

Contributions of Orthopaedic University Hospital Heidelberg to the EU RISE Project: Medizinische Fakultät Heidelberg Ethikkommission Zusammenfassung - DKE Deutsche Kommission – Elektrotechnik Elektronik Informationstechnik in DIM und VDE

Rüdiger Rupp, Rainer Abel, Hans Jürgen Gerner

Stiftung Orthopädische Universitätsklinik Heidelberg, Forschung Abteilung II, Labor für Translational Research in SCI, Heidelberg, Germany

Abstract

The persons that were involved officially in the RISE project at Orthopaedic University Hospital in Heidelberg were Prof. Hans Jürgen Gerner, Dr. Rainer Abel and Dipl.-Ing. Rüdiger Rupp. Beyond evaluation and follow-up of SCI persons, the group managed to obtain the first positive ethical committee approval of the RISE Project, that all the other Germany Groups extended by local decisions.

Key Words: RISE, FES, Denervate Muscle, Ethical Committee Approval, Germany

Basic Applied Myology 18 (2&3): 55-74, 2008.

The following text is the English translation of the subsequent Original Document of the Ethical Committee of the Medizinischen Fakultät Heidelberg that grants *its unrestricted permission for the Pilot*

study “Use of electrical stimulation to restore standing in paraplegics with long-term denervated muscles (DDM)”.

www.med.uni-heidelberg.de/ethikkommission

Datum: 01.07.2003

Proposal No. 289/2002 –

Title: Pilot study “Use of electrical stimulation to restore standing in paraplegics with long-term denervated muscles (DDM)”

Dear Prof. Dr. Gerner,
Dear Dr. Abel,

With the revisions and additions made in the most recent working plan all recommendations described in the vote of the ethical committee dated on 6th of April 2003 were incorporated. *Therefore, the ethical committee gives its unrestricted permission for this study.*

The committee has to be notified about changes in the structure and the course of the study together with the risk-benefit relation as soon as possible. The proposal number together with the changes should be clearly

marked in the documents, otherwise a quick and efficient approval process is not possible.

The ethical committee of the medical faculty of the University of Heidelberg works on the basis of the national legal requirements and the ICH-GCP guidelines. Its decisions are based on the current Medical Association's professional code of conduct and the declaration of the World Medical Association of Helsinki in its revised version of 1996.

The ethical committee points out that the legal and ethical responsibility for execution of the study has to be taken by the involved physicians independently from the result of the consultation of the committee.

With best regards,

Prof. Dr. Thoma Strwitzki
Representative of the ethical committee
Medizinischen Fakultät Heidelberg

TM Focus on Clinical Challenges of FES of Denervated Muscle

Basic Applied Myology 18 (2&3): 55-74, 2008



RUPRECHT-KARLS-UNIVERSITÄT
MEDIZINISCHE FAKULTÄT HEIDELBERG
ETHIKKOMMISSION

- Ethikkommission I der Universität -
Der Vorsitzende

Bergheimer Str. 58 · D-69115 Heidelberg · Tel: +49 (0) 6221 56-8741 · Fax: +49 (0) 6221 56-4237

email: ethikkommission-I@med.uni-heidelberg.de
www.med.uni-heidelberg.de/ethikkommission

Herrn Prof. Dr. H. J. Gerner
Herrn Dr. R. Abel
Orthopädische Klinik der Universität
Abt. Orthopädie II
Schlierbacher Landstr. 200a

69118 Heidelberg

Datum: 01.07.2003
str/fu

Votum

Antrags-Nr.: 289/2002 (Bitte stets angeben!)

Titel: Pilotprojekt "Use of electrical stimulation to restore standing in paraplegics with long-term denervated muscles (DDM)"

Geprüfte Unterlagen: Prüfplan vom 25.06.2003
Ihre Email vom 27.06.2003

Sehr geehrter Herr Professor Gerner
Sehr geehrter Herr Dr. Abel,

mit den Änderungen bzw. Ergänzungen im Prüfplan wurden die im Votum vom 06.04.2003 genannten Empfehlungen der Ethikkommission berücksichtigt. Damit liegt die **Zustimmung** der Kommission zu der Studie vor.

Änderungen in Organisation und Ablauf der Studie sind der Kommission, zusammen mit einer Bewertung der Nutzen-Risiko-Relation, umgehend mitzuteilen. Sowohl die **Antragsnummer** als auch die **geänderten Passagen** sollten in den betreffenden Unterlagen **deutlich gekennzeichnet sein**, da anderenfalls keine zügige Bearbeitung möglich ist.

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Heidelberg arbeitet gemäß den nationalen gesetzlichen Bestimmungen und den ICH-GCP-Richtlinien. Ihren Beratungen liegt gemäß der gültigen Berufsordnung die maßgebende Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki in der revidierten Fassung von 1996 zugrunde.

Unabhängig vom Beratungsergebnis macht die Ethikkommission Sie darauf aufmerksam, dass die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung der Studie bei allen teilnehmenden Ärzten liegt.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. Thomas Strowitzki
Vorsitzender der Ethikkommission der
Medizinischen Fakultät Heidelberg

1 Deckblatt

Titel des Projektes:

„Use of electrical stimulation to restore standing in paraplegics with long-term denervated muscles (DDM)“

Leiter des Projektes an der Stiftung Orthopädische Universitätsklinik Heidelberg:

Prof. Dr. med. habil. Hans Jürgen Gerner

Verantwortliche Studienärzte:

Prof. Dr. med. habil. Hans Jürgen Gerner

Dipl.-Ing. Rüdiger Rupp

Dr. med. Rainer Abel

Stiftung Orthopädische Universitätsklinik

Abteilung Orthopädie II

Schlierbacher Landstr. 200a

69118 Heidelberg

Tel.: 06221/96-6322

Fax: 06221/96-6345

Weitere (an dem Projekt) beteiligte Zentren:

Ludwig Boltzmann Institut für Elektrostimulation und Physikalische Rehabilitation

Institut für Physikalische Medizin, Wilhelminenspital

Wien, Österreich

Berufsgenossenschaftliches Unfallkrankenhaus

Querschnittszentrum

Hamburg

Berufsgenossenschaftliches Unfallkrankenhaus

Abteilung für Rückenmarksverletzte

Tübingen

Berufsgenossenschaftliches Unfallkrankenhaus

Abteilung für Rückenmarksverletzte

Murnau

Sponsor:

Gefördert durch die Europäische Union, Projekt Nr. QL6-CT-2001-02191 mit Bewilligung vom 1.11.2001

Untersuchungsplan Version 1.2 vom 25.06.2003

2 Zusammenfassung

In Einzelfallstudien konnte in jüngster Vergangenheit gezeigt werden, dass bei Patienten mit dener-vierter, degenerierter Muskulatur (DDM) durch den Einsatz der Funktionellen Elektrostimulation (FES) eine verbesserte Durchblutung und trophische Situation, eine höhere Knochendichte, sowie ein Muskelerhalt bzw. -zuwachs möglich ist. Diese Therapieerfolge sind beim aktuellen Stand der Technik ausschließlich mit dem Verfahren der Elektrostimulation zu erzielen. Trotz dieser doku-mentierten Einzelerfolge sind allerdings die prinzipiellen Wirkungsmechanismen der FES bei der Stimulation von DDM nur sehr unvollständig bekannt.

Ziel dieses europaweiten, multizentrischen und interdisziplinären Projektes ist die Erarbeitung der wissenschaftlichen Grundlagen für die Anwendung der Elektrostimulation von DDM beim Men-schen.

In die klinische Studie einbezogen werden Patienten (Alter 18-60 Jahre), deren Oberschenkelmus-kulatur seit mind. 6 Monaten bis max. 9 Jahre nicht innerviert ist, die keine Sensibilität im Bereich der Oberschenkel (Stimulationsort) besitzen und bei denen eine neurologisch diagnostizierte schla-fe Lähmung ohne Spastizität und Fehlen segmentaler Reflexaktivität vorliegt.

Basierend auf den Ergebnissen von Tierexperimenten an Hasen und Schweinen wird im klinischen Teilprojekt eine neue Rehabilitationsmethode für Patienten mit schlaffer Paraplegie im klinischen Umfeld erprobt, mit der ein Muskelzuwachs bzw. ein Erhalt der Muskelmasse sowie der Muskel-funktion (tetanische Kontraktion, Kraftentwicklung) mittels FES erreicht werden soll.

TM Focus on Clinical Challenges of FES of Denervated Muscle

Basic Applied Myology 18 (2&3): 55-74, 2008

Durch die Anwendung der direkten Muskelstimulation und der damit verbundenen Mobilitätssteigerung wird eine beträchtlichen Verringerung von Sekundärschäden bei Patienten mit Conus-Cauda Läsionen, wie Dekubitalulcera, angestrebt. Die Vermeidung dieser Sekundärschäden führt neben dem beträchtlichen individuellen Gewinn an Lebensqualität für die betroffenen Patienten letztendlich zu einer Verminderung der Anzahl der Krankenhausaufenthalte und damit zu einer deutlichen Kosteneinsparung. Nach den ersten klinischen Anwendungen des optimierten Rehabilitationsschemas wird die entsprechende technische Ausrüstung zur ambulanten Durchführung entwickelt und ein Antrag auf Anpassung der aktuell gültigen EU-Normen erarbeitet werden.

3 Inhaltsverzeichnis

4 EINLEITUNG 4

4.1 WISSENSCHAFTLICHE GRUNDLAGEN 4

5 ZIELE DER STUDIE/ZIELKRITERIEN 4

6 ZU PRÜFENDES VERFAHREN (NUR SOWEIT EINSCHLÄGIG) 5

6.1 ALLGEMEINE BESCHREIBUNG 5

6.2 WIRKUNGEN (THERAPEUTISCH, DIAGNOSTISCH) 5

6.3 UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN, SONSTIGE RISIKEN, BELASTUNGEN FÜR DEN STUDIENTEILNEHMER 5

7 STUDIENDESIGN(-TYP) 6

8 RANDOMISIERUNGSVERFAHREN/GGF. -PLAN 6

9 EINSCHLUßKRITERIEN 6

10 AUSSCHLUßKRITERIEN 6

11 STUDIENABLAUF 6

12 BEGLEITTHERAPIE 8

13 SICHERHEITSLABOR 8 • • • • •

14 DEFINITION UNERWÜNSCHTER EREIGNISSE 8

14.1 DEFINITION EINES UNERWÜNSCHTEN EREIGNISSES (UE/AE) 8

14.2 DEFINITION EINES SCHWERWIEGENDEN UNERWÜNSCHTEN EREIGNISSES (SUE/SAE) 8

14.3 DOKUMENTATION UND MELDUNG 8

14.3.1 Dokumentation eines unerwünschten Ereignisses: 8

14.3.2 Meldung und Dokumentation eines Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignisses 9

14.4 UNTERBRECHUNG DER BEHANDLUNG ODER DROP-OUT WEGEN EINES NICHT SCHWERWIEGENDEN UNERWÜNSCHTEN EREIGNISSES 10

14.5 PROCEDERE WÄHREND UND NACH DER STUDIE 10

14.5.1 Allgemein 10

14.5.2 Überwachung von Sicherheitslaborparametern 10

15 ABRUCHKRITERIEN 10

16 STATISTISCHES DESIGN 10

17 ETHISCHE UND RECHTLICHE ASPEKTE 11

17.1 ETHISCHE GRUNDLAGEN 11

17.1.1 Patienten-/Probandeninformation/Einverständniserklärung 11

17.2 RECHTLICHE GRUNDLAGEN: EINHALTUNG DER VORSCHRIFTEN DES AMG/MPG, DSGVO 11

17.2.1 Meldung der Prüfung 11

17.2.2 Vorlage beim BfArM 11

17.2.3 Votum der Ethikkommission 11

17.2.4 Patienten-Versicherung 12

18 UNTERSCHRIFTENSEITE 13

19 APPENDICES 13

4 Einleitung

4.1 Wissenschaftliche Grundlagen

In Einzelfallstudien konnte in jüngster Vergangenheit gezeigt werden, dass bei Patienten mit dener-vierter Muskulatur durch den Einsatz der Funktionellen Elektrostimulation (FES) eine verbesserte Durchblutung und trophische Situation, eine höhere Knochendichte, sowie ein Muskelzuwachs bzw. Muskelerhalt erzielt werden kann [1]. Durch ein intensives Training über einen Zeitraum von 1-2 Jahren sind einige der gelähmten Patienten sogar in der Lage, mit Hilfe der Stimulation aufzu-
stehen [2]. Trotz dieser Einzelerfolge sind die prinzipiellen Wirkungsmechanismen, die den therapeutischen Auswirkungen zugrunde liegen, nur sehr unvollständig bekannt [Übersicht in 3]. Dies resultiert in einer Reihe von ungeklärten klinischen Fragen, die im Rahmen dieses Grundlagenprojektes geklärt werden sollen.

Literatur:

- [1] Kern H, Hofer C, Strohhofer M, Mayr W, Richter W, Stohr H, Standing up with denervated muscles in humans using functional electrical stimulation, *Artificial Organs*, 23(5):447-52, 1999
- [2] Woodcock AH, Taylor PN, Ewins DJ, Long pulse biphasic electrical stimulation of denervated muscle. *Artificial Organs*, 23(5):457-9, 1999
- [3] Kern H, Hofer C, Mödlin M, Forstner C, Mayr W, Richter W: Functional electrical stimulation (FES) of long-term denervated muscles in humans: Clinical observations and laboratory find-ings, *Basic and Applied Myology*, Volume 12(6), 2002

5 Ziele der Studie/Zielkriterien

Das Ziel des klinischen Teilprojektes besteht in der Untersuchung der Wirkungen eines im Tierversuch ermittelten Therapieprotokolls der Elektrostimulation schlaff gelähmter (langzeit-denervierter, degenerierter) Muskulatur am Menschen. Im Rahmen der Studie soll an einem größeren Patienten-kollektiv geprüft werden, ob eine Verbesserung der trophischen Situation und der Muskelmasse mittels Elektrostimulation erreicht werden kann.

Als Hauptzielgröße soll die Veränderungen der Muskelquerschnittsfläche (CT) des stimulierten, langzeitdenervierten Muskels herangezogen werden.

Als Nebenzielkriterien werden die Veränderungen der Hautdicke als Indikator für die Verbesserung der trophischen Situation und der Faserdurchmesser als Indikator für morphologische Veränderungen ausgewertet.

Im Rahmen des Projektes werden Sicherheitsrichtlinien für den klinischen Gebrauch der FES erar-beitet und die dafür benötigte technische Ausrüstung in einer seriennahen Ausführung entwickelt.

Das Projekt gliedert sich in folgende Bereiche:

- A) Technische Entwicklung
 - Stimulatoren für den Heimgebrauch, Elektroden
 - Technologietransfer durch Kooperation von Industrie und medizinischen Zentren
- B) Tierexperimente
 - Überprüfung am Tiermodell
 - Optimierung von Impulsparametern für sichere und effektive Stimulation
 - Evaluierung von Trainingsplänen zur Wiederherstellung der Muskelkraft und Ausdauer
 - Evaluierung der Trainingspläne zur Aufrechterhaltung des erreichten Niveaus
 - Testung der Stimulationsgeräte
- C) Klinische Anwendung
 - Anwendung einer neuen medizinischen Rehabilitationsmethode zur Maximierung des klini-schen Nutzens für Patienten mit DDM
 - Verwendung eines optimierten Stimulationsplanes zur Wiederherstellung von Muskelkraft und Ausdauer

D) Antrag auf Anpassung der gültigen EU-Normen

Die bestehenden EU-Normen für die spezielle Elektrotherapie von Patienten mit denervierter, de-generierter Muskulatur werden angesichts des neu erworbenen Wissens um diese Patientengruppe evaluiert und möglicherweise geändert werden müssen.

6 Zu prüfendes Verfahren (nur soweit einschlägig)

6.1 Allgemeine Beschreibung

Bei dem zu prüfenden Verfahren handelt es sich um eine Elektromuskelstimulation mit speziellen Parametern. Grundsätzlich werden großflächige, handelsübliche Feuchtelektroden über den M. quadriceps angebracht und die denervierte Muskulatur während des 2-jährigen Projektzeitraumes mit biphasischen Rechteckimpulsen nach dem im Studienablauf beschriebenen Schema stimuliert.

6.2 Wirkungen (therapeutisch, diagnostisch)

Um den erwarteten Nutzen dieser Studie für den jeweiligen Patienten darzustellen, ist eine Erläuterung anhand eines Fallbeispiels sinnvoll:

Patient mit traumatischer Conus Cauda-Läsion und damit verbundener Denervierung der Glutealregion, sowie beider unterer Extremitäten.

Nach dem Unfall wurde eine Stabilisationsoperation der Wirbelsäule zwischen Th 11- L1 durchgeführt. Eine Woche später Transferierung des Patienten in ein Rehabilitationszentrum für Querschnittspatienten. Nach Wundheilung erfolgte ein Blasen- und Darmtraining, Rollstuhltraining, sowie eine genaue Aufklärung über die Maßnahmen zur Vermeidung von Druckstellen bzw. Dekubiti.

Nach 4-6 Monaten wurde der Patient nach Hause entlassen, wo er auf sich selbst gestellt den Alltag meisterte, jedoch keine weitere professionelle Reintegration stattfand. Was das Training der Muskulatur im Bereich des Oberkörpers betraf, wurde er im Rehabilitationszentrum instruiert, nicht aber in Bezug auf die denervierte Gluteal- bzw. Beinmuskulatur. Nach zwei Monaten entwickelte er ein Dekubitalulcus und musste sich einer plastischen Deckung mit Transfer eines Muskel-Hautlappens und teilweiser Abtragung des Tuber ischiadicum unterziehen. Postoperativ durfte der Patient 4-6 Monate ausschließlich am Bauch liegen.

Danach erfuhr er von der Möglichkeit der Elektrostimulation und informierte sich in einer Spezialklinik. Er war bestrebt das Wiederauftreten von Druckulcera zu vermeiden und ein verbessertes kosmetisches Erscheinungsbild seiner Beine zu erzielen. Er wurde daraufhin in das Stimulationsprogramm aufgenommen.

Nun, drei Jahre später, stimuliert er täglich ca. 30 Minuten, steht mit Hilfe von Elektrostimulation 20 mal pro Tag auf und ist mit dem kosmetischen Erscheinungsbild seiner Beine zufrieden. Er fühlt sich körperlich leistungsfähiger, kommt beim bergauf Fahren mit dem Rollstuhl nicht mehr so leicht außer Atem, und obwohl er während eines Transfers aus dem Rollstuhl fiel, kam es zu keinerlei Knochenbrüchen. Die Haut des Patienten ist intakt und es entwickelten sich seither keine weiteren Druckstellen.

Er erachtet diese Entwicklung als eine enorme Verbesserung seiner Lebensqualität und fühlt sich in seinem sozialen Umfeld erheblich besser integriert.

6.3 Unerwünschte Wirkungen, sonstige Risiken, Belastungen für den Studienteilnehmer

Unerwünschte Effekte der im Rahmen der Studie eingesetzten Diagnostikmethoden:

Computertomographie: Strahlenbelastung (Kontrastmittel wird nicht verwendet)

Knochendichtemessung (Dual-X-Ray-Absorptiometrie): Strahlenbelastung

Muskel-/Hautbiopsie: Infektion, Hämatom, Wundheilungsstörung

Nadel-EMG: Infektion, Hämatom

Unerwünschte Therapieeffekte:

Kleine Verbrennungen können durch unsachgemäße Anwendung von Stimulationsgerät oder Elektroden auftreten. Das entsprechende Handling beziehungsweise die jeweilige Problemlösung sind in der Patienteninformation genauestens erklärt.

7 Studiendesign(-typ)

Bei der vorgestellten Pilotstudie handelt es sich um eine offene, multizentrische Kohortenstudie (Case Series).

8 Randomisierungsverfahren/ggf. -plan

Es erfolgt aufgrund des Grundlagencharakters der Studie keine randomisierte Zuordnung der Patienten in Gruppen.

9 Einschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen werden prinzipiell Patienten mit einer schlaffen Querschnittslähmung:

- fehlende Innervation der Oberschenkelmuskulatur seit mind. 6 Monaten bis max. 20 Jahre
- fehlende Sensibilität im Bereich der Oberschenkel (Stimulationsort)
- neurologisch diagnostizierte schlaffe Lähmung ohne Spastizität, Fehlen segmentaler Reflexaktivität
- Alter zwischen 18 und 60 Jahren

TM Focus on Clinical Challenges of FES of Denervated Muscle

Basic Applied Myology 18 (2&3): 55-74, 2008

10 Ausschlusskriterien

Von der Studie ausgeschlossen werden Patienten mit folgenden Einschränkungen:

- maligne Erkrankungen
- Herzinsuffizienz NYHA III-IV
- floride Infektionen oder Krankheiten (z.B. HIV, Hepatitis)
- Implantate im Bereich der Hüften oder Beine
- aktive Implantate wie Brindley-Stimulator, Herzschrittmacher, implantierter Defibrillator oder div. Pumpen (z.B. Baclofenpumpen, Schmerzpumpen) – speziell abzuklären
- Dekubitus größeren Ausmaßes im Oberschenkel- bzw. Glutealbereich
- Schwangerschaft

11 Studienablauf

Während der zweijährigen Projektdauer sollen maximal 15 Patienten an der Stiftung Orthopädi-schen Universitätsklinik in die Studie aufgenommen werden.

Therapiedurchführung:

Tägliche Anwendung der Elektrostimulation des denervierten, degenerierten M. quadriceps über einen Zeitraum von 2 Jahren nach folgendem Schema:

Eintritt in die Studie: Impulsdauer/Impulspause: 120/500 ms (Einzelzuckungen)

Schwelldauer/Schwellpause: 5/3 sec

3 Serien zu 3 min

Zwischen den Serien 2 min Pause

5 Tage Stimulation, 2 Tage Pause

Nach 2-6 Monaten: Impulsdauer/Impulspause: 70-100/400 ms (Einzelzuckungen)

Schwelldauer/Schwellpause: 5/2 sec

3 Serien zu 3 min

Zwischen den Serien 2 min Pause

6 Tage Stimulation, 1 Tag Pause

Nach 4-12 Monaten: Wenn bei Kontrolluntersuchungen tetanische Kontraktionen ausgelöst werden können, dann

Impulsdauer/Impulspause: 50/10 ms (15 Hz, tetanische Kontraktion)

Schwelldauer/Schwellpause: 2/3 sec

5 Serien zu 3 min

Zwischen den Serien 2 min Pause

tägliche Stimulation

Bis Studienende: Kraftdauertraining

Impulsdauer/Impulspause: 36/10 ms (tetanische Kontraktion)

Schwelldauer/Schwellpause: 2/2 sec

6 Serien zu 3 min

Zwischen den Serien 2 min Pause

1 - 2x täglich

Zur Quantifizierung der Therapieeffekte sind folgende Untersuchungen notwendig:

Studienbedingte nichtinvasive Untersuchungen:

Art der Untersuchung	Anzahl/Dosis	Zeitraum	Insgesamt
Neurologische Untersuchung	9 x	2 Jahre	9
Mechanische Evaluierung: - Accelerometrie - Tonometrie - Kraftmessung	21 x	2 Jahre	21
BMCA (Brain Motor Control Assessment mit Oberflächen-EMG)	2 x	2 Jahre	2

TM Focus on Clinical Challenges of FES of Denervated Muscle

Basic Applied Myology 18 (2&3): 55-74, 2008

LSEP/SSEP (Lumbosacral evozierte Potentiale, somatosensibel evozierte Potentiale)	2 x	2 Jahre	2
SSR (Sympathetic Skin Response)	2 x	2 Jahre	2
MRT	1x	Studieneintritt	1

Studienbedingte invasive und strahlenbelastende Untersuchungen:

Art der Untersuchung	Anzahl/Dosis	Zeitraum	Insgesamt
CT	10 x	2 1/2 Jahre	10
Muskel- u. Hautbiopsie	2 x	Studienein- und austritt	2
Nadel-EMG	2 x	2 1/2 Jahre	2
Blutabnahme (CPK, Lactat, Myoglobin)	10 x 10ml	2 1/2 Jahre	10
Röntgen Läsionshöhe	1 x	Studieneintritt	1

Die Durchführung des BMCA, die Ableitung der LSEP, SSEPs und des SSR, die Biopsie von Haut und Muskelgewebe und die Ableitung des Nadel-EMGs erfolgt für die Studienpatienten aller Zentren zentral am Ludwig Boltzmann Institut in Wien durch entsprechende Spezialisten.

Eine Genehmigung der studienbedingt durchgeführten radiologischen Untersuchungen wird vor Beginn der Studie vom Strahlenschutzbeauftragten K. Ludwig der Stiftung Orthopädische Universitätsklinik Heidelberg eingeholt.

12 Begleittherapie

Da langzeit-denervierte Muskulatur mit keinem anderen Therapieverfahren außer der Elektrostimulation trainiert bzw. erhalten werden kann, sind Begleittherapien ohne Einschränkungen zulässig.

13 Sicherheitslabor

Bei Eintritt in die Studie und nach Abschluss wird ein Sicherheitslabor durchgeführt.

14 Definition unerwünschter Ereignisse

(UE, adverse events, AE) incl. schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE; serious adverse events, SAE)

14.1 Definition eines Unerwünschten Ereignisses (UE/AE)

Ein UE ist jedes ungünstige und unerwartete Ereignis (einschließlich z.B. abnormaler Laborwerte), jedes Symptom oder jede Erkrankung, die in zeitlichem Zusammenhang mit dem Gebrauch eines Arzneimittels/Medizinproduktes auftritt, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit dem Arzneimittel/Medizinprodukt angenommen wird oder nicht. Vor allem sollte jede Veränderung von Laborwerten oder vitalen Funktionen, die bei dem betreffenden Probanden/Patienten zum Absetzen der Studienmedikation/-anwendung bzw. zum Abbruch der klinischen Prüfung führt, als UE angesehen werden.

14.2 Definition eines Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignisses (SUE/SAE)

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jedes unerwünschte Ereignis, das dosisunabhängig:

- zum Tode führt.
- lebensbedrohend ist (die Lebensgefahr muß tatsächlich bestanden haben; es reicht nicht, daß das Ereignis, wäre es schwerer

TM Focus on Clinical Challenges of FES of Denervated Muscle

Basic Applied Myology 18 (2&3): 55-74, 2008

gewesen, zum Tode hätte führen können).

- einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder einen bestehenden verlängert.
- zu einer dauerhaften oder entscheidenden Behinderung führt.
- eine kongenitale Anomalie oder ein Geburtsdefekt ist.
- ein anderes, nach medizinischer Einschätzung klinisch relevantes Ereignis.

14.3 Dokumentation und Meldung

14.3.1 Dokumentation eines unerwünschten Ereignisses:

Jedes unerwünschte Ereignis muss im Formular/Bericht für unerwünschte Ereignisse dokumentiert werden.

In jedem Fall muss der Prüfarzt im UE-Bericht eindeutig identifizierbar sein. Der Bericht muss vom Prüfarzt datiert und unterzeichnet sein. Er sollte außerdem eine Bewertung des Kausal-zusammenhangs zwischen Ereignis und Medizinprodukt enthalten.

Die Beschreibung des unerwünschten Ereignisses enthält den Zeitpunkt des Auftretens, die Dauer, Schwere, Intensität, Ausgang und die Beziehung zur Studienanwendung und die notwendige Be-handlung. Der Prüfarzt soll die Intensität jedes unerwünschten Ereignisses, basierend auf der fol-genden Einteilung, einschätzen:

Intensität:

Leicht: Das unerwünschte Ereignis ist vorübergehend und vom Probanden/Patienten leicht zu ertragen.

Mäßig: Das unerwünschte Ereignis bereitet dem Probanden/Patienten Unannehmlichkeiten und behindert ihn bei seinen üblichen Tätigkeiten.

Schwer: Das unerwünschte Ereignis bereitet dem Probanden/Patienten erhebliche Störungen seiner üblichen Aktivitäten.

Therapeutische Konsequenzen müssen dokumentiert werden, z.B. medikamentöse Behand-lung, Ausschluss aus der Studie o.ä.

Als ein „unerwartetes unerwünschtes Ereignis“ im Zusammenhang mit dem Prüfprodukt (MP) be-zeichnet man, dessen Natur oder der Schweregrad nicht mit den bekannten Daten über die Sicherheit und Verträglichkeit des Produkts übereinstimmen.

Kausalität: Für die Beurteilung des Zusammenhangs zwischen der Anwendung des Prüfproduktes (MP) und dem UE werden folgende Definitionen verwendet:

Sicher: Eine Reaktion, die einem nachvollziehbaren zeitlichen Ablauf nach der Anwendung des Prüfproduktes (MP) folgt, einem bekannten oder erwarteten Antwortmuster auf das ver-dächtige Prüfprodukt folgt und nach Absetzen oder Dosisreduktion verschwindet und bei erneuter Exposition wieder auftritt.

Wahrscheinlich: Eine Reaktion, die einem nachvollziehbaren zeitlichen Ablauf nach der An-wendung des Prüfproduktes (MP) folgt, einem bekannten oder erwarteten Antwortmuster auf das verdächtige Prüfprodukt (MP) folgt und nach Absetzen oder Dosisreduktion verschwindet und nicht durch die bekannten Merkmale des klinischen Zustandes des Probanden/Patienten er-klärt werden kann.

Möglich: Eine Reaktion, die einem nachvollziehbaren zeitlichen Ablauf nach der Anwendung des Prüfproduktes (MP) folgt, einem bekannten oder erwarteten Antwortmuster auf das ver-dächtige Prüfprodukt folgt, die aber leicht auch durch eine Reihe anderer Faktoren hervorgerufen worden sein könnte.

Ohne Zusammenhang: Eine Reaktion, bei der ausreichend Informationen vorliegen für die Annahme, dass kein Zusammenhang mit dem Prüfprodukt (MP) besteht.

Nicht beurteilbar: Eine Einschätzung des Zusammenhangs ist nicht möglich.

14.3.2 Meldung und Dokumentation eines Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignisses

Sobald während der Studie einschließlich der Einschlussphase ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis beobachtet wird, nimmt der Prüfarzt mit dem Studienmonitor sofort oder innerhalb der nächsten zwei Arbeitstage per Telefon oder Fax unter Verwendung

TM Focus on Clinical Challenges of FES of Denervated Muscle

Basic Applied Myology 18 (2&3): 55-74, 2008

des Berichts-Formulars Kontakt auf. Wenn der Kontakt per Telefon stattfindet, dann reicht der Prüfarzt die schriftliche Bestätigung an den Monitor mit dem gleichen Berichts-Formular nach.

In jedem Fall muß Prüfarzt im UE-Bericht eindeutig identifizierbar sein. Der Bericht muß vom Prüfarzt datiert und unterzeichnet sein. Er sollte außerdem eine Bewertung des Kausalzusammenhanges zwischen Ereignis und Medizinprodukt enthalten.

14.4 Unterbrechung der Behandlung oder Drop-Out wegen eines nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses

In jedem Falle einer Unterbrechung der Studienmedikation (oder der Studie) aus Gründen eines nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses benachrichtigt der Prüfarzt den Studienmonitor telefonisch, sofort oder innerhalb von fünf Arbeitstagen.

14.5 Prozedere während und nach der Studie

14.5.1 Allgemein

Der Prüfarzt verfolgt die Entwicklung von unerwünschten klinischen Ereignissen oder krankhaften Laborwerten bis zur Heilung oder Stabilisierung des Zustandes des Studienteilnehmers.

14.5.2 Überwachung von Sicherheitslaborparametern

Im Falle von krankhaften Laborwerten (Neutropenie, Thrombozytopenie, Transaminasen- oder Kreatininerhöhung), die während der Studie entdeckt wurden, folgt der Prüfarzt den Richtlinien für die Handhabung von krankhaften Laborwerten.

15 Abbruchkriterien

Der Patient kann die Therapie auf eigenen Wunsch jederzeit ohne Angabe von Gründen abbrechen.

Vereinzelt auftretende negative Begleiterscheinungen der Elektrotherapie wie kleine Verbrennungen oder Hautirritationen infolge Elektrodenmaterialunverträglichkeit können durch Anpassung der Stimulationsparameter und Wechsel zwischen Klebe- und Feuchtelektroden behoben werden und stellen kein Grund zum Abbruch dar.

Falls sich mittelfristig keine messbaren Effekte in den Hauptzielkriterien (Muskelmassenzuwachs, Verbesserung der trophischen Situation) nachweisen lassen, wird die gesamte Studie abgebrochen.

16 Statistisches Design

Als Hauptzielkriterium für die Studie wird die Cross sectional area der CT-Scans des M. Quadri-ceps prä- versus post verwendet. Damit liegt ein quantitatives Zielkriterium vor, das unter der weiteren noch zu prüfenden Annahme der entsprechenden Verteilungseigenschaften mittels para-metrischer Verfahren (gepaarter t-Test, Varianzanalyse) ausgewertet werden kann. Für die Fallzahlplanung (nicht aber für die Auswertung) wird also von normalverteilten Daten ausgegangen.

p-Wert: Die Fallzahlplanung basiert deswegen auf einer zweiseitigen Fragestellung für das Hauptzielkriterium. Der p-Wert wird konventionell auf $p=0.05$ festgelegt.

Effektstärke: Das α -Fehler-Niveau und die Power betragen in medizinischen Studien standardmäßig 5% bzw. 80%. Die computergestützte Fallzahlplanung erfolgte mittel des u.g. Programms für „Paired T-Tests“. Die in Pilotstudien berichteten Mittelwertsunterschiede (9.74) und die Standardabweichungen SD des Hauptzielkriteriums (zwischen 16.73 und 19.02) wurden für die Fallzahlschätzung herangezogen und in das Kalkulationsprogramm eingegeben.

Fallzahl pro Gruppe: Aus den Vorversuchen sind Mittelwerte und Standardabweichungen des Hauptzielkriteriums prätherapeutisch (Mean/SD: $39,03 \pm 16,73$) sowie posttherapeutisch (Mean/SD: $48,77 \pm 19,02$) bekannt. Die Differenz der Mittelwerte beträgt 9.74. Damit ergibt sich eine Fallzahl von 32 Patienten, wenn man konservativ 19.02 als SD unterstellt. Da untypische Fälle aus dem Patientenkollektiv durch Ausschluß-/Einschlußkriterien ausgeschlossen bleiben, ergibt sich eine Fallzahl von 25 Patienten, wenn man die geringere der beiden SD von 16.73 unterstellt.

Fallzahlen bei nonparametrischem Vorgehen: Muss aufgrund der Verteilungseigenschaften der Daten statt des t-Tests der parameterfreie U-Test von Mann und Whitney durchgeführt werden, erhöht sich die Fallzahl bei gegebener SD mindestens um den Faktor $\pi/3=1,05$.

TM Focus on Clinical Challenges of FES of Denervated Muscle

Basic Applied Myology 18 (2&3): 55-74, 2008

Fazit: Alle weiteren erhobenen Variablen werden im Rahmen des explorativen Teils der Datenanalyse ausgewertet. Dabei kommen die klassischen statistischen Verfahren (nonparametrisch) aufgrund des explorativen Charakters ohne Alpha-Adjustierung zum Einsatz.

Sofern die beantragten Versuche ähnliche Ergebnisse wie bei den vorangegangenen Vorversuchen liefern, sollte die Versuchsgruppe mindestens 25-32 Personen umfassen.

Alle Berechnungen erfolgten mittels des Programms Lenth, Russell V. (2001) PI-Face, Version 1.51, <http://www.stat.uiowa.edu/~rlenth/Power/>, Zugriff: 28.05.03).

17 Ethische und rechtliche Aspekte

17.1 Ethische Grundlagen

Die klinische Prüfung wird in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki in der aktuellen Fassung von 1996 und unter Beachtung der ICH-GCP Richtlinien durchgeführt.

Die Teilnahme der Patienten/Probanden an der Untersuchung ist freiwillig; die Zustimmung kann jederzeit, ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für die weitere medizinische Versorgung, zurückgezogen werden.

17.1.1 Patienten-/Probandeninformation/Einverständniserklärung

Die Patienten/Probanden werden vor Studienbeginn schriftlich und mündlich über Wesen und Tragweite der geplanten Untersuchung, insbesondere über den möglichen Nutzen für Ihre Gesundheit und eventuelle Risiken, aufgeklärt. Ihre Zustimmung wird durch Unterschrift auf der Einwilligungserklärung dokumentiert.

Bei Rücktritt von der Studie kann bereits gewonnenes Material vernichtet werden. Studiendaten können jedoch aus gesetzlichen Gründen für einen bestimmten Zeitraum nicht gelöscht werden.

17.2 Rechtliche Grundlagen: Einhaltung der Vorschriften des MPG, DSGVO

Die Bestimmungen des deutschen Medizinproduktegesetzes (MPG) werden eingehalten und die "Grundsätze für die ordnungsgemäße Durchführung klinischer Prüfung von Arzneimitteln" sowie das Bundesdatenschutzgesetz (BDSG) finden Anwendung.

17.2.1 Meldung der Prüfung

Gemäß § 17 MPG wird die Studie unter Benennung des Leiters der klinischen Prüfung bei der zuständigen Landesbehörde (Regierungspräsidium) gemeldet.

17.2.2 Vorlage beim BfArM

Vor Studienbeginn werden der Prüfplan, das Votum der Ethikkommission sowie die präklinischen Daten dem BfArM vorgelegt.

17.2.3 Votum der Ethikkommission

Der Prüfplan wird vor Studienbeginn der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Heidelberg zur Begutachtung vorgelegt. Es wird nicht mit dem Einschluss von Probanden/Patienten begonnen, bevor nicht das schriftliche Votum der Ethikkommission vorliegt.

17.2.4 Patienten-Versicherung

Entsprechend den gesetzlichen Bestimmungen (§ 17 MPG) wurde eine Patienten-/Probandenversicherung bei der Gerling Versicherung Deutschland, Von-Werth-Str. 4-14, 50670 Köln unter der Nummer 70-005594032-0 abgeschlossen.

17.2.5 Datenschutz/Einblick in Originalkrankenunterlagen

Die ärztliche Schweigepflicht und die Bestimmungen des Bundesdatenschutzgesetzes werden eingehalten. Die Patienten sich jedoch mit ihrer Einwilligung zur Studienteilnahme zugleich mit der Aufzeichnung und anonymisierten Weitergabe studienbezogener

TM Focus on Clinical Challenges of FES of Denervated Muscle

Basic Applied Myology 18 (2&3): 55-74, 2008

Krankheitsdaten an die zuständige Überwachungsbehörde und die zuständige Bundesbehörde und ggfs. auch eine Fachgesellschaft einverstanden und stimmen zu, dass Mitarbeiter der o.g. Institutionen Einblick in die Original-Krankenunterlagen nehmen, um den ordnungsgemäßen Ablauf der Studie zu überprüfen.

18 Unterschriftenseite

Prof. Dr. med. H.J. Gerner
Leiter der Studie

19 Appendices

Dieser Version des Antrages sind zusätzlich zu den Unterlagen der Version 1.0 beigelegt:

- Uneingeschränkt positives Votum der Ethikkommission Wien vom 21.11.2002
- Kopie des Versicherungsschein Nummer 70-005594032-0
- Lebenslauf Prof. Dr. H.J. Gerner, Leiter der klinischen Prüfung

Patienteninformation und Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Klinischen Studie

"Die Anwendung von Elektrostimulation bei Patienten mit langzeitdenervierter und degenerierter Muskulatur (DDM) "

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Wir laden Sie ein an der oben genannten Klinischen Studie teilzunehmen. Die Aufklärung darüber erfolgt in einem ausführlichen ärztlichen Gespräch.

Die Teilnahme an einer Klinischen Studie ist freiwillig und kann jederzeit ohne Angabe von Gründen durch Sie beendet werden, ohne dass Ihnen hierdurch Nachteile in Ihrer medizinischen Betreuung entstehen.

Sie leiden an einer Querschnittlähmung mit schlaffer Lähmung im Bereich beider Beine. Aufgrund des dadurch bedingten Muskelabbau besteht bei Ihnen eine erhöhte Gefahr zu Druckgeschwüren, besonders im Bereich des Gesäßes und der Oberschenkel. Unser Anliegen mit dieser Klinischen Studie ist es, mittels Langzeit-Elektrostimulation einen Muskelzuwachs, bzw. Erhalt der Muskelmasse sowie der Muskelfunktion im Bereich Ihrer Beinmuskulatur zu erreichen. Mit dem Muskelzuwachs soll die Neigung zu Druckgeschwüren reduziert und darüber hinaus die Möglichkeit untersucht werden, inwieweit auch ein Aufstehen mittels Elektrostimulation und somit das Einnehmen einer aufrechten Körperhaltung möglich ist. Ihr behandelnder Arzt wird in einem detaillierten Erstgespräch erheben, ob Sie dem Studienprofil entsprechen.

Da die Langzeit-Elektrostimulation beim Menschen nur als Heimtherapie effektiv und damit sinnvoll durchgeführt werden kann, ist es zwingend nötig, alle Patienten über die genaue Methodik der Therapie, sowie über mögliche Probleme bzw. Problemlösungen genau aufzuklären.

Die schriftlichen Unterlagen der Patientenaufklärung, speziell die Informationen über möglicherweise auftretende Probleme, enthalten nützliche Hinweise zur Erkennung und Vermeidung, bzw. Lösung dieser Probleme durch den Patienten zu Hause.

Klinische Studien sind notwendig, um verlässliche neue medizinische Forschungsergebnisse zu gewinnen. Unverzichtbare Voraussetzung für die Durchführung einer Klinischen Studie ist jedoch, dass Sie Ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser Klinischen Studie schriftlich erklären.

Bitte lesen Sie den folgenden Text als Ergänzung zum Informationsgespräch mit Ihrem Arzt sorgfältig durch und zögern Sie nicht, Fragen zu stellen.

Bitte unterschreiben Sie die Einwilligungserklärung nur,

- wenn Sie Art und Ablauf der Klinischen Studie vollständig verstanden haben,
- wenn Sie bereit sind der Teilnahme zuzustimmen und
- wenn Sie sich über Ihre Rechte als Teilnehmer an dieser Klinischen Studie im Klaren sind.

TM Focus on Clinical Challenges of FES of Denervated Muscle

Basic Applied Myology 18 (2&3): 55-74, 2008

Diese Klinische Studie, die Patienteninformation und die Einwilligungserklärung wurden von der zuständigen Ethikkommission geprüft und positiv beurteilt.

1. Was ist der Zweck der Klinischen Studie?

Der Zweck dieser Klinischen Studie ist es, herauszufinden, unter welchen Bedingungen schlaff gelähmte (langzeitdenervierte, degenerierte) Muskulatur mittels Elektrostimulation beim Menschen auftrainiert bzw. erhalten werden kann. Mit dem Training der Muskulatur kann die Neigung zu Druckgeschwüren (Dekubitus) wirksam reduziert werden.

2. Welche anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt es?

Die in der üblichen Rehabilitation eingesetzten Methoden zur Dekubitusprophylaxe, d.h. passive Bewegungstherapie, Sitzkissen, Liege- und Entlastungsphasen, Hochstützen etc., stehen Ihnen natürlich trotzdem zur Verfügung.

Die Elektrostimulation stellt allerdings beim aktuellen Stand der Technik die einzige Methode dar, mit der das Training von denervierten, degenerierten Muskulatur durchgeführt werden kann.

3. Wie läuft die klinische Studie ab?

Diese Klinische Studie wird an mehreren Orten Europas in speziellen Spezialzentren für Querschnittgelähmte unter der Leitung des Ludwig-Boltzmann Institutes für Elektrostimulation und Physikalische Medizin am Wilhelminenspital in Wien durchgeführt. Es werden insgesamt ungefähr 22 Patienten daran teilnehmen.

Vor Aufnahme in diese Klinische Studie wird die Vorgeschichte Ihrer Krankheit erhoben und Sie werden einer umfassenden ärztlichen Untersuchung unterzogen.

Zeitablauf:

1. Aufklärungsgespräch I: Arzt und Patient
 - Inhalt der Studie, freiwillige Mitarbeit
 - Risiko bei keiner Aktivität
 - Übergabe der Zustimmungserklärung zur Unterfertigung zu Hause
2. Nachdenkphase I
 - mindestens 2 Wochen Bedenkzeit für den Patienten, ob er teilnimmt oder nicht
 - Unterschreiben der Einwilligungserklärung zu Hause
3. Aufklärungsgespräch II: Arzt – Patient
 - Beantwortung offener Fragen
 - Aufklärung über Risiken und Probleme, sowie Verhalten beim Auftreten von Problemen
 - Übergabe der unterzeichneten Einwilligungserklärung des Patienten an den Arzt
 - Erläuterungen anhand der Informationsschrift
 - Erste Untersuchung (laut Protokoll Part 2. A) mit kurzer Teststimulation

4. Nachdenkphase II

zwischen Aufklärungsgespräch II und Studienbeginn (Part 2.B) mindestens 1 weitere Woche

5. Start der Untersuchungen lt. Studienprogramm im Rehabilitationszentrum (Part 2. B.), wenn Untersuchungen positiv dann

6. Planung der Untersuchungen in Wien (Part 3)

Planung des Stimulationsbeginnes und der Einschulung für die Stimulation

Planung der Untersuchungstage

7. Erste Stimulationen des Patienten, sowie Stimationsversuche durch den Patienten selbst unter Aufsicht und Anleitung, insbesondere Beachtung der genauen Elektrodenanlage und der Bedienung des Stimulationsgerätes

8. Nochmaliges Aufklären über eventuelle Risiken und Probleme, Erkennen und Lösen von Problemen

9. Problemgespräch bei allen Folgebesuchen, Überprüfen der richtigen Durchführung der Stimulation

TM Focus on Clinical Challenges of FES of Denervated Muscle

Basic Applied Myology 18 (2&3): 55-74, 2008

Ihre Teilnahme an dieser Klinischen Studie wird voraussichtlich 2-3 Jahre dauern.

Im Rahmen der Studie sind 3 Untersuchungen am Wilhelminenspital in Wien (Österreich) notwendig. Die hierbei entstehenden Reisekosten werden Ihnen selbstverständlich erstattet.

Folgende Maßnahmen werden ausschließlich aus Studiengründen durchgeführt:

Eine Reihe von Untersuchungen und Eingriffen werden im Zuge Ihrer Studienteilnahme durchgeführt. Diese werden von Ihrem Arzt im Rahmen eines ärztlichen Aufklärungsgespräches mit Ihnen besprochen.

Während der Studie werden zu vorgeschriebenen Zeitpunkten folgende Untersuchungen durchgeführt:

- Neurologische Untersuchungen, mittels derer (nichtinvasiv) Ihr motorischer und sensibler Status erhoben wird
- Kraftmessung, bei der mit Hilfe einer speziellen Messapparatur die Kraftwirkung der gelähmten Muskulatur unter Stimulation auf eine Unterschenkelmanschette bestimmt wird
- Blutabnahmen 10 mal, jeweils 10ml
- Muskelbiopsien aus dem M. vastus lateralis der Oberschenkelmuskulatur bds. (in Wien, zu Beginn und Ende der Studie), bei der ein kleines Stück Muskelgewebe mittels einer Einstechnadel unter lokaler Betäubung entnommen wird.
- Magnetresonanztomographie (zu Beginn der Studie - bzw. nicht älter als 1 Jahr)
- halbjährliche computertomographische Muskelquerschnittsmessungen im jeweiligen Rehabilitationszentrum und zusätzlich 3 mal (zu Beginn, nach 1 Jahr und zu Studienende) in Wien, sowie Dichtebestimmungen von Muskel und Knochen (Dual-X-Ray-Absorptiometry) zu Studienbeginn und Studienende, bzw. alle 6-12 Monate.
- BMCA (Brain Motor Controlled Assessment), LSEP/SEP (Lumbosakral evozierte Potentiale/somatosensibel evozierte Potentiale), lumbosakrale bzw. transkranielle Magnetstimulation, SSR (Sympathetic Skin Response), sowie Nadel-EMG (Elektromyographie) jeweils zu Beginn und zu Studienende in Wien. Bei diesen Untersuchungen werden Muskelsignale mit auf den Beinen aufgeklebten Elektroden oder dünnen Nadelelektroden abgeleitet werden, um die Nervenverbindung der Muskeln zum Rückenmark zu überprüfen. Eine detaillierte Erklärung dieser Spezialuntersuchungen erhalten Sie von Ihrem behandelnden Arzt vor Ort in Wien

Die Einhaltung der Kontrolltermine, einschließlich der Anweisungen des Arztes, sind von entscheidender Bedeutung für den Erfolg dieser Klinischen Studie.

4. Was ist ein Stimulationsgerät für denervierte, degenerierte Muskulatur (DDM) und wie wird es bedient ?

Das Stimulationsgerät für denervierte, degenerierte Muskulatur ist ein Medizinprodukt, welches sich in klinischer Erprobung befindet und im Rahmen des Projektes entwickelt und gebaut wird. Es ist derzeit nur für Forschungszwecke zugelassen. Die Bedienung des Gerätes ist sehr einfach und bei sachgemäßer Anwendung bestehen für Sie keine Risiken.

Zuallererst sollten Sie die schwammartigen Elektrodentaschen gut anfeuchten und die schwarzen Gummielektroden sorgfältig (keine „Falten“) in die Taschen einführen. Die Elektrodentaschen werden dann auf der Oberseite des jeweiligen Oberschenkels mittels elastischen Bändern oberhalb des Kniegelenkes und unterhalb des Hüftgelenkes befestigt. Dabei ist darauf zu achten, dass ein ausreichender Abstand zwischen den Elektroden (mind. zwei Finger breit) gewährleistet ist. Danach werden die schwarzen Gummielektroden in den Elektrodentaschen mit jeweils einem Klemmstecker des Elektrodenkabels kontaktiert und das Elektrodenkabel an den Stimulator angeschlossen. Dabei ist besonders darauf zu achten, dass die Klemmstecker nicht versehentlich direkt an die Elektrodentaschen angeschlossen werden (Verbrennungsgefahr !!).

Der Stimulator wird mit einem Schalter an der Rückseite ein- und ausgeschaltet. Nach dem Einschalten zeigt das Gerät die Betriebsbereitschaft durch „00“ über dem jeweiligen Einstellregler an. Danach kann durch Drehen des jeweiligen Einstellreglers die Stromstärke bis zu dem festgelegten Wert erhöht werden. Die Stromstärke ist ausreichend, wenn es zu einer deutlichen Kontraktion der Oberschenkelmuskulatur kommt, und sollte dann auch nicht weiter erhöht werden.

Eine genaue Einführung in die Bedienung des Gerätes erhalten Sie zu Beginn der Studie von dem Verantwortlichen im jeweiligen Rehabilitationszentrum und es werden Ihnen alle Fragen beantwortet werden.

5. Worin liegt Ihr möglicher Nutzen bei einer Studienteilnahme ?

TM Focus on Clinical Challenges of FES of Denervated Muscle

Basic Applied Myology 18 (2&3): 55-74, 2008

Durch die Anwendung der Elektrostimulation kann die Lähmung Ihrer Muskulatur zwar nicht geheilt werden, aber möglicherweise können ein Teil Ihrer Beschwerden und die Dekubitusgefahr verringert werden. Auch eine verbesserte Durchblutung bzw. Stoffwechselsituation des Oberschenkels, sowie höhere Knochendichte, Muskelzuwachs bzw. Muskelerhalt und demzufolge ein verbessertes kosmetisches Erscheinungsbild können durch die Elektrostimulation erzielt werden.

Es ist jedoch auch möglich, dass Sie durch Ihre Teilnahme an dieser Klinischen Studie keinen direkten Nutzen für Ihre Gesundheit ziehen.

Die Ergebnisse dieser Klinischen Studie sollen dazu beitragen, dass diese Behandlungsart auch anderen Patienten mit demselben Krankheitsbild zugänglich gemacht werden kann.

Im Rahmen dieser Klinischen Studie sollen:

- Grundlagen für Training und Erhalt langzeitdenervierter, degenerierter Muskulatur erarbeitet werden
- Trainingsprotokolle für ein möglichst effektives Training bei gleichzeitig möglichst geringem Zeitaufwand für den Patienten optimiert werden
- wissenschaftliche Grundlagen für die Anpassung bereits bestehender gesetzlicher Vorschriften erarbeitet werden, um die notwendigen Stimulationsparameter (hohe Stimulationsströme) für denervierte Muskulatur von gesetzlicher Seite her zu erlauben

6. Risiken, Beschwerden und Begleiterscheinungen bzw. Vorsichtsmaßnahmen

Mögliche Probleme durch Elektrostimulation und deren Problemlösung bei Patienten mit DDM und Elektrostimulation:

1. Kleine Verbrennung

Aufgrund der fehlenden Sensibilität (Schmerzgefühl) in Ihren Beinen kann eine unsachgemäße Elektrodenanlage zu hohen lokalen Stromdichten führen und eine punktförmige Verbrennung der Haut nach sich ziehen. Diese Verbrennung heilt üblicherweise schlecht ab, kann aber mit Zinkpaste und einem kleinen Gummiplättchen isoliert werden, sodass eine weitere Stimulation möglich ist.

Die kleinen punktförmigen Verbrennungen werden trocken behandelt, vor jeder weiteren Stimulation sind diese unbedingt zu isolieren (Zinkpaste und Gummi-Kautschukplättchen mit ca. 2cm Durchmesser).

Erst nach völliger Abheilung innerhalb von 2-4 Wochen kann wieder ohne Isolierung stimuliert werden.

Kleine Verbrennungen können auftreten, wenn der Anlagedruck ungleichmäßig, (punktförmige Belastung) ist, wenn es zu einem Umbiegen der Elektroden in den Elektrodenaschen kommt, bzw. bei teilweisem Abheben der Elektroden von der Haut. Wenn die Elektrodenaschen nicht gleichmäßig durchfeuchtet sind bzw. im Laufe der Therapie austrocknen, kann der Elektrodenwiderstand vergrößert werden und dadurch an den besser durchfeuchteten Arealen (kleine Fläche) ein vermehrter Stromfluss auftreten.

Problemlösung:

Genaue Kontrolle der richtigen Anlage bzw. Elektrodenbefestigung und Elektrodenfeuchtigkeit, bei Anwendung von Gummi-Gel-Elektroden richtige und ausreichende Verwendung von Gel, sowie Achten auf homogenen Anlagedruck.

Bei kleinen Verbrennungen und Verletzungen unbedingt Isolieren dieser Stelle mit Zinkpaste und Gummi-Kautschukplättchen von ca. 2cm Durchmesser.

Wie in Pilotversuchen gezeigt, adaptiert sich die Haut an die Elektrostimulation und das Risiko von Verbrennungen nimmt mit zunehmender Stimulationsdauer (innerhalb von 2-3 Monaten) wesentlich ab, nach ca. 4-5 Monaten treten solche Verbrennungen nur mehr bei extrem unsachgemäßer Handhabung der Stimulationselektroden, etc. auf.

Problem:	Lösung
kleine Verbrennung	Zinkpaste u. Kautschukplättchen
inhomogener Anlagedruck	genaue Anlage prüfen
Elektrodenfeuchtigkeit	prüfen, anfeuchten
tlw. Lösen	genaue Anlage prüfen
zu fester Anlagedruck	genaue Anlage prüfen

2. Keine oder zu schwache Muskelreaktion bei voller Stimulation

Bei voller Stimulation erfolgt keine oder nur schwache Muskelreaktion, wenn in der Kabelverbindung ein Fehler aufgetreten ist, d.h. es kann entweder das Kabel nicht richtig angesteckt sein oder es besteht ein Kabelbruch (Wackelkontakt), der durch Ziehen an der Elektrodenleitung und am Stecker (durch Längenzunahme) erkannt werden kann. Ist dies der Fall, muss das

TM Focus on Clinical Challenges of FES of Denervated Muscle

Basic Applied Myology 18 (2&3): 55-74, 2008

Kabel getauscht werden, ansonsten wäre die richtige Befestigung (Kabel, Stecker) zu prüfen.

Das Gerät zeigt Kabelfehler an:

- Bei einem Elektrodenfehler kann die Elektrode zu trocken sein, hier muss richtig angefeuchtet werden.
- Überprüfung der Kabelverbindungen (Steckverbindungen)
- Die Elektrodentaschen können verschmutzt sein und einen zu hohen Widerstand aufweisen, so dass trotz maximaler Stromstärke nur eine schwache Muskelreaktion erfolgt. Es wird daher empfohlen, die Elektrodentaschen 1x wöchentlich mit etwas Waschpulver in der Waschmaschine zu waschen.

Zu starke Muskelermüdung bzw. Überbeanspruchung:

Treten trotz voller Stimulation nur schwache Muskelreaktionen auf, kann dies an einer Überstimulation an den Vortagen und somit einer Überforderung der Muskulatur bei fehlender Regeneration liegen.

Hier sollte die Stimulation der Vortage überdacht werden. Die Lösung wäre ein Tag Stimulationspause, dann ein neuerlicher Stimulationsversuch.

Problem:	Lösung:
Kabelfehler	Kabel überprüfen
Elektrodenfehler	Elektroden überprüfen
Muskelermüdung/Überbeanspruchung	Therapiereduktion, Therapiepause

3. Fehleranzeige am Gerät - keine Stimulation

Problemlösung mittels Kontakt mit Herrn Dipl. Ing. R. Rupp, Stiftung Orthopädische Universitätsklinik, Schlierbacher Landstr. 200a, 69118 Heidelberg, Tel.: 06221/96-9230, Fax: 06221/96-9234, Ruediger.Rupp@ok.uni-heidelberg.de.

4. Schwächere Muskelreaktion während einer Stimulationssitzung

Besonders zu Beginn der Trainingsperiode bzw. der Elektrodenstimulation ist eine Muskelermüdung normal und kann zu einer schwächer werdenden Muskelantwort auf die Stimulation führen. Zumeist handelt es sich um eine normale Muskelermüdung.

Zu achten ist auf:

- das Einhalten der max. erlaubten Wiederholungsanzahl
- das Einhalten der Serienpause bzw. Verlängerung derselben um jeweils 1-2 Minuten
- ein 1-2 Serien früheres Beenden der Therapiesitzung
- eine allgemeine körperliche Ermüdung oder Erkrankung- ev. Reduktion der Serienanzahl bzw. Verlängerung der Serienpause oder Therapiepause für jenen Tag und wenn nötig Arztbesuch

5. Pflege der Elektroden und Elektrodentaschen

Die Gummielektroden mit lauwarmem Wasser abwaschen und zum Trocknen auflegen.

Die Elektrodentaschen nach Gebrauch unter warmem Wasser auswaschen und ausdrücken, danach ebenfalls zum Trocknen auflegen.

1x wöchentlich sind die Elektrodentaschen, wie bereits oben erwähnt, in der Waschmaschine mit etwas Waschpulver zu waschen, um diese dabei auch zu entfetten und wieder eine homogene Leitfähigkeit zu erreichen. Hierdurch wird außerdem eine Sporenbildung (Pilze etc.) vermieden.

6. Pflege und Wartung des Gerätes

Das Gerät hat keine durch den Anwender zu wartenden Teile. Im Falle von Fehlfunktionen ist die Wartung oder Reparatur nur durch das zuständige Fachpersonal zulässig.

Reinigung des Stimulationsgerätes: Mit einem trockenen oder leicht feuchten Tuch außen abwischen, keinesfalls abwaschen, keine Reinigungsmittel verwenden.

Achtung: eingedrungenes Wasser kann einen Kurzschluß im Gerät verursachen !

7. Zusätzliche Einnahme von Arzneimitteln?

TM Focus on Clinical Challenges of FES of Denervated Muscle

Basic Applied Myology 18 (2&3): 55-74, 2008

Es bestehen keine Vorschriften bezüglich der Einnahme von Medikamenten und der Teilnahme an der Klinischen Studie. Sollten sie aus anderen gesundheitlichen Gründen Medikamente benötigen, so können diese unverändert weiter eingenommen werden.

8. Hat die Teilnahme an der Klinischen Studie sonstige Auswirkungen auf die Lebensführung und welche Verpflichtungen ergeben sich daraus?

- 3 Besuche im Wilhelminenspital (Eingangs- und Abschlussuntersuchungen, Computertomographie)
- ca. 15-20 Besuche im Rehabilitationszentrum innerhalb von 3 Jahren
- tägliches Stimulationstraining zu Hause im Ausmaß von ca. 1-2 Stunden, 5x wöchentlich
- **tägliche Kontrollen** durch den Patienten vor jeder Stimulation zur Problem-vermeidung:
 1. Hautkontrolle: Wunden, Verletzungen, auch wenn sie klein sind, Kratzer, Abschürfungen, Verbrennungen, Rötung, Blasen: betroffene Hautareale müssen mit Zinkpaste und Gummi-Kautschukstück isoliert werden
 2. Elektrodenkontrolle: keine Verschmutzung, keine fettige Oberfläche, ausreichende Durchfeuchtung, kein Hautkontakt mit blanken, leitenden Teilen, homogener Anlagedruck durch Bandagen
 3. Kabelkontrolle: keine Verletzungen der Isolation, keine Knoten im Kabel, Kabel gut angesteckt bzw. angeklemt, Kontrolle der Krokodilklemmen
 4. Gerätekontrolle: keine Nässe bzw. sichtbare Feuchtigkeit am Gerät, Netzkabel eingesteckt, Sicherung o.k., Anzeigen leuchten, Fehleranzeige prüfen

9. Vorgangsweise bei Auftreten von Verletzungen, Begleiterscheinungen oder Symptomen

Sollten im Verlauf der Klinischen Studie Symptome, Begleiterscheinungen oder Verletzungen auftreten, müssen Sie diese Ihrem Arzt mitteilen, bei schwerwiegenden Begleiterscheinungen umgehend, ggf. telefonisch (Telefonnummern, etc. siehe Anhang).

10. Versicherung

Als Teilnehmer an dieser Klinischen Studie besteht für Sie der gesetzlich vorgeschriebene Versicherungsschutz (Personenschadenversicherung gemäß § 47 Medizinproduktegesetz), der alle Schäden abdeckt, die an Ihrem Leben oder Ihrer Gesundheit durch die an Ihnen durchgeführten Maßnahmen der Klinischen Studie verursacht werden können; ausgenommen sind genetische Schäden.

Die Versicherung wurde für Sie bei der *Gerling Versicherung*, Von-Werth-Straße 4-14, 50670 Köln unter der Policennummer 70-005594032-0 abgeschlossen. Auf Wunsch können Sie in die Versicherungsunterlagen Einsicht nehmen. Im Schadensfall können Sie sich direkt an den Versicherer wenden und Ihre Ansprüche selbständig geltend machen.

Um den Versicherungsschutz nicht zu gefährden,

- darf die Anwendung der Elektrostimulation nur an den vorgesehenen Körperstellen, im Bereich der gelähmten Beine und des Gesäßes über der denervierten Muskulatur erfolgen!
- dürfen Sie sich während der Dauer der Klinischen Studie einer anderen medizinischen Behandlung nur im Einvernehmen mit Ihrem behandelnden Arzt unterziehen (**ausgenommen sind Notfälle**). Die Einnahme von Medikamenten aus gesundheitlichen Gründen anderer Art kann unverändert fortgesetzt werden, muss dem behandelnden Arzt jedoch mitgeteilt werden.
- müssen Sie den behandelnden Arzt oder die oben genannte Versicherungsgesellschaft von einer Gesundheitsschädigung, die als Folge der Klinischen Studie eingetreten sein könnte, unverzüglich in Kenntnis setzen.

11. Informationen für gebärfähige Frauen – Schwangerschaftstest

TM Focus on Clinical Challenges of FES of Denervated Muscle

Basic Applied Myology 18 (2&3): 55-74, 2008

Die Durchführung eines Schwangerschaftstestes vor Beginn der Studie ist obligat. Schwangere und stillende Frauen dürfen an dieser Klinischen Studie NICHT teilnehmen.

Sollten Sie dennoch während der Klinischen Studie schwanger werden oder den Verdacht haben, dass Sie schwanger geworden sind, informieren Sie bitte umgehend Ihren behandelnden Arzt.

12. Wann wird die klinische Studie vorzeitig beendet ?

Sie können jederzeit auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahmebereitschaft widerrufen und aus der Klinischen Studie ausscheiden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile für Ihre weitere medizinische Betreuung entstehen.

Ihr behandelnder Arzt wird Sie über alle neuen Erkenntnisse umgehend informieren, die in Bezug auf diese Klinische Studie bekannt werden und für Sie wesentlich sein könnten. Sie können daraufhin Ihre Entscheidung zur **weiteren** Teilnahme an dieser Klinischen Studie neu überdenken.

Es ist aber auch möglich, dass Ihr behandelnder Arzt entscheidet, Ihre Teilnahme an der Klinischen Studie vorzeitig zu beenden, ohne vorher Ihr Einverständnis einzuholen. Die Gründe hierfür können sein:

- a) Sie können die Erfordernisse der Klinischen Studie nicht erfüllen
- b) Ihr behandelnder Arzt hat den Eindruck, dass eine weitere Teilnahme an der Klinischen Studie nicht in Ihrem Interesse ist

Sofern Sie sich dazu entschließen, vorzeitig aus der Klinischen Studie auszusteigen oder Ihre Teilnahme aus einem der oben genannten Gründe vorzeitig beendet wird, ist es für Ihre eigene Sicherheit wichtig, dass Sie sich einer normalen Kontrolluntersuchung unterziehen. Diese besteht meistens aus einer körperlichen Untersuchung sowie aus Laboruntersuchungen.

13. In welcher Weise werden die im Rahmen dieser Klinischen Studie gesammelten Daten verwendet ?

Sofern gesetzlich nicht etwas anderes vorgesehen ist, haben nur die Prüfer und deren Mitarbeiter, sowie in- und ausländische Gesundheitsbehörden Zugang zu den vertraulichen Daten, in denen Sie namentlich genannt werden. Diese Personen unterliegen der Schweigepflicht. Die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz werden im Rahmen dieser Studie eingehalten.

Die Weitergabe der Daten im In- und Ausland erfolgt ausschließlich zu statistischen Zwecken und Sie werden darin ausnahmslos nicht namentlich genannt. Auch in etwaigen Veröffentlichungen der Daten dieser Klinischen Studie werden Sie nicht namentlich genannt. Dritte erhalten keinen Einblick in Originalkrankenunterlagen.

14. Entstehen für die Teilnehmer Kosten? Gibt es einen Kostenersatz oder eine Vergütung?

Durch Ihre Teilnahme an dieser Klinischen Studie entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten.

Im Rahmen der Teilnahme an dieser Klinischen Studie erhalten Sie eine Vergütung entsprechend den folgenden Bedingungen:

- Die Reisekosten für die notwendigen Besuche im Wilhelminenspital Wien während der Dauer der Studie werden rückerstattet.

15. Möglichkeit zur Diskussion auftretender Fragen

Für weitere Fragen im Zusammenhang mit dieser Klinischen Studie, stehen Ihnen Ihr behandelnder Arzt und seine Mitarbeiter gerne zur Verfügung. Auch Fragen, die Ihre Rechte als Patient und Teilnehmer an dieser Klinischen Studie betreffen, werden Ihnen gerne beantwortet.

Name der Kontaktperson:

TM Focus on Clinical Challenges of FES of Denervated Muscle

Basic Applied Myology 18 (2&3): 55-74, 2008

Ständig erreichbar unter:

Name der Kontaktperson:

Ständig erreichbar unter:

Name der Kontaktperson:

Ständig erreichbar unter:

16. Sollten andere behandelnde Ärzte von der Teilnahme an der Klinischen Studie informiert werden?

Ihr Hausarzt sollte von Ihrer Teilnahme an der Klinischen Studie unterrichtet werden.

17. Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie

Name des Patienten in Druckbuchstaben:

Geb.Datum: Code:

Ich stimme der Teilnahme an der Studie **"Die Anwendung von Elektrostimulation bei Patienten mit langzeitdenervierter und degenerierter Muskulatur"** freiwillig zu.

Ich bin von Herrn/Frau (*Dr. med.*) ausführlich und verständlich über das Stimulationsgerät für denervierte, degenerierte Muskulatur, mögliche Belastungen und Risiken, die notwendige Durchführung von Muskelbiopsien, sowie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Klinischen Studie, die bestehende Versicherung und die sich für mich daraus ergebenden Anforderungen, aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text dieser Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung, die insgesamt 13 Seiten umfasst, gelesen. Aufgetretene Fragen wurden mir vom behandelnden Arzt verständlich und ausreichend beantwortet. Ich hatte genügend Zeit mich zu entscheiden. Ich habe zur Zeit keine weiteren Fragen.

Ich werde den ärztlichen Anordnungen, die für die Durchführung der Klinischen Studie erforderlich sind, Folge leisten, behalte mir jedoch das Recht vor, meine freiwillige Mitwirkung jederzeit beenden zu können, ohne dass mir daraus Nachteile für meine weitere medizinische Betreuung entstehen.

Um die Richtigkeit der Datenaufzeichnung zu überprüfen, dürfen Beauftragte der zuständigen Behörden beim behandelnden Arzt Einblick in meine personenbezogenen Krankheitsdaten nehmen. Ich wurde darüber aufgeklärt und stimme zu, dass die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten in anonymisierter Form dokumentiert und ggf. weitergegeben werden.

Eine Kopie dieser Patienteninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt beim behandelnden Arzt.

.....

(Datum und Unterschrift des Patienten)

.....

(Datum, Name und Unterschrift des verantwortlichen Arztes)

TM Focus on Clinical Challenges of FES of Denervated Muscle

Basic Applied Myology 18 (2&3): 55-74, 2008

**DKE Deutsche Kommission
Elektrotechnik Elektronik Informationstechnik
im DIN und VDE**

Deutsches Mitglied in IEC und CENELEC



VDE – DKE – Stresemannallee 15 · 60596 Frankfurt am Main

Herrn
Dipl.-Ing.
Rüdiger Rupp
Stiftung Orthopädische Universitätsklinik
Schlierbacher Landstr. 200a
69118 Heidelberg

GESCHÄFTSSTELLE

Frankfurt am Main	2006-11-03
Ihr Zeichen	ne
Ihre Nachricht vom	
Unser Zeichen	ne
Telefon	+ 49 69 6308-2 77
E-Mail	klaus.neuder@vde.com

Extract from the minutes of UK 812.2 regarding the item "electrical stimulation of denervated muscles" related to safety

Sehr geehrter Herr Rupp,

wie mit Ihnen persönlich besprochen, übersenden wir Ihnen gerne den Auszug aus dem Ergebnisbericht des UK 812.2 in Bezug auf "Reizstrom-Geräte, die außerhalb der Norm zu sehen sind (RISE-Projekt)"

Extract:

"For the specific form of electrical stimulation developed in the RISE-project the standard IEC 60601-2-10 is not applicable, because the limitation for the current/pulse energy is related to innervated muscles. In the denervated situation more current/pulse energy is necessary to initiate a contraction of the denervated muscles. A way to legally apply these higher currents is the risk management approach (e.g. according to ISO 14971). By this approach the certification of devices that deliver currents/pulse energies higher than the maximum currents/pulse energies of the standard are possible."

Mit freundlichen Grüßen

DKE Deutsche Kommission
Elektrotechnik Elektronik Informationstechnik
im DIN und VDE
Referat


Dr. Klaus Neuder

The preceding letter of the DKE Deutsche Kommission – Elektrotechnik Elektronik Informationstechnik in DIN und VDE reports the: Extract from the minutes of UK 812.2 regarding the item "electrical stimulation of denervated muscles" related to safety issues.

It states that:

"For the specific form of electrical stimulation developed in the RISE-project the standard IEC 60601-2-10 is not applicable, because the limitation for the current/pulse energy is related to innervated muscles. In the denervated situation more current/pulse energy is necessary to initiate a contraction of the denervated muscles.

A way to legally apply these higher currents is the risk management approach (e.g., according to ISO 14971). By this approach the certification of devices that

deliver CURRENTS/PLUS energies higher than the maximum current/pulse energies of the standard are possible."

Corresponding Author:

Dipl.-Ing. Rüdiger Rupp, Stiftung Orthopädische Universitätsklinik Heidelberg, Forschung Abteilung II, Labor für Translational Research in SCI, Schlierbacher Landstrasse 200a, 69118 Heidelberg, Germany.
E-mail: Ruediger.Rupp@ok.uni-heidelberg.de

References

- [1] IEC60601-2-10: 1986
- [2] ISO 14971:2005
- [3] Guidelines for good clinical practice, CPMP/ICH/135/95, 2002