

Vorhersage der Funktionserholung nach Schlaganfall basierend auf multimodaler zerebraler MRT-Bildgebung

Erfahrungsbericht – Förderung Auslandsaufenthalt Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA Januar – Juni 2020

Anna Bonkhoff

Projekthintergrund

Schlaganfälle sind der führende Grund für chronische Einschränkungen der Körperfunktionen im Erwachsenenalter und verursachen die höchste Anzahl an verlorenen gesunden Lebensjahren. Um die kurz- und langfristige medizinische Behandlung nach Schlaganfall zu optimieren, ist ein genaues Verständnis der zerebralen Veränderungen, ihre Zusammenhänge mit der akuten Symptomatik sowie der langfristigen Erholung unerlässlich.

Strukturelle und funktionelle MRT-Aufnahmen haben in dieser Hinsicht bereits wertvolle Einsichten ermöglicht. Insbesondere *resting-state* fMRT-Aufnahmen sind häufig zur Anwendung gekommen. Sie bieten den Vorteil, dass ein Patient lediglich ruhig im Scanner liegen, aber keine Aufgaben ausführen muss. Dadurch können auch Patienten mit schweren motorischen Defiziten untersucht werden. Basierend auf *resting-state* Aufnahmen lassen sich letztlich die Interaktionen von Gehirnregionen – und ihre Beeinflussung durch Krankheit – extrahieren. Als prominentes Ergebnis gilt beispielsweise die Reduktion der Konnektivität zwischen bilateralen, homologen Motorarealen in Verbindung mit einem akuten Motordefizit.

Während in *resting-state* Analysen klassischer Weise die Konnektivität von Gehirnregionen über die gesamte Scan-Dauer (d.h., mehrere Minuten) ermittelt wird, erlaubt ein innovativer Analyse-Ansatz die Erhöhung der zeitlichen Auflösung: Im Rahmen von dynamischen Konnektivitätsanalysen können Veränderungen der Konnektivität im Bereich von mehreren Sekunden ermittelt werden (*dynamic functional network connectivity*). Da sich in der dynamischen Analyse multiple Konnektivitätsmatrizen pro Probanden und Scan ergeben, werden die einzelnen

Konnektivitätsmatrizen aller Probanden häufig zu etwa zwei bis zehn über die Zeit wiederkehrenden *Konnektivitätszuständen* zusammengefasst.

Eine initiale dynamische Konnektivitätsanalyse basierend auf den Daten von 31 ischämischen Schlaganfallpatienten führten wir an der Uniklinik Köln durch (AG Neuromodulation & Neurorehabilitation, PI: Prof. Christian Grefkes). Hier konnten wir beobachten, dass schwer betroffene Schlaganfallpatienten eine signifikante Präferenz für einen dynamischen Konnektivitätszustand mit stark ausgeprägten positiven und negativen Konnektivitäten aufwiesen.¹ Im Unterschied zu schwer betroffenen Patienten zeichneten sich moderat betroffene Patienten durch eine signifikant längere Aufenthaltsdauer in einem Zustand mit gering ausgeprägten intra- und inter-netzwerk Konnektivitäten aus. Diese erste dynamische Konnektivitätsanalyse nach Schlaganfall war auf Veränderungen in motorischen Funktionssystemen im Zusammenhang mit akuten motorischen Symptomen fokussiert. Das Stipendium der DGKN ermöglichte mir die Durchführung von zwei weiterführenden dynamischen Konnektivitäts-Projekten, nun am J. Philip Kistler Stroke Research Center, Massachusetts General Hospital (MGH), Harvard Medical School, Boston, USA (Resilient brain lab, PI: Prof. Natalia S. Rost).

Projekt 1

Das erste Projekt beruhte auf resting-state Daten von 41 akuten Schlaganfallpatienten, die im Rahmen der MGH-basierten SALVO Studie 2-5 Tage nach akutem Schlaganfall rekrutiert wurden.² Das Projekt erfolgte gemäß der Ausgangsfrage: Unterscheiden sich die dynamischen Ganzhirn-Konnektivitätszustände und Wechsellmuster von Schlaganfallpatienten mit unterschiedlichen globalen Betroffenheitsgraden? Die Schlaganfallschwere wurde hier mittels der National Institutes of Health Stroke Scale gemessen. Des Weiteren bezogen wir Assoziationen der akuten dynamischen Konnektivität zur Erholung in den ersten drei Monaten ein und evaluierten mögliche zusätzliche Effekte durch chronische zerebrale Veränderungen, wie etwa *white matter hyperintensities* (WMH).

Unter Anwendung der dynamischen Konnektivitätsanalyse konnten wir eine durch schwere Schlaganfälle signifikant gesteigerte isolierte Informationsverarbeitung in zerebralen

Funktionssystemen feststellen. Da diese Veränderungen nicht mit der Funktionserholung nach Schlaganfall zusammenhingen, waren sie in erster Linie als pathologische, akute zerebrale Veränderung zu interpretieren.

Individuelle Aufenthaltsdauern in drei ermittelten Konnektivitätszuständen wiesen darüber hinaus ein prädiktives Potential in Bayesianischen Regressionsmodellen auf: Die Schlaganfallschwere zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung ließ sich unter Hinzunahme dieser Aufenthaltsdauern besser vorhersagen, als allein basierend auf der initialen Schlaganfallschwere bei Aufnahme. Weiterhin zeigte sich in dieser Analyse, dass ein höheres WMH Volumen eine höhere Schlaganfallschwere vorhersagte. Letztlich ergaben sich signifikante Assoziationen zwischen der dynamischen Konnektivität von Gehirnregionen im Default Mode Network und der Erholung in den ersten Monaten nach Schlaganfall.

Projekt 2

Das Ziel des zweiten Projektes war das Potential unterschiedlicher Bildgebungsmodalitäten und -auswertungsarten zur Vorhersage von akuter motorischer Beeinträchtigung und Erholung nach Schlaganfall systematisch zu testen.³ In dieser Studie wurden die Daten von 54 Patienten, die aufgrund eines akuten Schlaganfalls in der Uniklinik Köln behandelt wurden, ausgewertet. Als Outcome Score nutzen wir den Motricity Index der oberen Extremität. Dieser Score wurde sowohl im akuten (~2.5 Tage nach Schlaganfall, n=54), als auch im chronischen Stadium (~30 Wochen, n=30) erhoben. Die Leitfrage war: Lässt sich mit Hilfe unterschiedlicher Bildgebungsmodalitäten, das heißt struktureller und funktioneller MRT-Aufnahmen, letztere in statischer und dynamischer Hinsicht ausgewertet, ein akutes motorisches Armdefizit, sowie die Erholung der motorischen Funktion in den ersten sechs Monaten nach Schlaganfall vorhersagen?

Die Diskrimination zwischen Patienten mit oder ohne ein akutes motorisches Armdefizit konnte am signifikant erfolgreichsten basierend auf Ergebnissen der *dynamischen Konnektivitätsanalyse* vorhergesagt werden (out-of-sample area under the curve und 95%-Konfidenzintervall: AUC =0.67(0.66-0.68)). *Strukturellen Läsionsinformationen*, sowie *die statische Konnektivitätsrepräsentation* führten zu einer maximalen Performance von AUC=0.61 (0.59-0.63) und AUC=0.62 (0.60-0.64). Hinsichtlich der Funktionserholung nach Schlaganfall wurde das

signifikant beste Ergebnis ebenfalls von dem Model erreicht, das die *dynamischen Konnektivitätsrepräsentation* in Kombination mit dem akuten Motordefizit-Score berücksichtigte (AUC=0.89 (0.88-0.90)). Patienten mit einer ausgeprägten Erholung hielten sich kürzer in einem Konnektivitätszustand mit ausgeprägter Integration zwischen den Funktionssystemen auf.

Alles in allem legen unsere Ergebnisse nahe, dass dynamische Konnektivitätsinformationen ein höheres prädiktives Potential hinsichtlich des akuten Defizits, sowie der Erholung nach Schlaganfall besitzen, als Informationen abgeleitet aus anderen MRT-Modalitäten/Analysen. Resting-state Daten, die die Berechnung dynamischer Konnektivität erlauben, können ohne großen Zusatzaufwand in klinischer Routine erhoben werden - so wie es in dieser dargestellten Studie erfolgt ist. Insbesondere wenn sich unsere Ergebnisse in weiteren, größeren klinischen Studien replizieren lassen, könnten resting-state Daten vermehrt routinemäßig erhoben und dynamische Konnektivitätsparameter berechnet werden. Diese Informationen könnten dann zur verbesserten Vorhersage des Outcomes verhelfen.

In Zusammenschau beider Studien konnten wir so einerseits tiefgreifende Einsichten in die akuten zerebralen Veränderungen nach Schlaganfall gewinnen und insbesondere vorherige Ergebnisse, die auf das motorische Funktionssystem beschränkt waren, auf alle Funktionssysteme erweitern. Darüber hinaus konnten wir Zusammenhänge zwischen unterschiedlichen Aspekten der dynamischen Konnektivität zur Funktionserholung in den ersten Monaten nach Schlaganfall herstellen und diese Erholung auf individueller Patientenbasis vorhersagen. Eine solche erfolgreiche Vorhersagemöglichkeit der Funktionserholung könnte zum Beispiel die Planung der Rehabilitationsphase nach Schlaganfall für Patienten, ihre Angehörigen, sowie auch medizinisches Personal erleichtern, die Auswahl von Therapiemaßnahmen beeinflussen und dadurch insgesamt einen klinisch relevanten Beitrag leisten.

Während die Projekte an sich nach Plan verliefen, so war meine Stipendienzeit von Januar bis Juni 2020 von Coronavirus-bedingten Veränderungen beeinflusst: Ein Großteil der Datenauswertung, -interpretation und Zusammenfassung in Manuskriptform erfolgte im home office und virtuellen Austausch. Dennoch waren dies sehr entscheidende Monate für meine wissenschaftliche Weiterentwicklung: Ich konnte meine methodischen Kenntnisse substantiell ausbauen, zahlreiche

Boston-lokale, sowie internationale Kollaborationen festigen und neu initiieren, in regelmäßigen Seminaren des Departments of Neurology über neueste, wissenschaftliche Erkenntnisse im Stroke Gebiet lernen, mit Experten diskutieren, in die Durchführung klinischer Studien eingebunden sein und unsere Forschungsergebnisse auf internationalen Konferenzen vorstellen. Mein ganz besonderer Dank gilt dabei meinen Arbeitsgruppenleitern, Natalia Rost auf der amerikanischen und Christian Grefkes auf der deutschen Seite, sowie den jeweiligen Teams ohne deren konstante Unterstützung, konstruktive Diskussionen und generellen Enthusiasmus diese Arbeiten nicht möglich gewesen wären. Zu guter Letzt möchte ich mich herzlich bei den Verantwortlichen der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung für die wertvolle Forschungsförderung danken.

Referenzen

1. Bonkhoff, A. K. *et al.* Acute ischaemic stroke alters the brain's preference for distinct dynamic connectivity states. *Brain* (2020).
2. Bonkhoff, A. K. *et al.* Abnormal dynamic functional connectivity is linked to recovery after acute ischemic stroke. *Human Brain Mapping* (2021).
3. Bonkhoff A.K. *et al.* Dynamic connectivity predicts acute motor impairment and recovery post-stroke. *medRxiv* (2020).