 34(2):101-54.
37. Ohsawa M, Aasato M, Hayashi SS, Kamei J. RhoA/Rho kinase pathway contributes to the pathogenesis of thermal hyperalgesia in diabetic mice. *Pain.* 2011; 152(1):114-122
38. van Kuijk AA, Geurts AC, van Kuppevelt HJ. Neurogenic heterotopic ossification in spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2002; 40(7):313-26
39. Wittenberg RH, Peschke U, Botel U. Heterotopic ossification after spinal cord injury. *Epidemiology and risk factors. J Bone Joint Surg Br* 1992; 74:215-8
40. Citak M, Suero EM, Backhaus M, Aach M, Godry H, Meindl R, Schildhauer TA. Risk factors for heterotopic ossification in patients with spinal cord injury: a case-control study of 264 patients. *Spine (Phila Pa 1976).* 2012; 37(23):1953-7
41. Wheatley BM, Nappo KE, Christensen DL, Holman AM, Brooks DI, Potter BK. Effect of NSAIDs on Bone Healing Rates: A Meta-analysis. *J Am Acad Orthop Surg.* 2019; 27(7):e330-e336
42. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03935321>; Stand 02.02.2022
43. Schwab ME, Strittmatter SM. Nogo limits neural plasticity and recovery from injury. *Curr Opin Neurobiol.* 2014; 27:53-60.
44. Fouad K, Ng C, Basso DM. Behavioral testing in animal models of spinal cord injury. *Exp Neurol.* 2020; 333:113410.
45. Thallmair M, Metz GA, Z'Graggen WJ, Raineteau O, Kartje GL, Schwab ME. Neurite growth inhibitors restrict plasticity and functional recovery following corticospinal tract lesions. *Nat Neurosci.* 1998; 1(2):124-31



46. Raineteau O, Schwab ME. Plasticity of motor systems after incomplete spinal cord injury. *Nat Rev Neurosci*. 2001; 2(4):263-73
47. Raineteau O, Fouad K, Noth P, Thallmair M, Schwab ME. Functional switch between motor tracts in the presence of the mAb IN-1 in the adult rat. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001; 98(12):6929-34
48. Gonzenbach RR, Zoerner B, Schnell L, Weinmann O, Mir AK, Schwab ME. Delayed anti-nogo-a antibody application after spinal cord injury shows progressive loss of responsiveness. *J Neurotrauma*. 2012; 29(3):567-78
49. Freund P, Wannier T, Schmidlin E, Bloch J, Mir A, Schwab ME, Rouiller EM. Anti-Nogo-A antibody treatment enhances sprouting of corticospinal axons rostral to a unilateral cervical spinal cord lesion in adult macaque monkey. *J Comp Neurol*. 2007; 502(4):644-59
50. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00406016>; Stand 02.02.2022
51. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03935321>; Stand 02.02.2022
52. Schmandke A, Schmandke A, Strittmatter SM. ROCK and Rho: biochemistry and neuronal functions of Rho-associated protein kinases. *Neuroscientist*. 2007; 13(5):454-69
53. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02096913>; Stand 02.02.2022
54. Kewalramani LS. Neurogenic gastroduodenal ulceration and bleeding associated with spinal cord injuries. *J Trauma*. 1979; 19(4):259-65
55. Previnaire JG, Soler JM, El Masri W, Denys P. Assessment of the sympathetic level of lesion in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2009; 47(2):122-7.
56. Bardou M, Quenot JP, Barkun A. Stress-related mucosal disease in the critically ill patient. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015; 12(2):98-107
57. Geisslinger G, Dietzel K, Bezler H, Nuernberg B, Brune K. Therapeutically relevant differences in the pharmacokinetical and pharmaceutical behavior of ibuprofen lysinate as compared to ibuprofen acid. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1989; 27(7):324-8
58. <https://www.fda.gov/media/72309/download>; Stand 02.02.2022
59. Zäch GA. Rehabilitation beginnt am Unfallort: Multidisziplinäre Betreuung Querschnittgelähmter in der Akutphase. Springer Verlag; 1. Edition (2. April 1992). ISBN-13: 978-3540550501
60. Seidl RO, Wolf D, Nusser-Müller-Busch R, Niedeggen A. Airway management in acute tetraplegics: a retrospective study. *Eur Spine J* 2010; 19(7):1073–8

61. Oner C, Rajasekaran S, Chapman JR, Fehlings MG, Vaccaro AR, Schroeder GD, Sadiqi S, Harrop J. Spine Trauma - What Are the Current Controversies? *J Orthop Trauma*. 2017; 31 Suppl 4:S1-S6
62. Tavolaro C, Ghaffar S, Zhou H, Nguyen QT, Bellabarba C, Bransford RJ. Is routine MRI of the spine necessary in trauma patients with ankylosing spinal disorders or is a CT scan sufficient? *Spine J*. 2019; 19(8):1331-1339
63. Liebscher T, Min K, Boos N. Ankylosing Spondylitis. Seite 1057-1086 in *Spinal Disorders: Fundamentals of Diagnosis and Treatment*. Boos N, Aebi M. Verlag Springer Science & Business Media, 2008. ISBN 978-3-540-40511-5
64. Reinhold M, Knop C, Kneitz C, Disch A. Spine Fractures in Ankylosing Diseases: Recommendations of the Spine Section of the German Society for Orthopaedics and Trauma (DGOU). *Global Spine J*. 2018; 8(2 Suppl):56S-68S
65. Geoffroy CG, Hilton BJ, Tetzlaff W, Zheng B. Evidence for an Age-Dependent Decline in Axon Regeneration in the Adult Mammalian Central Nervous System. *Cell Rep*. 2016; 15(2):238-46
66. Furlan JC, Bracken MB, Fehlings MG. Is age a key determinant of mortality and neurological outcome after acute traumatic spinal cord injury? *Neurobiol Aging*. 2010; 31(3):434-46
67. Wilson JR, Tetreault LA, Kwon BK, et al. Timing of decompression in patients with acute spinal cord injury: a systematic review. *Global Spine J* 2017; 7(3 suppl):95S–115S
68. Knop C, Bastian L, Lange U, Oeser M, Zdichavsky M, Blauth M. Complications in surgical treatment of thoracolumbar injuries. *Eur Spine J* 2002; 11:214–26
69. Hamilton DK, Smith JS, Sansur CA, Glassman SD, Ames CP, Berven SH, Polly DW Jr, Perra JH, Knapp DR, Boachie-Adjei O, McCarthy RE, Shaffrey CI, Scoliosis Research Society Morbidity and Mortality Committee. Rates of new neurological deficit associated with spine surgery based on 108,419 procedures: a report of the scoliosis research society morbidity and mortality committee. *Spine (Phila Pa 1976)* 2011; 36:1218–28
70. Smith JS, Saulle D, Chen CJ, Lenke LG, Polly DW Jr, Kasliwal MK, Broadstone PA, Glassman SD, Vaccaro AR, Ames CP, Shaffrey CI. Rates and causes of mortality associated with spine surgery based on 108,419 procedures: a review of the scoliosis research society morbidity and mortality database. *Spine (Phila Pa 1976)* 2012; 37:1975–82
71. Grossman RG, Frankowski RF, Burau KD, Troups EG, Crommett JW, Johnson MM, Fehlings MG, Tator CH, Shaffrey CI, Harkema SJ, Hodes JE, Aarabi B,

- Rosner MK, Guest JD, Harrop JS. Incidence and severity of acute complications after spinal cord injury. *J Neurosurg Spine* 2012; 17(1 Suppl):119–28
72. Call MS, Kutcher ME, Izenberg RA, Singh T, Cohen MJ. Spinal cord injury: outcomes of ventilatory weaning and extubation. *J Trauma* 2011; 71(6):1673–9.
73. Epstein SK. Extubation failure: an outcome to be avoided. *Crit Care* 2004; 8(5):310–2.
74. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/020-015l\\_S2k\\_Prolongiertes\\_Weaning\\_2019\\_09\\_1.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-015l_S2k_Prolongiertes_Weaning_2019_09_1.pdf); Stand 02.02.2022
75. Jackson AB, Groomes TE. Incidence of respiratory complications following spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 1994; 75(3):270-5.
76. McCaughey EJ, Butler JE, McBain RA, Boswell-Ruys CL, Hudson AL, Gandevia SC, Lee BB. Abdominal Functional Electrical Stimulation to Augment Respiratory Function in Spinal Cord Injury. *Top Spinal Cord Inj Rehabil.* 2019; 25(2):105-111
77. [www.abdomenstim.de](http://www.abdomenstim.de), Stand 02.02.2022

## Danksagung

Den Einstieg in die Forschung auf dem Gebiet der Paraplegiologie ermöglichte mir Prof. em. Martin E. Schwab, der am Institut für Hirnforschung an der Universität Zürich arbeitete und forschte und ordentlicher Professor für Neurowissenschaften an der ETH Zürich war. Durch seine unermüdliche Arbeit auf dem Gebiet der Neuroregeneration und Neuroplastizität inspirierte er Generationen von Wissenschaftler\*innen, zu denen ich auch mit großem Stolz gehöre. Während meiner zweijährigen Zeit bei Prof. em. Martin E. Schwab arbeitete und lernte ich unter der Leitung von PhD Lisa Schnell. Durch Ihre großen tierexperimentellen Erfahrungen konnten wir neue Tiermodelle und Assessments auf dem Gebiet der traumatischen Rückenmarkverletzungen in kürzester Zeit entwickeln und etablieren.

In meiner zweijährigen Zeit in der orthopädischen Chirurgie in der Universitätsklinik Balgrist unter der Leitung von Prof. em. Christian Gerber wurden mir alle Möglichkeiten und Freiheiten gegeben, die offene, multizentrische Nogo-A-Antikörper ATI355 Kohortenstudie der Phase I im Balgrist zu etablieren. Gemeinsam mit Hr. Oliver Maric unterstützten wir das Team um Prof. em. Dr. FRCP FEAN Volker Dietz und konnten durch unseren Netzwerkaufbau, u. a. mit dem Inselspital Bern und den Kantonsspitalern St. Gallen, Baden und Chur, sechs Patienten für die Nogo-A-Antikörper Studienphase I rekrutieren.

Prof. Jürgen Harms ist auf dem Gebiet der Wirbelsäulenchirurgie ein führender und wegweisender Arzt, der durch seine unermüdliche klinische Tätigkeit und Operationsfähigkeit für viele Kolleg\*innen prägend war. Insbesondere seine akribische Dokumentation von Operationsschritten, Komplikationen und Outcome-Messungen führte unter anderem zur Idee und Initiierung des COaT-SCI Projektes.

Die Hauptleistung dieser Habilitation erfolgte in Zusammenarbeit mit dem BG Klinikum Unfallkrankenhaus Berlin und der Charité-Universitätsmedizin Berlin. Die Heilung der Querschnittlähmung ist eine Reise, die zur Verbesserung der Behandlungsqualität führt. Für die gemeinsame Reise mit Prof. Dr. Axel Ekkernkamp, Prof. Dr. Carsten Perka und Prof. Dr. Ulrich Stöckle bin ich außerordentlich dankbar. Sie gaben mir in allen wissenschaftlichen, klinischen und gesundheitsökonomischen Bereichen Ihre größte Unterstützung, Ressourcen und Freiheiten, die letztendlich zum Aufbau des COaT-SCI Projektes führte. Die primär als wissenschaftliche paraplegio-

logische Vernetzung einer Universität mit einem BG Klinikum geplante Zusammenarbeit wurde später auch zu einem klinischen paraplegiologischen Netzwerk in Berlin ausgebaut.

Mein besonderer Dank gilt Dr. Marcel A. Kopp und Prof. Dr. Jan M. Schwab für die unermüdliche und inspirierende Zusammenarbeit in der Spinal Cord Alliance Berlin, für die gemeinsam geplanten und erfolgreich durchgeführten Studien. Ich danke allen Teammitgliedern, Doktorand\*innen, wissenschaftlichen Mitarbeiter\*innen und dem Zentrum für klinische Forschung des BG Klinikums Unfallkrankenhaus Berlin, die unsere Projekte immer unterstützt haben, insbesondere unseren Doktoranden Hr. Martin Kreuzträger und Hr. Erik Prilipp.

Ich danke PD Dr. Rainer O. Seidl und der Gruppe Steuerungstechnik der TU Berlin für die gemeinsame Durchführung der Projekte auf dem Gebiet der funktionellen Elektrostimulation. Der innovative Behandlungsansatz der aFES wird durch andere internationale Forschergruppen weitergeführt.

Durch die langjährige Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Thomas Auhuber, Frau Silke Esche und Frau Grit Wüstner konnten wir neue Wege auf dem Gebiet der Gesundheitsökonomie und deren Analysen in der Paraplegiologie einschlagen, die aus gesundheitspolitischer Sicht zunehmend wahrgenommen werden.

Mit tiefer Dankbarkeit empfinde ich die Unterstützung meiner Familie, insbesondere meiner Frau Ricarda und meinen Kindern Floriane und Vinzent, ohne die alle Studien und Arbeiten dieser Habilitation nicht auf diesem Niveau möglich gewesen wären.

## **Erklärung § 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité**

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

---

Datum

Unterschrift