

# Experimentelle Therapien für Rückenmarksverletzungen:



**Was Sie wissen sollten  
wenn Sie an einer klinischen Studie  
teilnehmen möchten.**

**Ein Leitfaden für Menschen mit einer Rückenmarksverletzung,  
ihre Familien, Freunde und Betreuer.**

**Bereitgestellt von der**

**ICCP**  
International Campaign for Cures of spinal cord injury Paralysis

*Titelbild: Das freigestellte Bild eines Wissenschaftlers mit einer dreifarbigem Mikraufnahme von Rückenmarksgewebe als Hintergrund (Fotomontage).*

ISBN 978-0-9782959-3-6

© International Campaign for Cures of spinal cord Injury Paralysis (ICCP) Februar 2007

## Autoren

John D Steeves<sup>a</sup>  
 James W Fawcett<sup>b</sup>  
 Mark H Tuszynski<sup>c</sup>  
 Daniel Lammertse<sup>d</sup>  
 Armin EP Curt<sup>a</sup>  
 John F Ditunno<sup>e</sup>  
 Peter H Ellaway<sup>f</sup>  
 Michael G Fehlings<sup>g</sup>  
 James D Guest<sup>h</sup>  
 Naomi Kleitman<sup>i</sup>  
 Perry F Bartlett<sup>j</sup>  
 Andrew R Blight<sup>k</sup>  
 Volker Dietz<sup>l</sup>  
 Bruce H Dobkin<sup>m</sup>  
 Leif A Havton<sup>m</sup>  
 Robert Grossman<sup>n</sup>  
 Deborah J Short<sup>o</sup>  
 Masaya Nakamura<sup>p</sup>  
 Hiroyuki Katoh<sup>p</sup>  
 William P Coleman<sup>q</sup>  
 Manuel Gaviria<sup>r</sup>  
 Alain Privat<sup>r</sup>  
 Michael W Kalichman<sup>s</sup>  
 Cynthia Rask<sup>t</sup>

a. ICORD, University of British Columbia &

---

Vancouver Coastal Health Research Inst., 2469-6270 University Blvd. Vancouver, BC, V6T1Z4, Canada

- b. Cambridge University Centre for Brain Repair, Robinson Way, Cambridge CB2 2PY, UK  
 c. Center for Neural Repair, University of California at San Diego, La Jolla, CA 92093, USA  
 d. Craig Hospital, 3425 South Clarkson Street, Englewood, CO 80113-2811, USA  
 e. Jefferson Medical College, Thomas Jefferson University, 132 South 10th Street, Philadelphia, PA 19107 USA  
 f. Department of Movement & Balance, Div. of Neuroscience & Mental Health, Imperial College London, Charing Cross Campus, St Dunstan's Road, London W6 8RP, UK  
 g. University of Toronto, Krembil Neuroscience Center, Head Spine and Spinal Cord Injury Program, Toronto Western Hospital, 399 Bathurst St. Toronto Ontario M5T 2S8, Canada  
 h. Department of Neurological Surgery and the Miami Project to Cure Paralysis, Lois Pope LIFE Center, 1095 NW 14th, Miami, FL, 33136, USA  
 i. National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NIH, 6001 Executive Blvd, Bethesda MD 20892-9525, USA.  
 j. Queensland Brain Institute, Ritchie Bldg 64A, Univ of Queensland, St Lucia QLD 4072, Australia  
 k. Acorda Therapeutics, 15 Skyline Drive, Hawthorne, NY 10532, USA  
 l. Spinal Cord Injury Center, Balgrist University Hospital, Forchstrasse 340, CH-8008 Zurich, Switzerland  
 m. Department of Neurology, University of California Los Angeles, Geffen School of Medicine, Neurologic Rehabilitation and Research Program, 710 Westwood Plaza, Los Angeles, CA 90095-1769, USA  
 n. Baylor College of Medicine, Department of Neurosurgery, One Baylor Plaza, Houston TX 77030, USA  
 o. Midlands Centre for Spinal Injuries, Robert Jones & Agnes Hunt Orthopaedic and District Hospital NHS Trust, Oswestry, Shropshire SY10 7AG, UK  
 p. Keio University, School of Medicine, Dept Orthopaedic Surgery, 35 Shinanomachi Shinjuku-Ku, Tokyo 160-8582, Japan  
 q. WPCMath 703 West Ferry St., C-20, Buffalo, NY, 14222, USA  
 r. Institut des Neurosciences - CHU St Eloi, INSERM U-583, 80 rue Augustin Fliche, 4295 Montpellier cedex 05, France  
 s. Research Ethics Program and Dept. of Pathology, University of California - San Diego, La Jolla, California, USA  
 t. Institute for OneWorld Health, San Francisco, California, USA

### Address for correspondence:

Dr. John Steeves, ICORD at UBC and VCH, 2469-6270 University Boulevard, Vancouver, BC, V6T 1Z4, Canada

## Die ICCP setzt sich aus den folgenden Mitgliedsorganisationen zusammen:

Christopher Reeve Foundation (USA) • Institut pour la Recherche sur la Moëlle épinière et l'Encéphale (Frankreich) • International Spinal Research Trust (Vereinigtes Königreich) • Fondation internationale pour la recherche en paraplégie (Schweiz) • Japan Spinal Cord Foundation • Miami Project to Cure Paralysis (USA) • Neil Sachse Foundation (Australien) • Paralyzed Veterans of America (USA) • Rick Hansen Foundation (Kanada) • Spinal Cure (Australien) • Wings for Life (Österreich)



# Inhalt

| Kapitel i  | Kurzdarstellung   | Seite 7 |
|------------|---|---------|
| Kapitel 1  | Einführung: Warum gibt es diese Broschüre?  | 10      |
| Kapitel 2  | Wie groß sind die Chancen auf eine Verbesserung der funktionellen Fähigkeiten nach einer Rückenmarksverletzung ohne medikamentöse Behandlung oder durch die Transplantation von Zellen? | 11      |
|            | • Die ASIA-Skala  | 11      |
| Kapitel 3  | Worin liegen die Risiken einer Therapie, die kein klinisches Studienprogramm durchlaufen hat oder nicht von der entsprechenden Aufsichtsbehörden genehmigt wurde?                       | 13      |
| Kapitel 4  | Was ist eine klinische Studie und wie sieht der präklinische Entwicklungsprozess einer therapeutischen Behandlungsmethode für Rückenmarksverletzungen aus?                              | 13      |
|            | • Klinische Studienphasen   | 13      |
|            | • Studiendesign   | 15      |
|            | • Präklinische Phase  | 16      |
| Kapitel 5  | Welche ethischen und ethisch bedenklichen Aspekte gilt es hinsichtlich der Durchführung einer klinischen Studie zu bedenken und was verbirgt sich hinter der Einwilligungserklärung?    | 18      |
|            | • Einwilligungserklärung  | 19      |
|            | • Risiken   | 19      |
| Kapitel 6  | Was kann die richtige Interpretation der Ergebnisse einer klinischen Studie gefährden und welche Maßnahmen können dagegen ergriffen werden?   | 20      |
|            | • Befangenheit  | 20      |
|            | • Kontrollgruppe  | 20      |
|            | • Blindstudie   | 20      |
| Kapitel 7  | Wie lässt sich der funktionelle Nutzen einer experimentellen Therapie für Rückenmarksverletzungen messen?   | 22      |
|            | • Einsatz der ASIA-Skala für die Messung funktioneller Veränderungen  | 22      |
|            | • Andere Instrumente zur Messung von Veränderungen bei neurologischen Funktionen  | 23      |
|            | • Funktionstests  | 24      |
| Kapitel 8  | Welche Auswirkungen hat die Teilnahme an einer klinischen Studie auf die künftige Teilnahme an weiteren klinischen Studien zu Rückenmarksverletzungen?                                  | 25      |
| Kapitel 9  | Welche experimentellen Therapien sind derzeit für die Behandlung von Rückenmarksverletzungen geplant und in welcher Phase des Validierungsprozesses befinden sie sich?                  | 25      |
|            | • Ausgewählte experimentelle Therapieansätze für die Behandlung von Rückenmarksverletzungen   | 27      |
| Kapitel 10 | Welche Fragen sollten Sie stellen, bevor Sie sich zur Teilnahme an einer klinischen Studie entschließen? Ihre Teilnahme-Checkliste.   | 31      |
|            | • Welche Antworten sollten Sie erhalten?  | 33      |
| Kapitel 11 | Glossar wichtiger Begriffe  | 34      |
| Kapitel 12 | Literatur   | 38      |

**Hinweis: Dieser Leitfaden basiert auf veröffentlichten wissenschaftlichen Arbeiten und der professionellen Meinung der Autoren mit Stand 2006. Die enthaltenen Informationen werden regelmäßig überprüft. Änderungen bei den Empfehlungen sind bei Vorliegen neuer Erkenntnisse vorbehalten. Diese Broschüre bietet Ihnen zusätzliche Informationen und Anregungen, die erwähnten Therapien ersetzen jedoch nicht die bewährten klinischen Behandlungsmethoden. Als Leser dieses Leitfadens sollten Sie den Inhalt regelmäßig kritisch überprüfen und damit sicherstellen, dass die Hinweise und Empfehlungen übereinstimmen mit: 1. der klinischen Standardversorgung, die Sie aktuell erhalten und 2. den Studienprotokollen sämtlicher experimenteller Therapien, die Ihnen im Hinblick auf eine Verbesserung der funktionellen Fähigkeiten nach einer Schädigung des Rückenmarks angeboten werden.**

## i. Kurzdarstellung. Experimentelle Therapien für Rückenmarksverletzungen: Was Sie wissen sollten, wenn Sie an einer klinischen Studie teilnehmen möchten.

Nach einer Rückenmarksverletzung hören Patienten häufig, dass es keine Behandlungsmethode derzeit gibt, um den Schaden am Rückenmark zu heilen. Dies ist nach wie vor richtig, und häufig zielt eine solche Aussage auch darauf ab, den betroffenen Personen klar zu machen, dass ihre ganze Konzentration der Rehabilitation gelten muss, anstatt auf eine wundersame Heilung zu warten. Obwohl eine umfassende Heilung in der Tat noch nicht möglich ist, sind der Rückenmarksforschung große Fortschritte gelungen, und es zeichnen sich neue Behandlungsmethoden zur

Verbesserung von funktionellen Mechanismen bei Menschen mit Rückenmarksverletzungen ab (eine Liste mit potenziellen Therapieansätzen, die derzeit untersucht werden, finden Sie im Haupttext dieser Broschüre).

Damit diese neuen Behandlungsmethoden vom Labor in den klinischen Alltag gelangen, müssen sie sogenannte klinische Studien durchlaufen. Diese Broschüre bietet Ihnen Hilfestellung, wenn Sie die Teilnahme an einer solchen klinischen Studie in Erwägung ziehen.

### Warum sind klinische Studien notwendig?

Es kann überraschend schwierig sein herauszufinden, ob eine Behandlungsmethode sicher und wirksam ist. Patienten glauben häufig, dass die Besserung ihres Zustands auf eine neue Behandlungsmethode zurückzuführen ist, doch oftmals ist die Ursache für die Verbesserung nicht in der neuen Therapie zu finden. Es gibt zwei wesentliche Probleme:

Die spontane Erholung. Unmittelbar nach einer Rückenmarksverletzung sind die Patienten häufig vollständig gelähmt. Ein Großteil der betroffenen Personen erholt sich in einem gewissen Maße während der Standardbehandlung im Krankenhaus (operative und medizinische Behandlung), und mit etwas Glück erleben einige wenige Patienten sogar eine dramatische, spontane Verbesserung bis eventuell hin zu einem fast normalen Zustand. Die Erholungschancen sind in den ersten drei Monaten am größten, jedoch kann die Erholungsphase ein Jahr oder auch länger dauern. Es lässt sich nur sehr schwer feststellen, ob die Zustandsverbesserung der Patienten auf diese spontane Erholung zurückzuführen oder das Ergebnis einer

experimentellen Behandlung ist, insbesondere wenn die Behandlung sehr bald nach der Schädigung erfolgte. [siehe Kapitel 2]

Der Placebo-Effekt. Menschen mit einer Rückenmarksverletzung klammern sich an jeden Strohhalm. Nach einer Behandlung neigen sie – getrieben von Glaube und Hoffnung – dazu, eine scheinbare Verbesserung ihres Zustandes anzuzeigen. In klinischen Studien berichten Patienten, die eine Schein- oder Placebo-Behandlung bekommen haben, häufig eine Verbesserung ihres Zustandes und diese Verbesserung kann fast so gross sein wie bei Patienten, die eine experimentelle (manchmal auch aktiv genannte) Therapie erhalten haben. [siehe Kapitel 5, 6]

**Ohne Durchführung einer ordnungsgemäßen klinischen Studie besteht die Gefahr, dass nicht wirksame oder gar schädliche Therapien in den normalen klinischen Versorgungsprozess aufgenommen werden. [siehe Kapitel 6]**

### Warum sollten Sie Ihre

## Entscheidung, an einer klinischen Studie teilzunehmen, kritisch bedenken?

Menschen mit einer Rückenmarksverletzung klammern sich verständlicherweise an jeden Strohhalm. Wissenschaftler arbeiten mit ihrer ganzen Kraft dran, neue Behandlungsmethoden zu entwickeln und es ist ihr größtes Ziel, dass die von ihnen entwickelten Therapien den von einer Rückenmarksverletzung betroffenen Menschen so schnell wie möglich zuteil werden. Die Versuchung, den kürzesten Weg zu gehen, ist für beide Gruppen sehr groß. Die absolute Mehrheit der klinischen Studien ist gut geplant und wird sorgfältig durchgeführt. Es gibt jedoch auch Studien, die man besser meiden sollte. Diese Broschüre und das umfassendere ICCP-Begleitdokument sollen Ihnen dabei helfen herauszufinden, ob eine klinische Studie vertrauenswürdig ist. [siehe Kapitel 5]

Eine vertrauenswürdige klinische Studie prüft eine

Behandlungsmethode erst nach Abschluss einer tierexperimentellen Phase, bei der eine überzeugende und wiederholbare Wirkung erzielt wurde. Auf Basis einer sorgfältigen Studienplanung erhält eine Patientengruppe zum Vergleich zusätzlich die experimentelle Behandlung während eine zweite Gruppe keine bzw. nur eine Scheinbehandlung (Placebo-Behandlung) bekommt.

Experimentelle Therapien, die angeboten werden, ohne eine Studie komplett durchlaufen zu haben. Es kann vorkommen, dass Patienten potenzielle Behandlungsmethoden angeboten werden von Ärzten, die fest an den Erfolg der jeweiligen Therapie glauben. Ohne eine klinische Studie, in der die Wirksamkeit einer Behandlungsmethode mit einer Kontrollgruppe verglichen wird, die eine Schein(Placebo)behandlung erhält, ist es jedoch nahezu unmöglich

festzustellen, ob eine Therapie wirklich wirksam ist.

Therapien, die aus Gründen der materiellen Bereicherung angeboten werden. Da wo Patienten verzweifelt auf eine Heilung warten und zu allem bereit sind sich auch teuren, von Krankenkassen nicht versicherten Behandlungen zu unterziehen, werden von dubiosen Organisationen all zu oft nicht zugelassene Therapien angeboten. Sie sollten für eine explizit im Rahmen einer klinischen Studie durchgeführten Behandlung nichts bezahlen müssen. Ihre Krankenversicherung sollte die Leistungen für die medizinische Standardbehandlung tragen.

Die Entwicklung von neuen Therapieformen für Patienten

## Wie ist der Ablauf einer klinischen Studie?

Damit sich eine Therapie für die Anwendung bei menschlichen Patienten qualifiziert, muss sie drei Stufen, sogenannte klinische Studienphasen, durchlaufen. [siehe Kapitel 4]

*Phase 1:* Hier wird die Verträglichkeit bzw. Sicherheit der Therapie festgestellt. Es wird nur eine relative kleine Zahl von Patienten behandelt, normalerweise zwischen 20 und 80 Personen, und üblicherweise auch zunächst nur mit einer niedrigen Dosierung, um festzustellen, ob es Nebenwirkungen gibt.

*Phase 2:* Hier sollten beim Vergleich von behandelten Patienten mit einer Kontrollgruppe positive Effekte der Therapie zu beobachten sein.

Wurde Phase 2 erfolgreich abgeschlossen, dann erfolgt die Genehmigung für *Phase 3*. In dieser Phase erhält eine große Zahl von Patienten, normalerweise in verschiedenen Kliniken, die experimentelle Therapie bzw. eine Kontrolltherapie. Wenn die Therapie – normalerweise in zwei separaten Phase-3-Studien – eine eindeutige Wirksamkeit ohne ernste Nebenwirkungen zeigt, erhält sie von der zuständigen Aufsichtsbehörde die klinische Zulassung.

**Studiendesign:** Der Kernpunkt der meisten klinischen Studien ist der Vergleich einer Patientengruppe, die die aktive (experimentelle) Therapie erhält, mit einer Kontrollgruppe, die entweder nicht behandelt wird oder eine inaktive Placebo-Behandlung bekommt. Lediglich bei einer Art von Studie ist dies nicht der Fall und zwar wenn Patienten, deren Zustand sehr stabil ist (d. h. 1 Jahr oder länger nach der Rückenmarksschädigung), als ihre eigene Kontrollgruppe fungieren. Es wird also geprüft, ob sich ihr Zustand nach Anwendung der Behandlung im Vergleich zu ihren früheren Fähigkeiten verbessert. Beim Vergleich der Auswirkungen einer Therapie auf die Behandlungsgruppe mit dem Ergebnis der Kontrollgruppe sollte sichergestellt sein, dass die auswertenden Personen nicht wissen, ob es sich bei der angewandten Therapie um eine aktive Behandlung oder eine Scheinbehandlung gehandelt hat (auch „Verblindung“ genannt). In einigen Studien werden auch die Patienten verblindet was ihr Zugehörigkeit zu der einen oder anderen Gruppe anbelangt, wobei diese Art der Verblindung bei Rückenmarkstherapien, die einen chirurgischen Eingriff erfordern, oftmals nur schwer zu realisieren ist. [siehe Kapitel 4]

mit einer Rückenmarksverletzung zählt zu den schwierigsten Vorhaben in der Medizin. Die Chancen, dass eine vorzeitig angebotene Therapie, die keine sorgfältig geplante klinische Studie komplett durchlaufen hat, Heilung bietet, sind sehr gering. Weitaus größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass eine solche Therapie wirkungslos bleibt oder gar schädlich ist. Wir empfehlen daher dringend, dass Sie nur an ordnungsgemäß geplanten und durchgeführten klinischen Studien zu Behandlungsmethoden teilnehmen, deren Wirksamkeit in tierexperimentellen Untersuchungen überzeugend nachgewiesen wurde.

**Welche Auswirkung hat die Teilnahme an einer klinischen Studie für Sie?** Vor Aufnahme in eine klinische Studie muss jeder Teilnehmer eine Einwilligungserklärung unterzeichnen. Wenn die Behandlung sehr schnell nach der Schädigung des Rückenmarks erfolgen soll, kann es unter Umständen sein, dass der Patient bewusstseinsgetrübt oder bewusstlos ist, sodass die Familie des Patienten ihre Einwilligung an seiner statt geben muss. Nicht alle Patienten qualifizieren sich für eine klinische Studie, da ein Großteil der Studien nur bestimmte Patientengruppen mit einer bestimmten Art der Verletzung aufnimmt. Die Teilnahme an einer Studie unterliegt zudem immer bestimmten Kriterien, denn wenn die Patienten zu unterschiedlich sind, ist es nahezu unmöglich herauszufinden, ob eine Therapie wirksam ist. Nach Aufnahme in eine klinische Studie werden die Patienten im Zufallsprinzip entweder der Behandlungs- oder der Kontrollgruppe zugeteilt. Nach oder während der Therapie wird es häufige Nachuntersuchungen geben, für die eine Anwesenheit in der Klinik erforderlich ist. Diese Untersuchungen können eine vollständige körperliche Untersuchung, Bluttests und Test zur Ausübung von Aktivitäten des täglichen Lebens umfassen, wodurch eine Beurteilung der Funktionsfähigkeit des Rückenmarks möglich ist. Diese Besuche in der Klinik sollten für Sie kostenfrei sein.

### Was passiert, wenn Sie der Kontrollgruppe zugeteilt werden?

Die meisten Patienten würden es selbstverständlich bevorzugen, die aktive Behandlung zu erhalten. Wie bereits oben erwähnt, ist es jedoch unmöglich festzustellen, ob eine Behandlung wirklich greift, ohne dass Vergleiche mit Patienten einer Kontrollgruppe (Vergleich Standardbehandlung zur experimentellen Behandlung) angestellt werden. Sollte die Therapie durch einen unglücklichen Umstand unerwünschte Nebenwirkungen haben, kann es auch ein Vorteil sein, der Kontrollgruppe anzugehören. Alle Patienten, die an einer klinischen Studie teilnehmen, sollten von der Teilnahme profitieren, indem sie in jedem Fall die bestmögliche Standardversorgung erhalten. Die zuständigen Ärzte sollten Ihnen erklären können, was fuer Möglichkeiten fuer die Teilnehmern der Kontrollgruppe nach Abschluss der Studie bestehen.. Die schnelle Aufnahme in eine zweite Studie kann manchmal eine Möglichkeit sein oder der Teilnehmer erhält eine bestimmte zugelassene Behandlung. Sollte diesbezüglich Unklarheit bestehen, dann

sollten Sie nachfragen. [siehe Kapitel 4]

**Was sollten Sie nach Abschluss der klinischen Studie erwarten?** Es ist sehr unwahrscheinlich, dass Sie am Ende einer klinischen Studie vollständig geheilt sind. Könnten Sie dann an einer weiteren Studie teilnehmen? Bei einigen klinischen Studien kann es sein, dass nach den Einschlusskriterien Patienten ausgeschlossen sind, die

bereits mit bestimmten experimentellen Therapien behandelt worden sind. Weitere Informationen zu diesem Thema finden Sie im Haupttext dieser Broschüre. Ebenso können Sie Ihre diesbezüglichen Fragen mit den Personen besprechen, die für die Durchführung der klinischen Studie verantwortlich sind. [siehe Kapitel 8]

## Es wird Ihnen angeboten an einer klinischen Studie teilzunehmen. Woran können Sie Ihre Entscheidung ausrichten?

Vor Teilnahme an einer Studie müssen Sie oder Ihre Familie eine Einwilligungserklärung abgeben. [siehe Kapitel 5]. Im Folgenden sind einige Punkte aufgelistet, von denen Sie sich vorab überzeugen sollten.

*Experimentelle Nachweise, dass die Behandlung wirksam ist.* Jede Behandlung, die klinisch geprüft wird, sollte zuvor an Tieren mit Rückenmarksverletzungen getestet worden sein und dabei eine deutliche Zustandsverbesserung ohne toxische Nebenwirkungen erzielt haben. Dabei ist wichtig, dass diese positiven Ergebnisse veröffentlicht und von anderen Wissenschaftlern bewertet wurden. Zudem sollten sie von unabhängigen Labors erfolgreich wiederholt worden sein und den Verletzungsarten beim Menschen entsprechen. Auf Nachfrage sollten Sie einen detaillierten Bericht diesbezüglich bekommen. [siehe Kapitel 4]

*Nachweise, dass die Behandlung sicher und verträglich ist.* Vor Anwendung bei menschlichen Patienten sollte jede Behandlung eine Reihe von Verträglichkeitstests durchlaufen

haben. Dies kann bereits in Phase 1 oder 2 getestet worden sein.

*Studiendesign.* Sie sollten genau wissen, ob Sie an einer Studie in Phase 1, 2 oder 3 teilnehmen. Die Studie sollte zudem bei der zuständigen Aufsichtsbehörde registriert sein. In einer sorgfältig durchgeführten Phase-2- oder Phase-3-Studie gibt es eine Behandlungs- (Standard plus experimentelle Behandlung) und eine Kontrollgruppe (Standard plus Placebo Behandlung) und die Patienten werden im Zufallsprinzip der einen oder der anderen Gruppe zugeteilt. Es sollte sichergestellt sein, dass die auswertenden Personen „blind“ sind was Ihre Zugehörigkeit zur Behandlungs- oder Kontrollgruppe anbelangt. Nach der Behandlung ist für einen Zeitraum von oftmals bis zu einem Jahr nach der Therapie eine Reihe von Nachuntersuchungen in der zuständigen Klinik nötig. Diese Nachuntersuchungen sollten für Sie kostenfrei sein. Am Ende der Studie sollte es eine klare Regelung geben, was Patienten aus der Behandlungs- und auch der Kontrollgruppe an Möglichkeiten angeboten wird.

## Wo können Sie sich informieren?

Sie haben eine Reihe von Möglichkeiten:

- Es gibt gute Internetseiten von verschiedenen Organisationen, die sich mit Rückenmarksverletzungen beschäftigen und Mitglied der ICCP sind (siehe Seite 39). Sie können diese Stiftungen direkt kontaktieren und sich dort informieren. Oftmals werden Sie es dabei mit Menschen zu tun haben, die selbst eine Rückenmarksverletzung erlitten haben. Auch einige staatliche Forschungseinrichtungen stellen auf ihren Internetseiten nützliche Informationen zur Verfügung (z. B. die National Institutes for Health in den USA).
- Rückenmarkforscher stehen im Allgemeinen gern mit ihrem professionellen Rat zur Seite, wenn man sie darum bittet. Am besten nehmen Sie per E-Mail Kontakt auf. Die Namen von entsprechenden Forschern erhalten Sie von den Stiftungen.
- Die meisten Patienten haben einen Hausarzt, der entweder selbst beratend tätig werden kann oder aber weiß, an wen man sich wenden sollte.
- Lesen Sie weiter: Im Haupttext der Broschüre finden Sie viele detaillierte Informationen zu den Themen, die

in dieser Kurzdarstellung angeschnitten wurden. Wir beginnen mit einem Überblick über die ASIA-Skala und die spontane Erholung und analysieren im Weiteren die Risiken einer nicht zugelassenen Therapie. Wir untersuchen detailliert den Aufbau einer klinischen Studie, von Phase 1 bis Phase 4, sowie alles Wesentliche zu den Themen Studiendesign und präklinische Studien. Ethische Grundsätze bei der Durchführung klinischer Studien, Befangenheit, Kontrollen bzw. Kontrollgruppen und die Bedeutung der Einwilligungserklärung werden ebenfalls besprochen. Wir diskutieren einige der Skalen, mithilfe deren der funktionelle Nutzen einer Therapie gemessen werden kann und zeigen einige der möglichen Bedenken im Hinblick auf die erneute Teilnahme an einer klinischen Studie auf. Darüber hinaus stellen wir Ihnen einige experimentelle Therapieansätze für Rückenmarksverletzungen vor, die derzeit erforscht werden. Und schließlich finden Sie in dieser Broschüre einen Katalog von Fragen, die Sie im Falle einer Einladung zur Teilnahme an einer klinischen Studie dem zuständigen Arzt stellen sollten. Diese Checkliste soll Ihnen helfen, die richtige Entscheidung zu treffen.

# 1 Warum gibt es diese Broschüre?

Diese Broschüre richtet sich in erster Linie an Menschen, die von einer Rückenmarksverletzung (Spinal Cord Injury, SCI) betroffen sind, an ihre Familien und Freunde. Sie bietet aber auch für Wissenschaftler und Menschen, die im Gesundheitswesen tätig sind, nützliche Informationen hinsichtlich experimenteller Therapieansätze für Rückenmarksverletzungen.

Unser Ziel ist es, Ihnen bei Ihren Fragen in Bezug auf experimentelle Behandlungsformen und den Ablauf einer klinischen Studie\* für Rückenmarksverletzungen weiterzuhelfen. Insbesondere jedoch möchten wir Ihnen ein Fragenpaket zur Hand geben, das zu Ihrer Zufriedenheit beantwortet sein sollte, bevor Sie einer experimentellen Therapie zustimmen oder sich einverstanden erklären, an einem klinischen Studienprogramm teilzunehmen (siehe Kapitel 10).

Dieses Dokument stützt sich auf wissenschaftliche Arbeiten, die von Experten im Peer-Review begutachtet und in namhaften wissenschaftlichen und medizinischen Fachjournals veröffentlicht wurden, sowie auf die professionelle Meinung der Mitglieder eines internationalen Expertengremiums, bestehend aus Professoren und Ärzten mit umfassenden wissenschaftlichen und klinischen Erfahrungen im Bereich der Rückenmarksverletzungen, die großteils bereits selbst klinische Studien in diesem Bereich durchgeführt haben, und aus Fachleuten für die geltenden ethischen und rechtlichen Aspekte. Dieses Gremium, das SCI Clinical Guidelines Panel, hat eine erste Empfehlung für die ordnungsgemäße Durchführung einer klinischen Studie für Rückenmarksverletzungen erarbeitet. Diese Empfehlungen wurden von Experten des entsprechenden Gebiets begutachtet und im Fachjournal *Spinal Cord* veröffentlicht.<sup>1,2,3,4</sup>

Im weltweiten Vergleich variiert die Zahl von Rückenmarksverletzungen (Paraplegie und Tetraplegie) pro Jahr nach Region zwischen weniger als 20 je einer Million Personen und mehr als 50 je einer Million Personen.<sup>5</sup> Die Gesamtzahl der Personen, die weltweit mit einer Rückenmarksverletzung leben, liegt inzwischen jedoch bei über zwei Millionen Menschen. Dies ist zurückzuführen auf die ständigen Verbesserungen bei der medizinischen Versorgung und auf die immer höhere Lebenserwartung von Menschen mit Rückenmarksverletzungen.

Wissenschaftler und Ärzte auf der ganzen Welt arbeiten daran, neue Behandlungsmethoden für Rückenmarksverletzungen zu finden und die funktionellen Ergebnisse und damit die Lebensqualität nach einer Schädigung des Rückenmarks zu verbessern. Die Liste an experimentellen Eingriffen, Therapien und Hilfsmitteln, die anhand von präklinischen Tiermodellen entwickelt wurden, ist lang. Aber was noch wichtiger ist: Damit diese potenziellen Therapiemöglichkeiten als zugelassene Behandlungen für Menschen mit einer Rückenmarksverletzung auf den Markt kommen können, müssen sie in naher Zukunft in ein klinisches Prüfungsprogramm aufgenommen werden.

Einige klinische Studien für Rückenmarksverletzungen sind vor kurzem in einer frühen klinischen Studienphase angelaufen und weitere Programme befinden sich in einer fortgeschrittenen Phase präklinischer Tierversuche.

Besorgnis erregend ist jedoch, dass einige experimentelle Therapien, wie beispielsweise Zelltransplantationen ins verletzte Rückenmark, bereits in die klinische Praxis aufgenommen wurden, ohne dass sie ein genehmigtes klinisches Studienprogramm komplett durchlaufen haben. Ein Ziel dieser Broschüre ist, die Unterschiede zwischen derartigen Vorgehensweisen und zuverlässigen klinischen Studien mit einem genehmigten Studiendesign aufzuzeigen.

Die International Campaign for Cures of spinal cord injury Paralysis (Internationale Kampagne zur Heilung von Querschnittslähmung als Folge von Rückenmarksverletzungen, ICCP) ist ein Zusammenschluss gemeinnütziger Organisationen, die es sich zum Ziel gemacht haben, die Entwicklung von Behandlungsmethoden für Rückenmarksverletzungen von tierexperimentellen Studien über klinische Studien hin zur zugelassenen klinischen Praxis zu unterstützen. Auf Seite 4 dieser Broschüre finden Sie alle Mitgliedsorganisationen aufgelistet.

Das SCI Clinical Guidelines Panel der ICCP betrifft das Design von klinischen Studien für die zunehmende Zahl von experimentellen zellbasierten und pharmazeutischen Medikamentenbehandlungen. Sowohl für Studien mit dem Ziel des Nervenschutzes bzw. zur Reparatur von verletztem Rückenmark für Patienten in der akuten als auch chronischen Phase nach Rückenmarksverletzung. Hintergrund dieser Ausrichtung sind die beträchtlichen Risiken und der mögliche Nutzen dieser Behandlungsmethoden und die Tatsache, dass einige dieser Behandlungen entweder ohne Abschluss einer klinischen Studie auf den Markt gekommen sind oder bald in klinische Studienprogramme aufgenommen werden. Die Mitglieder des Gremiums, deren Namen im Verzeichnis der Autoren zu finden sind, haben sich zur Verfügung gestellt und zwei Jahre lang an diesem Projekt mitgearbeitet (2004 bis 2006). Die Reise- und Unterbringungskosten der Gremiumsmitglieder wurden von der ICCP zum Teil übernommen. Für die logistische Koordination des Projekts war ICORD in Vancouver verantwortlich.

In dieser Broschüre finden Sie eine Diskussion zu den verschiedenen Faktoren, die bei der Gestaltung von klinischen Studien für Rückenmarksverletzungen berücksichtigt werden müssen und zur Frage, ob eine Person an einer klinischen Studie teilnehmen oder eine Behandlung akzeptieren sollte, die nicht durch ein genehmigtes klinisches Studienprogramm bestätigt wurde. Wir vertreten die Meinung, dass durch die Einhaltung vernünftiger Richtlinien für klinische Studien eine geregelte Vorgehensweise bei der Validierung von wirksamen Therapien möglich ist, die sowohl die funktionellen Fähigkeiten als auch die Lebensqualität von Menschen mit einer Rückenmarksverletzung verbessern können.

\* Begriffe, die im Glossar näher erläutert werden, sind bei erstmaligem Vorkommen im Text rot unterstrichen

# 2 Wie groß sind die Chancen auf eine Verbesserung der funktionellen Fähigkeiten nach einer Rückenmarksverletzung ohne experimentelle Behandlung oder der Transplantation von Zellen?

In welchem Umfang mit einer natürlichen oder einer spontanen Erholung der funktionellen Eigenschaften nach einer Rückenmarksverletzung zu rechnen ist, hängt primär von der Schwere oder dem Ausmaß der Schädigung ab. Die gebräuchlichste klinische Bewertungsmethode hierfür ist die Klassifizierung der Ausmaße einer Rückenmarksverletzung nach der ASIA Impairment Scale (Abb. 1), einer Schadensskala, die ursprünglich von der American Spinal Injury Association (ASIA) entwickelt wurde. Um die Ergebnisse der wenigen klinischen Studien zu bewerten, die zum jetzigen Zeitpunkt abgeschlossen sind, wurden ebenfalls Bestandteile der ASIA-Skala verwendet.

Die ASIA-Skala wurde als Klassifizierungssystem für das neurologische Niveau und die Schwere einer Rückenmarksverletzung<sup>6</sup> entwickelt und beruht auf einer genauen Bewertung der Verletzung, die sämtliche erhaltenen sensiblen und motorischen bzw. Muskelfunktionen abbildet

(Abb. 2). Es wird kontinuierlich von einem internationalen Gremium überprüft und weiterentwickelt. Ein großer Vorteil der ASIA-Skala liegt darin, dass für die Anwendung keine oder kaum Gerätschaften erforderlich sind.

**ASIA IMPAIRMENT SCALE**

- A=Complete:** no motor or sensory function is preserved in the sacral segments S4-S5
- B=Incomplete:** sensory but not motor function is preserved below the neurological level and includes the sacral segments S4-S5
- C=Incomplete:** motor function is preserved below the neurological level, and more than half of key muscles below the neurological level have a muscle grade less than 3
- D=Incomplete:** motor function is preserved below the neurological level, and at least half of key muscles below the neurological level have a muscle grade of 3 or more
- E=Normal:** motor and sensory function are normal

**CLINICAL SYNDROMES**

- Central Cord
- Brown-Sequard
- Anterior Cord
- Conus Medullaris
- Cauda Equina

Abbildung 1: Die gebräuchlichste Klassifikation von Rückenmarksverletzungen (ASIA-Stufen A – E)

## ASIA

### STANDARD NEUROLOGICAL CLASSIFICATION OF SPINAL CORD INJURY

**MOTOR**  
KEY MUSCLES

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

Elbow flexors  
Wrist extensors  
Elbow extensors  
Finger flexors (distal phalanx of middle finger)  
Finger abductors (little finger)

Hip flexors  
Knee extensors  
Ankle dorsiflexors  
Long toe extensors  
Ankle plantar flexors

Voluntary anal contraction (Yes/No)

**SENSORY**  
KEY SENSORY POINTS

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

Any anal sensation (Yes/No)

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

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

TOTALS  $\square + \square = \square$  **MOTOR SCORE** (MAXIMUM) (50) (50) (100)

TOTALS  $\left\{ \begin{matrix} \square + \square \\ \square + \square \end{matrix} \right\} = \square$  **PIN PRICK SCORE** (MAXIMUM) (56) (56) (56) (56)

$\square + \square = \square$  **LIGHT TOUCH SCORE** (max: 112)

**NEUROLOGICAL LEVEL**  
The most caudal segment with normal function

|         |   |   |
|---------|---|---|
| SENSORY | R | L |
| MOTOR   |   |   |

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

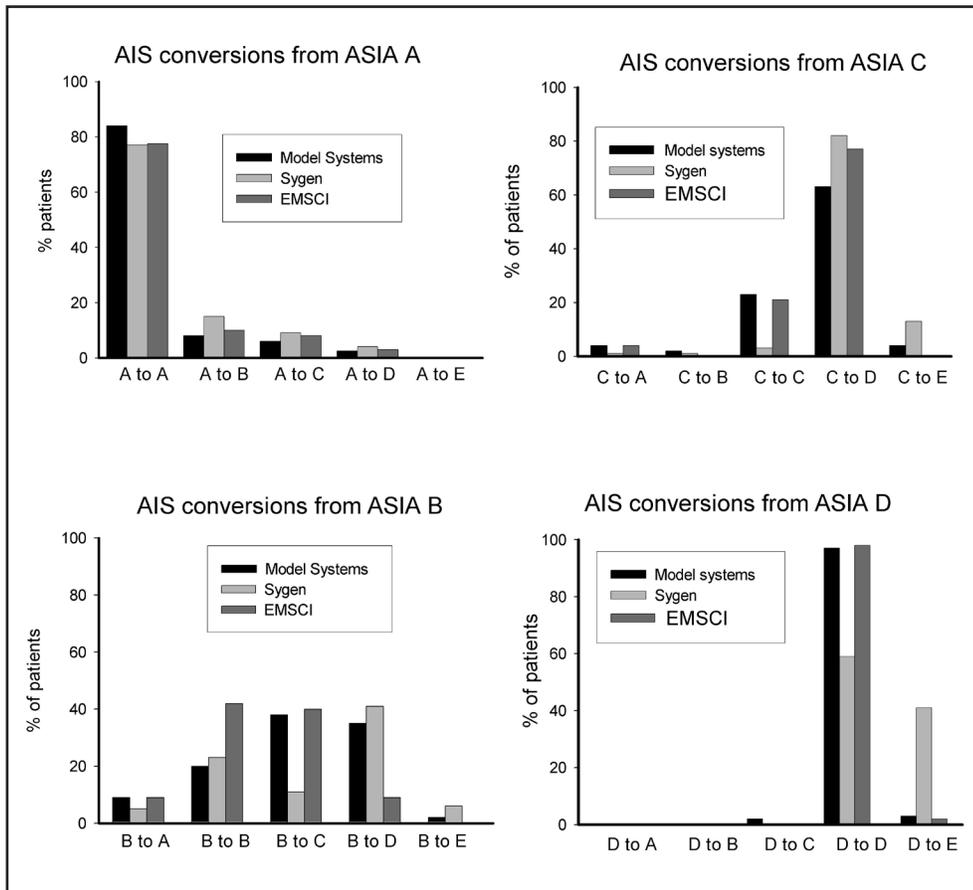
**ASIA IMPAIRMENT SCALE**

**ZONE OF PARTIAL PRESERVATION**  
Caudal extent of partially innervated segments

|         |   |   |
|---------|---|---|
| SENSORY | R | L |
| MOTOR   |   |   |

This form may be copied freely but should not be altered without permission from the American Spinal Injury Association. 2000 Rev.

Abbildung 2: Die Kennmuskeln und sensiblen Kennzonen, die entlang des Rückenmarks untersucht wurden. Jeder repräsentative Muskel wird nach der Stärke der Kontraktion eingestuft von 0 bis 5, wohingegen die Wahrnehmung einer leichten Berührung oder einer Nadelstichreizung nach einer kleineren Skala von 0 bis 2 eingestuft wird. Hinweis: Für die obere zervikale Region (Halsrückenmark) oder die thorakale Region (Brust Rückenmark) gibt es keine zuverlässig Methode zur Überprüfung der motorischen Funktionen.



**Abbildung 3:** Der prozentuale Anteil an Personen mit einer Rückenmarksverletzung, die aus den jeweiligen anfänglichen ASIA-Einstufungen in eine andere ASIA-Einstufung wechseln. Die erste Klassifizierung wird üblicherweise innerhalb der ersten drei Tage bis vier Wochen nach der Schädigung vorgenommen. In dieser Abbildung wurde die ASIA-Klassifizierung ein Jahr nach der Schädigung nochmals überprüft; die prozentuale Veränderung gegenüber der anfänglichen Klassifizierung ist hier dargestellt. Zum Beispiel fallen ca. 80 % der Personen, die anfänglich als ASIA A eingestuft wurden, auch nach einem Jahr noch in die ASIA-A-Stufe.

Diese Angaben stammen aus der U.S. Model Systems Datenbank für Modellsysteme, der Sygen-Datenbank für klinische Studien und der EMSCI-Datenbank (Europäische Multicenter-Studie zu Rückenmarksverletzungen). Obwohl mehr als zwanzig Jahre zwischen der Erhebung einiger Daten für die U.S. Model Systems Datenbank im Vergleich zur EMSCI-Datenbank liegen, gibt es Überschneidungen hinsichtlich des von beiden Gruppen beobachteten Umfangs der spontanen Erholungen nach einer Rückenmarksverletzung. Aufgrund der immer besser werdenden Notfallversorgung, Sofortbehandlung und Rehabilitation ist davon auszugehen, dass diese Daten bei den Erholungsraten eine Steigerung aufweisen werden.

Die Einstufungen nach der ASIA-Skala und die entsprechenden sensiblen und motorischen Bewertungen können immer noch relativ subjektiv sein. Eine richtige Einordnung und die korrekte Interpretation der Ergebnisse sind nur mit einer fundierten Ausbildung möglich. Da die ASIA-Skala relativ leicht anzuwenden und weltweit sehr verbreitet ist, wurde dieses Klassifizierungssystem bislang als Messinstrument für den Verlauf der neurologischen Funktionen nach einer Rückenmarksverletzung herangezogen, ungeachtet der Tatsache, ob das Verlaufsbild auf eine spontane Erholung oder auf das Ergebnis eines therapeutischen Eingriffs zurückzuführen ist. Abbildungen 1 und 2 zeigen einige der funktionellen Unterschiede zwischen den verschiedenen ASIA-Klassifizierungsstufen von ASIA A bis ASIA E.

Personen, deren Schädigung zunächst als komplette Lähmung eingestuft wird, mit einem völligen Verlust von Gefühl und Muskelfunktion unterhalb der Verletzungsstelle, fallen in die Stufe ASIA A (Abb. 1 und 2) und haben die geringsten Aussichten auf ein Wiedererlangen weiterer Funktionen nach der Rückenmarksschädigung. Mehrere Studien deuten darauf hin, dass ca. 80 % dieser Patienten in Stufe ASIA A bleiben (Abb. 3). Personen, die noch über eine Restsensibilität auf Höhe des Afterschließmuskels verfügen, jedoch unterhalb der Verletzungsstelle keinerlei motorische Funktionen aufweisen, fallen in die Stufe ASIA B. Bei 40 % der Patienten, die zunächst als ASIA B eingestuft werden, besteht die Möglichkeit, dass sie in Stufe ASIA C wechseln, obwohl ein Großteil der wiedererlangten motorischen

Funktionen nur teilweise einsatzfähig sein wird (Abb. 3). Erfreulich ist jedoch, dass bis zu 40 % der Patienten, die anfänglich als ASIA B eingestuft werden, in die Stufe ASIA D wechseln. In diesem Fall weist die Mehrzahl der Muskeln brauchbare funktionelle Fähigkeiten auf. Die Mehrzahl (60 % bis 80 %) der Personen, die anfänglich der Stufe ASIA C zugeordnet werden, erholt sich schließlich soweit, dass sie in die Stufe ASIA D fallen (Abb. 1 und 3). Viele der Patienten in Stufe ASIA D sind fähig, selbständig zu gehen.

Folglich gibt es auch dann, wenn anfangs nur eine Restsensibilität erhalten geblieben ist (Klassifikation ASIA B), hinreichende Belege für eine funktionelle Verbesserung. Im Durchschnitt ist besonders bei Patienten, bei denen es anfangs Hinweise auf ein Vorhandensein von minimalen motorischen Funktionen gab (ASIA C), ein drastische Verbesserung im funktionellen Bereich festzustellen. Jüngste Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass Patienten mit einer inkompletten Querschnittslähmung (ASIA B bis D) ihre funktionellen Fähigkeiten mit einer intensiven und aktiven körperlichen Rehabilitation auch nach der Rückenmarksverletzung weiter verbessern können.<sup>7</sup>

Damit steht ein Patient mit inkompletter Lähmung vor der schwierigen Entscheidung, die Vor- und Nachteile einer invasiven experimentellen Therapie gegeneinander abzuwägen, wie beispielsweise der direkten Transplantation von Zellen in das Rückenmark oder der Verabreichung von Medikamenten in den Körper. Wird die Therapie zu einer Verbesserung meiner funktionellen Fähigkeiten führen oder

riskiere ich zu verlieren, was ich bereits wiedererlangt habe? Derart schwierige Entscheidungen erfordern eine nüchterne und objektive Bewertung aller Risiken und aller Vorteile,

basierend auf dem aktuellen präklinischen und klinischen Wissensstand.

### 3 Worin liegen die Risiken einer Therapie, die nicht von der entsprechenden nationalen Aufsichtsbehörde genehmigt wurde?

Sich einer Therapie zu unterziehen, die nicht von einer entsprechenden Aufsichtsbehörde, wie beispielsweise der Arzneimittelzulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) in den USA, anerkannt und genehmigt wurde, ist mit möglichen Risiken verbunden. Die Aufgabe von Gesundheitsbehörden besteht darin zu gewährleisten, dass gewisse Mindeststandards sowohl für die Risiken als auch für den Nutzen einer bestimmten Behandlungsmethode quantifiziert werden, bevor diese innerhalb der im Rahmen einer genehmigten klinischen Studie festgelegten Grenzwerte als verträglich und wirksam zugelassen werden kann. Die Teilnahme an einer nicht genehmigten Therapie führt sehr wahrscheinlich nicht zu einer funktionellen Verbesserung, die eindeutig der Behandlung zuzuschreiben ist, birgt aber unbekannte und möglicherweise schädliche Risiken.

In den meisten Ländern wurden allgemeine Richtlinien für die Durchführung von klinischen Studien übernommen und ratifiziert. Diese Richtlinien sollen die Patienten vor den möglichen Folgeschäden einer unbegründeten und nicht genehmigten Behandlungsmethode schützen. Im Bereich der Rückenmarksverletzungen umfasst dies:

1. vermehrte und dauerhafte Schmerzen,
2. zunehmende neurologische Verschlechterung,
3. zunehmende körperliche Funktionseinschränkungen,

4. andere medizinische Komplikationen und/oder
5. den Tod.

Sollten durch eine nicht genehmigte Therapie zudem medizinische Komplikationen entstehen, sind die Kosten für die anschließende medizinische Versorgung ggf. nicht gedeckt bzw. Unterstützungsleistungen aufgrund einer Funktionseinschränkung werden nicht gewährt. Abhängig von der Art der Behandlung besteht auch die Möglichkeit, dass eine Teilnahme an künftigen klinischen Studien für Rückenmarksverletzungen nur eingeschränkt oder gar nicht mehr möglich ist (siehe Kapitel 8).

Patienten mit einer Rückenmarksschädigung, ebenso wie ihre Familien, sind häufig der Auffassung, dass das Gesundheitswesen in den Industrieländern neue Therapieformen, die in Schwellenländern oftmals schon verfügbar sind, nur sehr langsame und zögerlich einführt. Tatsächlich jedoch bemühen sich (in den Industrieländern) Forscher, Krankenhausärzte und Institutionen, die im Bereich der Rückenmarksverletzungen tätig sind, mit aller Kraft darum, neue Behandlungsformen anzubieten. Die Voraussetzung hierfür ist jedoch, dass diese Behandlungsformen in einem objektiven und vorurteilsfreien Prüfungsverfahren als verträglich und wirksam eingestuft wurden und zwar unter Einhaltung von genau festgelegten Standards.

### 4 Was ist eine klinische Studie und wie sieht der präklinische Entwicklungsprozess einer therapeutischen Behandlungsmethode für Rückenmarksverletzungen aus?

Eine klinische Studie ist eine Forschungsstudie, bei der die Wirksamkeit einer neuen Therapie oder eines neuen Medikaments am Menschen erprobt wird. Eine klinische Studie gliedert sich in vier Phasen (oder Stufen). Damit die zuständige Aufsichtsbehörde der therapeutischen Maßnahme die Zulassung zum klinischen Einsatz erteilen kann, muss sie üblicherweise alle vier Studienphasen durchlaufen, wobei jede Phase ggf. eine Reihe von aufeinander folgenden oder parallelen Tests beinhaltet.

**Phase 1 – Sicherheit und Verträglichkeit:** In Phase 1 („Pilotphase“) wird der Wirkstoff oder die Behandlung erstmals am menschlichen Körper getestet (z. B. ein experimentelles Arzneimittel, eine Zelltransplantation, eine Rehabilitationsstrategie oder ein Hilfsmittel). Dabei werden verschiedene Aspekte hinsichtlich der Sicherheit und der Verträglichkeit der Behandlung für den menschlichen Körper untersucht, häufig nur an einer kleinen Gruppe von Versuchspersonen. Eine Phase-1-Studie (siehe Seite 15) basiert üblicherweise auf umfassenden präklinischen

Beurteilungen zur Sicherheit der Behandlung und ist so ausgelegt, dass ein Sicherheitsabstand zur höchsten Dosierung und längsten Anwendungsdauer, die für die jeweilige Behandlung in Tierversuchen und/oder früheren Versuchen am menschlichen Körper ermittelt wurde, eingebaut ist. Die Beurteilung der Sicherheit einer Therapie ist in allen Phasen der klinischen Entwicklung ein wichtiger Aspekt, in Phase-1-Studien jedoch liegt das Hauptaugenmerk auf diesem Punkt, da hier die häufigsten negativen Ereignisse (Nebenwirkungen oder Komplikationen) einer Behandlung aufgedeckt werden.

Ein weiterer wichtiger Aspekt einer Phase-1-Medikamentenstudie ist die Ermittlung der Pharmakokinetik und möglicherweise auch der Pharmakodynamik des Arzneimittels. Pharmakokinetik bezeichnet die Erforschung dessen, was der Körper nach Verabreichung eines Arzneimittels mit dem Wirkstoff macht, wobei der Schwerpunkt auf der Absorptionszeit des Arzneimittels in den Körper, der Verteilung in den verschiedenen Körpergeweben,

Art und Umfang der Verstoffwechslung bzw. Umwandlung im Organismus und Art und Weise der Ausscheidung liegt. Pharmakodynamik dagegen ist die Lehre über die Wirkung von Arzneimitteln im menschlichen Organismus. Das besondere Augenmerk liegt hier auf den biochemischen und physiologischen Auswirkungen eines Wirkstoffes, sowie den Wirkmechanismen und der Dosis-Wirkbeziehung eines Arzneimittels. Bei zellulären Therapien sind entsprechende Studien zur weiteren Entwicklung bzw. zum Verbleib der implantierten Zellen oder des implantierten Gewebes von hoher Wichtigkeit, jedoch sind solche Studien weitaus schwerer umzusetzen.

Phase-1-Studien können eine Kontrollgruppe einbeziehen (dies ist jedoch häufig nicht der Fall) und werden normalerweise „nicht verblindet“ durchgeführt, d. h. als Open-Label-Studie. Dabei wissen sowohl Prüfer als auch Teilnehmer, welche Medikamente getestet und welche Dosierungen verwendet werden. Phase-1-Studien zu nicht invasiven oder kaum invasiven Therapien (d. h. ohne chirurgische Eingriffe) werden häufig mit gesunden Freiwilligen durchgeführt. Viele der möglichen Rückenmarksbehandlungen dagegen sind tendenziell eher invasiv; die meisten Phase-1-Studien in diesem Bereich würden also vermutlich mit Personen erfolgen, die an einer Rückenmarksverletzung leiden. Dadurch ergibt sich bereits bei der ersten Erprobung am Menschen die Möglichkeit einer vorläufigen Beurteilung des möglichen therapeutischen Nutzens einer experimentellen Therapie. In diesem Fall wird die Studie häufig umbenannt in eine Phase-1/2a-Studie. Bitte beachten Sie, dass sämtliche Daten zur Wirksamkeit (zum klinischen Nutzen) einer Behandlung, die in einer Phase-1/2a-Studie ermittelt wurden, keine Validierung der besagten Behandlung darstellen, hauptsächlich aufgrund der geringen Anzahl an Testpersonen und der fehlenden blinden Beurteilung.

**Phase 2 – Therapeutische Erforschung:** In Phase-2-Studien liegt das Hauptaugenmerk auf der Untersuchung der Wirksamkeit einer Behandlung im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, die entweder keine Behandlung oder eine Placebo-Behandlung erhält. In dieser klinischen Phase werden die für die Feststellung des therapeutischen Nutzens einer Behandlung am besten geeigneten Messparameter untersucht. Eine Phase-2-Studie soll demnach die „Aktivität“ einer Behandlung aufzeigen, d. h. dass die Behandlung positive Veränderungen bei bestimmten relevanten Ergebnisvariablen erzielt, wobei jedoch weniger strenge statistische Kriterien angelegt werden als bei Phase-3-Studien. Es gibt eine Reihe von möglichen

Studienprotokollen für Phase-2-Studien, jedoch sollten alle Studien in dieser Phase eine Kontrollgruppe und irgendeine Form der blinden Beurteilung beinhalten, d. h. dass die Person, die die Ergebnismessung vornimmt und/oder das Ergebnis auswertet, nicht weiß, welcher Behandlung die Testperson unterzogen wurde bzw. welcher Kontrollgruppe sie angehörte. Das optimale Studiendesign für eine Phase-2-Studie ist eine randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Control Trial, RCT), wobei die Studienteilnehmer prospektiv (d. h. vorausschauend) ausgewählt und nach dem Zufallsprinzip entweder der Studiengruppe oder der Kontrollgruppe zugeordnet werden und weder der prüfende Arzt noch – falls möglich – der Teilnehmer weiß, wer welcher Gruppe zugeteilt ist (Blindstudie).

Ein weiteres gängiges Merkmal von Phase-2-Studien sind die relativ restriktiven Einschlusskriterien. Dadurch soll ein gleichmäßiger Studienverlauf gewährleistet und zufällige bzw. willkürliche Abweichungen und Ergebnisse reduziert werden. Zum Beispiel ist es in einer Phase-2-Studie nicht optimal, die Ergebnisse von Testpersonen mit einer motorisch kompletten Lähmung (ASIA A und B) mit den Ergebnissen von Testpersonen mit einer motorisch inkompletten Lähmung (ASIA C und D) zu vergleichen. Um zu vermeiden, dass Äpfel mit Orangen verglichen werden, arbeiten viele Phase-2-Studien mit verschiedenen Studiengruppen (manchmal auch „Studienarme“ oder „Studienkohorten“ genannt), die sich jeweils klar von anderen Gruppen unterscheiden und separat beurteilt werden.

Obwohl die meisten Phase-2-Studien einen primären klinischen Endpunkt bzw. ein festes Ziel definieren, sollten für die Auswahl

des aussagekräftigsten Primärergebnisses für die folgende Phase-3-Studie trotzdem eine Reihe von unterschiedlichen klinischen Endpunkten (Sekundärergebnisse) mitbeurteilt werden. Es ist nicht unüblich, dass mehrere Phase-2-Studien durchgeführt werden, um weitere Zielpopulationen zu untersuchen, die ebenfalls von dem Wirkstoff profitieren könnten.

**Phase 3 – Therapeutische Wirksamkeit:** Phase-3-Studien sind im Allgemeinen die entscheidenden klinischen Studien (Pivotstudien) und finden üblicherweise in Form einer randomisierten, kontrollierten Studie statt. Phase 3 dient dem Nachweis der Erkenntnisse aus Phase 2 hinsichtlich des klinischen Nutzens der experimentellen Therapie. Für den Nachweis der statistischen Signifikanz einer Therapie wird eine große Gruppe von Patienten einbezogen und die Studie wird multizentrisch, d. h. in mehreren Studienzentren, durchgeführt. Im Rahmen dieser Studien ergeben sich

Phase-1-Studien überprüfen eine neue experimentelle Therapie erstmals an einer kleinen Gruppe von Versuchspersonen (20 bis 80), um die Sicherheit der Behandlungsmethode zu bestimmen (sichere Dosierempfehlungen, Feststellung der Nebenwirkungen etc.).

Phase-2-Studien untersuchen die experimentellen Therapien auf die biologische Wirksamkeit und den klinischen Nutzen in einer größeren Gruppe von Menschen (mehrere hundert Personen), um die Wirksamkeit der Therapie festzustellen und weitere Untersuchungen zur Sicherheit der Behandlung anstellen zu können.

Phase-3-Studien beziehen für die weitere Untersuchung der Wirksamkeit einer Therapie eine große Anzahl an Personen ein (zwischen mehreren hundert und mehreren tausend Patienten). Hierbei wird die Therapie mit anderen Standardbehandlungsformen oder experimentellen Therapien verglichen; negative Auswirkungen werden genau überwacht.

Phase-4-Studien werden nach Marktzulassung der Therapie oder des Medikaments durchgeführt. Diese Studien dienen dazu, die Wirksamkeit einer zugelassenen Therapie in der breiten Bevölkerung zu untersuchen und alle etwaigen negativen Auswirkungen der großflächigen Anwendung zu erfassen.

zudem die aussagekräftigsten Ergebnisse hinsichtlich der Sicherheit einer Behandlung, da bei Phase-3-Studien in der Regel mehrere tausend Patienten einbezogen und Erkenntnisse sowohl von einer behandelten Studiengruppe als auch von einer Placebogruppe gewonnen werden. Hier ist ein objektiver Vergleich der Häufigkeit der verschiedenen negativen Ereignisse möglich, ebenso wie einer Vielzahl anderer klinischer Messergebnisse, die genauestens auf mögliche unerwartete oder unerwünschte Veränderungen hin untersucht werden.

Wurde die Studie der Phase 2 mit einer klar abgegrenzten Gruppe von rückenmarkverletzten Patienten durchgeführt, kann auch in Erwägung gezogen werden, eine breitere Auswahl an Probanden in die Phase-3-Studie aufzunehmen. Gleichwohl ist es ratsam, das Studiendesign in Phase 3 stark an das Design der vorausgehenden Phase-2-Studie anzulehnen. Das Ergebnis der Studie ist damit berechenbarer. Ebenso lässt sich nur präzise bestimmen, wie viele Probanden für eine statistisch signifikante Phase-3-Studie nötig sind, wenn auf bestehende Daten aus einer ähnlichen Studie mit ähnlichen Testpersonen zurückgegriffen werden kann.

Wenn die Prüfungen der Phase 3 mit dem begründeten und statistisch signifikanten Nachweis des klinischen Nutzens der therapeutischen Maßnahme und mit einem akzeptablen Sicherheitsprofil abschließen, folgt in der Regel ein Antrag auf Marktzulassung bei der zuständigen Aufsichtsbehörde. Einige Rechtssysteme wie beispielsweise die Vereinigten Staaten setzen für die Zulassung der Therapie voraus, dass eine zweite bestätigende Phase-3-Studie durchgeführt wird, jedoch wird diese Anforderung von vielen, verschiedenen Faktoren beeinflusst, wie beispielsweise dem relativen Nutzen von bewährten Behandlungsmethoden. Für den Zulassungsantrag ist die Vorlage einer umfassenden Dokumentation aller durchgeführten präklinischen und klinischen Studien erforderlich, ebenso wie eines medizinischen Berichts zu jeder einzelnen Testperson, sodass die zuständige Aufsichtsbehörde eine unabhängige Analyse sämtlicher erhobener Daten in Bezug auf die Sicherheit und Wirksamkeit einer neuen Therapie durchführen kann.

**Phase 4 – Therapeutischer Einsatz:** Phase 4 beginnt mit der Marktzulassung, der Namensgebung und der Einführung der therapeutischen Maßnahme in die klinische Praxis für eine bestimmte Art von Störung. Die Behandlung bzw. der Wirkstoff wird in dieser Phase weiterhin im Hinblick auf die therapeutische Sicherheit (mögliche Gegenanzeigen und Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln) überwacht, es erfolgt eine weitere Optimierung der Dosierung und des Verabreichungsplans und es laufen weitere Untersuchungen zur Erfassung zusätzlicher Informationen hinsichtlich der Risiken, des Nutzens und des optimalen Einsatzes der Behandlung bzw. des Wirkstoffes.

#### **Studiendesign und Aufbau eines klinischen**

**Studienprotokolls:** Es gibt zahlreiche Möglichkeiten für die Gestaltung einer klinischen Studie und jede Variante weist bestimmte Stärken und Einschränkungen auf. Ein wichtiges Kriterium bei allen klinischen Studien ist die

mögliche – wenn auch unbeabsichtigte – Befangenheit, also die Einflussnahme auf die Interpretation der klinischen Ergebnisse. Es gibt verschiedene Verblindungsstufen, mit deren Hilfe eingeschränkt und gesteuert werden soll, wer Kenntnisse darüber hat, welche Behandlung der Proband erhalten hat bzw. ob er überhaupt behandelt wurde. Die erste klinische Studie ist oftmals eine nicht verblindete Open-Label-Studie. Dabei weiß sowohl der prüfende Arzt als auch der Teilnehmer, welche Behandlung er erhalten hat. Diese Vorgehensweise ist normalerweise Phase-1-Studien vorbehalten, da es hierbei um die Feststellung der Sicherheit einer Behandlung geht. Open-Label-Protokolle kamen bislang sowohl bei Medikamentenstudien als auch bei Studien mit chirurgischen Eingriffen am Rückenmark in Phase 1 zum Einsatz.<sup>8 9 10 11 12</sup>

Die nächste Stufe ist eine einfachblinde Studie. Hierbei ist entweder der prüfende Arzt oder die Testperson „blind“. Bei Studien zu Rückenmarksverletzungen, bei denen gemäß Studienprotokoll ein chirurgischer Eingriff nötig ist, muss der operierende Arzt wissen, welche Maßnahmen an der Testperson durchzuführen sind. Und obwohl es wünschenswert ist, dass weder die Testpersonen der Experimentalgruppe noch die der Kontrollgruppe wissen, welcher Art von Behandlung sie unterzogen werden, ist dies oftmals nicht möglich. In jedem Fall jedoch ist es wichtig, dass die für die Bewertung der Ergebnisse verantwortlichen Personen nicht wissen, welche Art der Behandlung angewandt wurde. Damit der Proband der auswertenden Person keinen Hinweis auf die Gruppenzugehörigkeit gibt, ist hier ggf. eine strenge Überwachung erforderlich.

Bei Scheinoperationen (Placebo) kann der Einsatz von Verblindungstechniken ethische oder rechtliche Probleme aufwerfen. Trotzdem wurden Scheinoperationen in den letzten Jahren verstärkt bei Studien zu neurologischen Störungen eingesetzt und haben sich als entscheidend für das Verständnis und für die Interpretation der Ergebnisse erwiesen.<sup>13 14</sup> Somit sollten sie auch bei Studien zu Rückenmarksverletzungen in Betracht gezogen werden. Die Beurteilung der Ergebnisse sollte auch hier „blind“ erfolgen. Hierfür kann beispielsweise die Stelle des Eingriffs während der Untersuchung durch verschiedene Prüfer identisch bandagiert werden. Die Einfachverblindung bei einer primären Ergebnismessung wurde in kürzlich durchgeführten randomisierten, kontrollierten Phase-2-Studien zur Behandlung von Rückenmarksverletzungen mit den weißen Blutkörperchen des Patienten (autologe Makrophagen) eingesetzt.<sup>12</sup>

In einer doppelblinden Studie schließlich wissen weder die Studienteilnehmer noch die Prüfer, die Studienmitarbeiter oder der Finanzgeber, welche Testperson welche Behandlung erhalten hat. Optimalerweise sollten die Behandlungen weder aufgrund von persönlichen Erfahrungen noch aufgrund des Anscheins, der Dauer oder der Verabreichungsmethode weder von den Probanden noch den Prüfern sowie den Forschungs- oder Klinikmitarbeitern unterschieden werden können. Dieser Zustand sollte über den gesamten Verlauf der Studie aufrechterhalten werden, von der Eignungsfeststellung bis hin zur

Beurteilung sämtlicher Ergebnisse. Die Doppelverblindung kam in einer Reihe von pharmakologischen Studien zu Rückenmarksverletzungen zum Einsatz, wie der Untersuchung von Methylprednisolon und GM1-Gangliosiden bei akuten Rückenmarksverletzungen<sup>15,16,17,18,19</sup>, 4-Aminopyridin bei chronischen Rückenmarksverletzungen<sup>20,21</sup> und in chirurgischen Studien zur Parkinson-Krankheit<sup>10</sup>.

Das Parallelgruppendesign ist das gängigste Studiendesign für entscheidende Phase-3-Studien. Die Probanden werden einem oder mehreren Studienarmen im Zufallsprinzip zugeordnet (häufig in gleicher Zahl). Jeder Studienarm prüft eine andere Behandlung oder Kombination von Behandlungen. Die Behandlungen können das zu untersuchende Produkt in einer einfachen oder mehrfachen Dosierung umfassen und ein oder mehrere Kontrollpräparate wie beispielsweise ein inaktiver Placebo-Wirkstoff<sup>16,22</sup> oder einen Vergleichswirkstoff<sup>15,23</sup>. Der Einsatz einer bewährten Behandlungsmethode erfolgt ggf. in beiden Studienarmen, in der Experimental- und in der Kontrollgruppe, wie beispielsweise bei der Untersuchung von Methylprednisolon in der GM1-Multicenter-Studie<sup>19</sup>. Die dem Parallelgruppendesign zugrunde liegenden Annahmen sind weniger komplex und stabiler als bei anderen Studiendesigns.

Bei Crossover-Studien wird die Reihenfolge, nach der die Testpersonen für einen bestimmten Zeitraum zwei oder mehrere Behandlungen erhalten (z. B. placebokontrolliert und experimentell-therapeutisch), per Zufallsprinzip festgelegt. Die Testpersonen erhalten also zu unterschiedlichen Zeitpunkten die zu testende Behandlung und die Placebo-Behandlung und fungieren somit als ihre eigene Kontrollinstanz. Dieser Ansatz kam zum Einsatz bei der Untersuchung von 4-Aminopyridin bei chronischen Verletzungen<sup>20</sup>. In diesem Fall, d. h. wenn die Probanden als ihre eigene Kontrollinstanz fungieren, sollten die funktionellen Fähigkeiten der Testperson vor Anwendung der zu testenden Behandlung stabil (unverändert) sein. Da die funktionellen Fähigkeiten einer Person mit einer akuten oder subakuten Rückenmarksverletzung innerhalb eines kurzen Zeitraums stark variieren können, eignet sich diese Art von Studiendesign normalerweise nur für chronische Rückenmarksverletzungen, da hierbei die zu beurteilenden funktionellen Fähigkeiten erwartungsgemäß relativ stabil sind.

Die relevanten Auswirkungen einer Behandlung sollten sich in vollem Umfang während des Behandlungszeitraums zeigen und nach Ende der Behandlung zurückgehen. Von besonderer Bedeutung bei einer Crossover-Studie ist das mögliche Auftreten von Spätauswirkungen (übertragener Einfluss) der experimentellen Therapie oder der Placebo-Behandlung. Diese Spätauswirkungen können das Ergebnis noch nach dem Wechsel der Behandlungsmethode beeinflussen. Der Zeitraum zwischen den unterschiedlichen Behandlungen sollte ausreichend lange bemessen sein, sodass sämtliche etwaigen Auswirkungen der vorhergehenden Behandlung zurückgehen können. Ein Vorteil von Crossover-Studien liegt jedoch darin, dass eine bestimmte statistische Signifikanz mit einer kleineren Anzahl von Testpersonen oder Beurteilungen erreicht werden kann.

### **Präklinischer Prozess für die Entwicklung einer therapeutischen Behandlungsmethode für Rückenmarksverletzungen:**

Für einen Großteil der Menschen, die mit einer Rückenmarksverletzung leben müssen, ist es wichtig, den Weg von einer wissenschaftlichen Erkenntnis hin zu einer zugelassenen Therapie nachvollziehen zu können. Unten haben wir die wesentlichen Schritte dieses Prozesses aufgelistet. Bitte beachten Sie, dass die im Rahmen von präklinischen Studien unter Einsatz von Tiermodellen aufgestellten Behauptungen keinerlei behördlichen Vorschriften und Einschränkungen unterliegen. Statt dessen werden die Aussagen der Wissenschaftler im Rahmen eines Peer-Reviews – ein Verfahren, das sämtliche anerkannten wissenschaftlichen oder medizinischen Fachjournale zum Einsatz bringen – von anderen Experten mit einer gesunden und häufig auch anspruchsvollen Skepsis kritisch beurteilt. Aus den unterschiedlichsten Gründen führen Wissenschaftler jedoch häufig Experimente nicht in dem Maße durch, wie es der Großteil der wissenschaftlichen Gemeinde für wünschenswert befinden würde, bevor eine therapeutische Entdeckung vom Tiermodell auf den Menschen übertragen wird. In den meisten, entwickelten Ländern gibt es jedoch glücklicherweise verschiedene Hürden, die im Hinblick auf die Sicherheit der Behandlung zur Zufriedenstellung der entsprechenden Aufsichtsbehörde erfüllt werden müssen, bevor die untersuchte Behandlung am Menschen erprobt werden kann.

Im Folgenden finden Sie ein optimales Validierungsverfahren für die Ergebnisse einer präklinischen Studie. Kernelement ist hierbei, dass die ersten Erkenntnisse von unabhängigen Studien einer oder mehrerer Gruppen von Wissenschaftlern bestätigt werden sollten. Die Validierung der aufgestellten Hypothese kann ggf. eine komplette Wiederholung des ursprünglichen Experiments erfordern oder auch:

1. die Durchführung von geringfügig anderen Arten oder Variationen von Experimenten zur experimentellen Rückenmarkstherapie, wodurch die Stabilität der Hypothese bewiesen werden soll. Nachdem also ein therapeutisches Ziel formuliert wurde, sollte es unter Einsatz einer Reihe unterschiedlicher wissenschaftlicher Techniken überprüft werden. Einige oder alle dieser zusätzlichen, wenngleich auch unterschiedlichen Ansätze sollten zu ähnlichen Ergebnissen führen.
2. die Durchführung von Experimenten mit unterschiedlichen Spezies, wodurch die wesentliche Natur des therapeutischen Ziels bzw. Eingriffs bewiesen werden soll. Die Meinungen gehen auseinander, ob vor Beginn einer klinischen Studie Versuche mit Primaten (z. B. Affen) durchgeführt werden müssen. Die meisten Wissenschaftler jedoch befürworten den Ansatz, dass auf jeden Fall mehr als ein Tiermodell einer Rückenmarksverletzung (d. h. mit unterschiedlichen Tierarten) vor Beginn einer klinischen Studie analysiert werden sollte. Normalerweise sind für die Beurteilung der Sicherheit einer Behandlung Untersuchungen mit zwei Spezies erforderlich.
3. die Durchführung von Experimenten mit der zur Simulation der Situation im menschlichen Körper klinisch am besten geeigneten Art von

Rückenmarksverletzung, wodurch die Relevanz der Erkenntnisse für die Anwendung am Menschen bewiesen werden soll. Forscher gelangen immer mehr zu der Überzeugung, dass die präklinische Wirksamkeit einer Behandlung anhand eines klinisch relevanten Modells der Situation im menschlichen Körper demonstriert werden sollte. Beim Menschen sind die meisten Rückenmarksverletzungen die Folge einer Kontusion oder einer Kompression. Wenn also die ursprüngliche These auf Basis einer durch eine Schnittwunde verursachten Rückenmarksverletzung aufgestellt wurde (d. h. durchtrenntes Rückenmark oder Einsatz eines Tiermodells mit einer minimalen Läsion des Rückenmarks), dann wären Experimente zur Untersuchung der Wirksamkeit der experimentellen Therapie bei einer Rückenmarksverletzung als Folge einer Kontusion ebenfalls wünschenswert.

Ein weiterer wichtiger Aspekt bei präklinischen Untersuchungen ist die Einbindung einer „funktionellen“ Ergebnismessung, die ähnliche Kriterien ansetzt wie bei einer klinischen Studie am Menschen. Anatomische Hinweise auf eine Regeneration der Nervenzellen sind in anderen Worten verlockend, aber ungenügend. Lässt sich in einer klinischen Studie der klinische Nutzen einer Behandlung nicht nachweisen, dann ist es wichtig zu wissen, ob bei der klinischen Beurteilung der Behandlung ein Messparameter herangezogen wurde, der nicht geeignet war, um kleinste funktionelle Veränderungen wahrzunehmen oder ob die Behandlung beim Menschen schlicht und einfach nicht gewirkt hat. Vergleichbare und validierte Messgrößen sowohl in den präklinischen als auch den klinischen Phasen einer Studie würden untermauern, dass die experimentelle Therapie ordentlich geprüft wurde, sich jedoch als nicht wirksam am Menschen erwiesen hat, im Gegensatz zum Einsatz im Tiermodell.

Sie stellen sich jetzt eventuell berechtigterweise die Frage, warum präklinische Forschungsergebnisse vor Beginn einer klinischen Studie nicht generell immer durch Wiederholungsexperimente überprüft und bestätigt werden. Hierfür gibt es viele Gründe. Zum Beispiel:

1. Die Experimente eines Kollegen zu replizieren ist für viele Forscher uninteressant, denn:
  - die wissenschaftliche Anerkennung für den „Zweiten“ ist gering,
  - gelingt die erfolgreiche Wiederholung des ursprünglichen Experiments nicht, führen die Erstbeschreiber das häufig auf Unterschiede in der Methodik zurück.
2. Die Aufsichtsbehörden haben kein Interesse daran, die Forschungsergebnisse präklinischer Studien zu beurteilen oder zu regeln (die Aufgabe der FDA liegt beispielsweise im Schutz der öffentlichen Gesundheit und nicht in der Beurteilung wissenschaftlicher Forschung). Folglich werden präklinische Forschungsergebnisse nicht offiziell nachverfolgt und vorangetrieben und es ist höchst unwahrscheinlich, dass dies jemals auf internationaler Ebene geschehen wird.
3. Bei Forschungsprojekten mit gewerblichen Sponsoren ist das zu untersuchende therapeutische Präparat

unter Umständen für andere Wissenschaftler nicht frei verfügbar. Aufgrund der hohen Kosten, die bei nicht erfolgreichen klinischen Entwicklungsprogrammen anfallen, sind gewerbliche Träger im Normalfall sehr bedacht auf ein frühzeitiges Replizieren der Forschungsergebnisse. Eine Nachprüfung außerhalb ihres Einflussgebietes gestatten sie jedoch nur sehr ungern, hauptsächlich aus Sorge um die verbundenen geistigen Eigentumsrechte (d. h. Patente).

4. Ohne Patentschutz haben viele potenzielle Therapien kaum Chancen, in ein klinisches Entwicklungsprogramm aufgenommen zu werden. Die Entwicklung und Validierung eines Medikaments für den klinischen Einsatz kann mehr als 500 Million USD kosten!
5. Andere nicht so streng regulierte Ansätze – insbesondere chirurgische Eingriffe – können durch „Enthusiasten“, die zu ungeduldig sind, um weitere tierexperimentelle Untersuchungen durchzuführen, in den klinischen Prüfungsprozess gelangen.

Wir gehen hier nun davon aus, dass das präklinische Forschungsergebnis von einer unabhängigen Instanz repliziert und bestätigt wurde. Was geschieht nun? Eine Reihe wichtiger Schritte muss eingeleitet bzw. festgelegt werden. Von besonderer Bedeutung sind die folgenden Punkte:

1. Die entsprechende Aufsichtsbehörde (wie beispielsweise die FDA in den USA) muss eingebunden werden, um die Anforderungen für den nächsten Schritt, d. h. die Erprobung am Menschen, zu klären.
2. Die Applikationsform, in der ein Wirkstoff verabreicht wird (d. h. die Art und Weise, wie ein Medikament oder wie Zellen in den Körper gelangen), muss gewählt werden. Werden Zellen beispielsweise direkt ins Rückenmarksgewebe transplantiert, neben das Rückenmark (d. h. in den spaltförmigen Raum um das Rückenmark, den sogenannten Subarachnoidalraum) oder in die Blutbahn? Wird das experimentelle Medikament direkt ins Rückenmark, neben das Rückenmark (also in den Subarachnoidalraum), intravenös oder oral verabreicht? Je invasiver die Applikationsform, desto größer das Risiko für den Patienten (z. B. das Infektionsrisiko).
3. Der richtige Zeitpunkt bzw. der zeitliche Spielraum für die Anwendung der experimentellen Therapie muss festgelegt werden. Kann die Behandlung zu jedem beliebigen Zeitpunkt erfolgen oder muss sie innerhalb eines fest definierten Zeitfensters nach Eintreten der Rückenmarksschädigung vorgenommen werden?
4. Es muss eine Einrichtung geschaffen werden für die sichere und qualitativ konstante Herstellung des Medikaments, des Hilfsmittels oder der Zellen nach genau vorgegebener Rezeptur. Für eine derartige Produktionseinrichtung gelten sehr strenge Vorgaben, die die Aufsichtsbehörden in den sogenannten Richtlinien der Guten Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practices, GMP) zusammengefasst haben. Diese Richtlinien setzen vor allem fest, dass jeder Bestandteil, jeder Prozess, jedes Verfahren und Gerät, das während der klinischen Prüfung verwendet wird, genauestens evaluiert und dokumentiert wird

- und ohne entsprechende Tests, Bewertungen und Dokumentationen nicht verändert werden darf.
- Die Pharmakodynamik und die Pharmakokinetik des Medikaments oder der Zellen muss auf Basis weiterer tierexperimenteller Untersuchungen festgelegt werden, einschließlich der Dosis-Wirkbeziehung und der notwendigen Anpassung der angenommenen effektiven Dosis für den Menschen.
  - Die präklinische Sicherheit (hoffentlich in Hand mit einer Wirksamkeit) der Behandlung muss durch unabhängige Versuche an Nicht-Nagern festgestellt werden. Diese Sicherheitsprüfungen erfolgen häufig durch ein Auftragsforschungsunternehmen (Contract Research Organization, CRO), das ebenfalls auf Basis festgelegter Richtlinien für die Durchführung und Dokumentation

derartiger Prüfungen, den sogenannten Richtlinien zur Guten Laborpraxis (Good Laboratory Practice, GLP), arbeitet. Diese Prüfungen umfassen eine Reihe von Untersuchungen, mit deren Hilfe sichergestellt werden soll, dass eine experimentelle Therapie bei der vorgesehenen Dosis und Dauer der Anwendung zu keinen schädlichen Nebenwirkungen führt. Dies geschieht in der Regel durch Versuche mit höheren Dosierungen und längeren Anwendungszeiten, wodurch die Grenzen der Erträglichkeit ermittelt werden sollen. Erscheint Ihnen dieser Entwicklungsprozess sehr kompliziert und anspruchsvoll? Genau so sollte es sein. Denn die hier besprochenen Behandlungen können für die betroffenen Personen sehr ernste Folgen haben, wenn sie nicht unter Einhaltung strenger Regeln durchgeführt werden.

## 5 Welche ethischen und ethisch bedenklichen Aspekte gilt es hinsichtlich der Durchführung einer klinischen Studie zu bedenken und was verbirgt sich hinter der Einwilligungserklärung?

Der Ethik verpflichtet: Der Wert jeglicher Forschung und entsprechend auch der Rückenmarksforschung hängt zum Teil davon ab, ob das Studiendesign und die Durchführung einer Studie ethischen Normen entspricht. Ein Forschungsvorhaben, das an menschlichen Lebewesen durchgeführt und entsprechend auch Risiken für den Menschen birgt, kann keinesfalls ethisch vertretbar sein wenn es wissenschaftlich nicht vertretbar ist. Die Einhaltung ethischer Grundsätze bei Forschungsvorhaben, einschließlich der Verpflichtung, die Rechte des Individuums zu schützen, Schaden von ihm fernzuhalten und den bestmöglichen Nutzen der Behandlung zu erzielen, liegt im Interesse aller. Auch liegt es im allgemeinen Interesse, keine Kompromisse hinsichtlich der ethischen Durchführung einer klinischen Studie einzugehen, denn das würde letztlich nur dazu führen, dass die Forschungsergebnisse in Frage gestellt würden. Ethisch bedenkliche und schlecht konzipierte Studien können immens viel Geld und Zeit kosten und – was noch weitaus wichtiger ist – sie können für die Probanden Verletzungsrisiken bergen oder ihnen eine weitere Gelegenheit auf Besserung ihres Zustands nehmen. Aus diesen Gründen halten sich weltweit die meisten Forscher an eingeführte Richtlinien für die ethische Durchführung einer Studie an menschlichen Testpersonen.

Eine klinische Studie am Menschen muss mindestens die internationalen Richtlinien der Deklaration von Helsinki<sup>24</sup> und die Vorschriften des jeweiligen Landes, wie beispielsweise den Belmont Report<sup>25</sup> in den USA, einhalten. Sollte es Konflikte zwischen verschiedenen Vorschriften geben, dann liegt es im Verantwortungsbereich der für die Studie verantwortlichen Personen, zusammen mit Prüfungskommissionen und Aufsichtsbehörden festzulegen, wie die Studie – falls überhaupt – fortzuführen ist.

Ein ethischer Aspekt, der oftmals übersehen wird, ist dass die für die Durchführung einer klinischen Studie verantwortlichen Personen für die Prüfung der Behandlung keine Bezahlung entgegennehmen dürfen. Ebenso wenig

dürfen die Probanden für ihre Teilnahme bezahlen müssen. Damit soll verhindert werden, dass der prüfende Arzt die Ergebnisse einer klinischen Studie beeinflusst, um den Nutzen einer Therapie zu belegen, wo in Wahrheit gar kein Nutzen ist. Sollte ein Krankenhausarzt oder Chirurg einem Probanden die Behandlung mit einer noch nicht anerkannten und noch nicht für den klinischen Einsatz zugelassenen experimentellen Therapie in Rechnung stellen, wäre das in den Augen der wissenschaftlichen Gemeinde entgegen der ethischen Grundsätze einer klinischen Studie. Definitionsgemäß wird eine klinische Studie durchgeführt, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit bzw. Sicherheit einer experimentellen Therapie zu prüfen. Es wäre im höchsten Maße unethisch, eine Testperson für die Bereitschaft, die möglichen Risiken der Teilnahme an einer derartigen Studie auf sich zu nehmen, bezahlen zu lassen.

Gute klinische Studien sind so konzipiert, dass mögliche störende Einflüsse einer Vielzahl von Faktoren vermieden oder minimiert werden, sodass die Forschungsergebnisse eindeutig sind. Eine klinische Studie ist so durchzuführen, dass am Ende interpretierbare und brauchbare Informationen hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit einer neuen Therapie vorliegen. Studien, die zu keinen sinnvollen Schlussfolgerungen führen, sind für alle, die sich mit Rückenmarksverletzungen beschäftigen bzw. davon betroffen sind, ebenso wie für die Gesellschaft insgesamt ein kostspieliges Unterfangen.

Es ist sehr wichtig, dass sich Patienten, die an einer klinischen Studie teilnehmen, darüber im Klaren sind, dass sie in ein rein experimentelles Verfahren einwilligen, dessen Nutzen unklar ist und das sogar zu ernstesten negativen Auswirkungen führen könnte, einschließlich der Verschlechterung neurologischer Funktionen oder gar zum Tod.

Der mögliche Nutzen einer klinischen Studie sollte nicht zu sehr aufgebauscht werden. Alle Teilnehmer an einer klinischen Studie erhalten die bewährte Standardbehandlung. In späteren Phasen der Studie

werden jedoch nur einige der Probanden mit der zu überprüfenden experimentellen Methode behandelt. Um sicher sein zu können, dass auch die kleinste Verbesserung festgestellt wird, müssen in der Regel die Auswirkungen einer Standardbehandlung mit den Auswirkungen der Standardbehandlung plus der experimentellen Behandlung verglichen werden. Das Gegenstück zur experimentellen Behandlung wird häufig Placebo-Behandlung genannt. Die Patientengruppe, die die Placebo-Behandlung erhält, wird „Kontrollgruppe“ genannt. Diese Gruppe würde zwar nicht unmittelbar von möglichen Verbesserungen durch die neue Therapie profitieren, jedoch unterliegen diese Patienten auch nicht dem Risiko unerwarteter Probleme, die im Zusammenhang mit der experimentellen Behandlungsmethode auftreten können.

Ebenfalls darf man nicht vergessen, dass es relative leicht ist, von Probanden eine positive Reaktion auf eine Behandlung zu bekommen, wenn die Patienten wissen, dass sie mit der experimentellen Methode behandelt wurden und sie deshalb einen Nutzen erwarten oder auf einen Nutzen hoffen. Dies wäre ein klassisches Beispiel für einen „Placebo-Effekt“.

Auch Forscher sind aufgrund ihres Wunsches, eine wirksame Behandlung zu finden, nicht immun gegen das Risiko der Befangenheit. Um die Unvoreingenommenheit der Forschungsergebnisse gewährleisten zu können, werden in genehmigten, ethisch unbedenklichen klinischen Studien die Probanden per Zufallsprinzip einer Behandlungsgruppe bzw. einer Kontrollgruppe zugeteilt. Im Idealfall weiß weder der prüfende Arzt noch die Testperson, welcher Gruppe die Testperson zugeteilt ist, bis die Studie komplett abgeschlossen ist und alle Ergebnisse analysiert sind. Kurz gesagt werden also alle beteiligten Personen verblindet, sodass keiner weiß, wer welche Behandlung erhalten hat.

Die Beurteilung von Veränderungen in den Fähigkeiten einer Testperson erfolgt ebenfalls verblindet, in der Regel durch einen hoch qualifizierten Versuchsauswerter (im Normalfall nicht der Versuchsleiter). Dieser hat keine Kenntnisse darüber, ob die Testperson die experimentelle Behandlung oder die Placebo-Behandlung erhalten hat. Diese Regeln sind von zentraler Bedeutung für eine glaubwürdige klinische Studie und unabdingbar, um die Voreingenommenheit von Patient und prüfender Person zu umgehen. Ein derartiges Studiendesign wird auch als randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Control Trial, RCT) bezeichnet und findet seinen Anwendung vor allem bei weiter fortgeschrittenen Studien (z. B. in Phase 2 oder 3), wenn überprüft werden soll, ob eine experimentelle Therapie einen funktionellen Nutzen hat.

Wird im Rahmen einer klinischen Studie eine experimentelle Therapie geprüft, die einen chirurgischen Eingriff erfordert, dann ist es oftmals hilfreich, die Ergebnisse des Eingriffs mit den Ergebnissen einer Placebo- oder Scheinoperation zu vergleichen. Damit soll der mögliche Nutzen des Eingriffs selbst ausgeschlossen werden. Sollte eine Scheinoperation aus medizinischen, ethischen oder rechtlichen Gründen nicht vorgenommen werden können, dann sollten geeignete Kontrollpersonen der auswertenden Person so präsentiert werden, dass diese Person einen Probanden aus der Behandlungsgruppe nicht von einem Teilnehmer der

Kontrollgruppe unterscheiden kann, beispielsweise durch identisches Bandagieren der Stelle, an der der Eingriff vorgenommen wurde. Die Kontrollpersonen wüssten dann natürlich, dass sie nicht der Behandlungsgruppe angehören, jedoch dürfen sie dies der auswertenden Person unter keinen Umständen mitteilen, da sonst die richtige Interpretation der Auswirkungen der experimentellen Therapie nicht unvoreingenommen möglich wäre.

Forschungsvorhaben sollten nur dann fortgesetzt werden, wenn ihr Studiendesign so ausgelegt ist, dass aus der Studie interpretierbare Informationen hinsichtlich des objektiven Nutzens einer experimentellen Therapie oder des Fehlens eines derartigen Nutzens hervorgehen. Die Studie sollte demnach Folgendes beinhalten: geeignete Kontrollgruppen, präzise und empfindliche Messparameter, eine objektive Datensammlung und Analyse, wenn möglich eine blinde Untersuchung sowie ausführliche Nachfolgeauswertungen über einen bestimmten Zeitraum hinweg, um die Schlussfolgerungen weiter präzisieren zu können.

Es wurden zahlreiche Richtlinien für die Durchführung von klinischen Studien erarbeitet und es ist zu empfehlen, sich mit diesen Regeln und Leitlinien auseinanderzusetzen, insbesondere mit den Richtlinien der *International Conference on Harmonization (ICH) of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*<sup>26</sup>, deren Ziel die Harmonisierung der Beurteilungskriterien für Arzneimittel als Basis der Arzneimittelzulassung ist. Auf der Internetseite der FDA finden Sie die Richtlinien der amerikanischen Arzneimittelzulassungsbehörde und die der ICH.<sup>27</sup>

**Einwilligungserklärung:** Menschen, die mit einer durch eine Rückenmarksverletzung verursachten Funktionseinschränkung leben müssen, entscheiden sich ggf. für eine experimentelle Therapie oder nehmen an einer klinischen Studie teil, nicht weil sie die möglichen Risiken gegen die kleine Chance auf eine Verbesserung abgewogen haben, sondern weil sie sich verzweifelt an die Möglichkeit eines positiven Ergebnisses klammern. Damit sehen sich die prüfenden Ärzte einer großen ethischen Verantwortung gegenüber: Sie müssen den potenziellen Probanden alle etwaigen Ergebnisse der Studie genauestens erklären.

Ohne ausreichende Informationen kann die Entscheidung, an einer klinischen Studie teilzunehmen oder nicht, nicht getroffen werden. Der Patient muss sich im Klaren darüber sein, dass er sowohl der Kontrollgruppe (d. h. der Gruppe, die die neue Behandlung nicht erhält) zugeordnet werden kann als auch der Gruppe, die die experimentelle Therapie erhält, deren Sicherheit und/oder möglicher Nutzen jedoch noch völlig unklar ist. Diese Mindestanforderung gilt für jede Studie. Die Anforderungen für die Einwilligungserklärung bei einem Forschungsprojekt, das Scheinoperationen am zentralen Nervensystem (ZNS) umfasst, müssen jedoch ungleich höher sein als normal.

Ein Patient, der die Teilnahme an einer klinischen Studie in Erwägung zieht, muss über alle maßgeblichen Aspekte der entsprechenden Studie genau informiert werden. Unter anderem müssen folgende Punkte jedem potenziellen Probanden aufgezeigt werden:

1. Ein experimenteller Eingriff ist ein Forschungsvorhaben, keine Therapie. Die Studie wird durchgeführt, um herauszufinden, ob ein Eingriff sicher und/oder wirksam ist.
2. Jeder Patient erhält die jeweilige bewährte Standardbehandlung, unabhängig von seiner Entscheidung, an einer klinischen Studie teilzunehmen oder nicht.
3. Die Teilnahme an einer klinischen Studie ist immer freiwillig. Die Einwilligungserklärung kann jederzeit und ohne Angabe von Gründen zurückgezogen werden.

Ein wichtiger Bestandteil des Aufklärungsprozesses ist es, dem potenziellen Studienteilnehmer die möglichen Nachteile der Teilnahme an einem Forschungsvorhaben aufzuzeigen. Im Folgenden finden Sie einige beispielhafte Risiken, die in der Einwilligungserklärung für klinische Studien zu Rückenmarksverletzungen genau dargelegt werden sollten.

- **Schmerzrisiko:** Therapien, die darauf abzielen, das Wiederauswachsen von verletzten Verbindungen im Rückenmark anzuregen, könnten ggf. auch das Wachstum von beschädigten Schmerzfasern oder das Aussprossen aus unbeschädigten Nervenbahnen stimulieren, was zu einem verstärkten Schmerzempfinden führt, das permanent sein kann oder schlecht auf Behandlungen anspricht.
- **Risiko einer Spastik oder Dysreflexie:** Therapien, die darauf abzielen, das Wiederauswachsen von verletzten Verbindungen im Rückenmark anzuregen, könnten ggf. auch das Wachstum aller Arten von Nervenfasern im Rückenmark stimulieren, was zu Nebenwirkungen in unbekanntem Umfang führen kann, darunter auch eine erhöhte Muskelspannung (Spastik) oder eine verstärkte vegetative Dysreflexie, d. h. einem gefährlichen oder – falls nicht behandelt – gar lebensbedrohlichen Anstieg des Blutdrucks.

- **Risiko eines Funktionsverlusts:** Die experimentelle Therapie kann zu einer Verbesserung der funktionellen Fähigkeiten führen. Genauso aber besteht die Möglichkeit, dass sich keinerlei Veränderungen in diesem Bereich ergeben oder dass es zu einem kleinen oder gar großen Funktionsverlust kommt, wobei möglicherweise auch Rückenmarksegmente in Mitleidenschaft gezogen werden, die bislang von der Verletzung nicht betroffen waren.
- **Mögliche negative Auswirkungen:** Da es sich um ein experimentelles Vorhaben handelt, sind bestimmte Risiken gegenwärtig evtl. noch nicht absehbar. Sie werden jedoch über alle etwaigen neuen Erkenntnisse in Bezug auf mögliche negative Auswirkungen der Studie informiert.
- **Infektionsrisiko:** Jeder invasive Eingriff birgt ein mögliches Infektionsrisiko, insbesondere die Implantation von Zellen, die vor dem Eingriff nicht absolut steril gehalten wurden. Zelluläre Therapien können auch die Verabreichung von Immunsuppressiva erfordern, wodurch jedoch auch die Abwehrreaktion des Körpers auf Infektionen wie beispielsweise Lungenentzündungen oder Infektionen der Harnwege unterdrückt werden.
- **Mögliche Belastung für die Teilnehmer:** Obwohl es sich hier nicht um ein unmittelbares Risiko für die Gesundheit der Teilnehmer handelt, sollten Sie dennoch die verschiedenen Anforderungen der Teilnahme an einer Studie bedenken, wie beispielsweise die Zeit, die Sie für die erforderlichen Untersuchungen über die Dauer der Studie hinweg investieren müssen. Erst dann können Sie entscheiden, ob diese Anforderungen für Sie tragbar sind oder ob Sie aufgrund dessen der Studie nicht bis zum Ende in vollem Umfang zur Verfügung stehen können oder möchten.

## 6 Was kann die richtige Interpretation der Ergebnisse einer klinischen Studie gefährden und welche Maßnahmen können dagegen ergriffen werden?

Die kurze Antwort hierauf ist, dass es unzählige Möglichkeiten gibt. Die lange Antwort ist, dass es unzählige Möglichkeiten gibt, wie Voreingenommenheit und persönliche Interessen die Ergebnisse einer klinischen Studie verfälschen kann. Im Folgenden einige Beispiele:

1. Weiß der prüfende Arzt, welche Art von Behandlung die Testperson erhalten hat, könnte er das gemessene Ergebnis wissentlich oder unwissentlich zugunsten eines gewünschten Resultats beeinflussen, insbesondere wenn die Studie ohne geeignete Kontrollpersonen durchgeführt wird. Prüfer sind auch nur Menschen und wenn es um unser Lebenswerk geht, dann sind wir alle nicht frei von Befangenheit!
2. Hat ein Patient mit einer Rückenmarksverletzung für eine Behandlung bezahlt, egal ob mit Geld oder durch sein körperliches und emotionales Mitwirken, wünscht sich dieser Patient ebenfalls ein positives Ergebnis, selbst wenn sämtliche objektiv messbaren Daten ein solches

positives Ergebnis nicht untermauern (Placebo-Effekt). In extremen Fällen, in denen die experimentelle Therapie extrem teuer ist oder die Teilnahme an der Studie nur durch die finanzielle Unterstützung von Sponsoren möglich war, möchte man natürlich ein positives Ergebnis berichten, sodass niemand das Gefühl hat, sein Einsatz wäre umsonst gewesen.

3. Allein die Suche nach einem therapeutischen Nutzen kann dazu führen, dass ein positives Ergebnis wahrgenommen wird, das jedoch nicht auf die jeweilige Behandlung zurückzuführen ist. Dies wird häufig ein falsch positives Ergebnis genannt.

All diese Situationen stellen eine Form der Befangenheit dar und sind mitunter der Grund, warum klinische Studien so konzipiert sind, dass derartige „Verwechslungen“ ausgeschlossen werden (siehe Kapitel 4).

Da sich der Zustand bei einigen rückenmarkverletzten Patienten ganz ohne jegliche Behandlung verbessert oder

verschlechtert (Abb. 3), wird man ohne Einbindung geeigneter Kontrollpersonen niemals mit ausreichender Sicherheit sagen können, ob die untersuchte experimentelle Therapie für den Patienten nutzbringend oder schädlich ist. Es ist nicht ausreichend, sich auf bereits vorliegende Kontrolldaten zu verlassen, da sich die Umstände im Laufe der Zeit ändern und die Kontrollpersonen aus einer früheren Studie ggf. anders untersucht, behandelt oder beurteilt wurden, als das heute der Fall wäre. Ohne geeignete Kontrollen ist der Lerneffekt gering und ohne Kontrollpersonen ist weder eine eindeutige Bestimmung der Wirksamkeit einer Behandlung möglich, noch würde die Behandlung von der zuständigen Aufsichtsbehörde die Zulassung für den klinischen Einsatz erhalten.

Die Teilnehmer der Kontrollgruppe sollten eine möglichst große Übereinstimmung mit den Teilnehmern der Behandlungsgruppe haben. Einige der möglichen Einflussfaktoren, die zufällig und möglichst gleich auf die Behandlungs- und die Kontrollgruppe verteilt werden sollten, sind: Alter, Geschlecht, andere Medikation oder Schäden an anderen Organen, Schwere und Höhe der Rückenmarksverletzung, chirurgische Vorgeschichte und erfolgte Rehabilitationsmaßnahmen.

Es besteht Einigkeit darüber, dass klare und zuverlässige Informationen zum tatsächlichen Wert einer potenziellen Therapie nur möglich sind, wenn die Studie mit einer Kontrollgruppe durchgeführt wird, wenn die Probanden nicht wissen, welcher Gruppe sie angehören und wenn die Ergebnisse von einem ebenfalls verblindeten Versuchsauswerter über einen ausreichend langen Zeitraum hinweg analysiert werden (im Falle einer akuten Rückenmarksverletzung kann das mindestens ein Jahr sein), um sicherstellen zu können, dass ein verändertes Ergebnis eine dauerhafte Veränderung darstellt. Es ist beispielsweise möglich, dass ein einfacher chirurgischer Eingriff bereits zu verbesserten Ergebnissen nach einer Rückenmarksverletzung führt, unabhängig von der verabreichten Testsubstanz oder den transplantierten Zellen. Die Gründe hierfür könnten sein, dass der Eingriff den Druck oder die Spannung auf das Rückenmark gelindert oder die Zirkulation des Blutes oder der Gehirn-Rückenmarksflüssigkeit (Liquor cerebrospinalis) angeregt hat. Ebenso können die Erwartungen von Testperson und prüfendem Arzt hinsichtlich Ergebnis und Nutzen des Eingriffs einen großen Einfluss haben.

Die Wahl einer passenden Kontrollgruppe und die Möglichkeit der Durchführung einer doppelblinden Analyse ist im Bereich der Rückenmarksverletzungen häufig nicht ganz unkompliziert. Das Einbinden einer Kontrollgruppe ist beispielsweise sehr unproblematisch, wenn die zu untersuchende Substanz ein oral verabreichtes Medikament ist, dessen negative Auswirkungen als sehr gering eingeschätzt werden. In diesem Fall kann die Studie ohne weiteres placebokontrolliert und doppelblind durchgeführt werden.

Erfordert die Studie jedoch einen offenen chirurgischen Eingriff, werden die Patienten der Kontrollgruppe, die einer Scheinoperation unterzogen werden, dem Risiko negativer Auswirkung durch diese Scheinoperation ausgesetzt. Rückenmarkspatienten sind ggf. medizinische instabil

und gleichzeitig von Infektionen betroffen oder anfällig für postoperative Komplikationen wie beispielsweise eine Lungenentzündung oder andere Infektionen. Eine Scheinoperation kann außerdem zu einer vegetativen Dysreflexie führen. Diese Risiken sind alles andere als trivial und nach einer akuten Rückenmarksverletzung besonders gravierend.

Diese Risiken sind ggf. leichter zu akzeptieren, wenn die klinische Studie zu klaren und statistisch auswertbaren Ergebnissen führt, die für die Wissenschaft und die Medizin von hohem Wert sind.<sup>19</sup> Unter diesen Umständen könnte eine experimentelle Studie zu Rückenmarksverletzungen von hohem Nutzen für die Allgemeinheit sein, selbst wenn die Testpersonen selbst nicht unmittelbar davon profitieren. Man darf nicht vergessen, dass die Testpersonen, die mit der experimentellen Therapie behandelt werden, weitaus größeren Risiken ausgesetzt sind und gleichzeitig die Möglichkeit besteht, dass sie keinerlei Verbesserung ihrer funktionellen Fähigkeiten erreichen. In der medizinischen Literatur wird die Einbindung von Kontrollgruppen in klinische Studien generell befürwortet, auch wenn die Kontrollmaßnahmen möglicherweise ein Risiko für die Gesundheit der Probanden darstellen.<sup>29</sup>

Bei anderen medizinischen Leiden hat die Zulassung von invasiven chirurgischen Eingriffen ohne ausreichende Untersuchungen mit Kontrollgruppen zu zahllosen unnötigen Operationen und den damit verbundenen Risiken geführt.<sup>2</sup> Beispiele für derartige wirkungslose chirurgische Maßnahmen sind der arterielle Bypass über die Brustwandarterie bei ischämischen Herzerkrankungen und der extra-intrakranielle Bypass bei einer zerebralen Ischämie.<sup>31 32</sup> Das Risiko ist hoch, dass ein chirurgischer Eingriff ohne tatsächlichen Nutzen für rückenmarkverletzte Patienten eine breite Akzeptanz erfährt und entsprechend durchgesetzt wird, weil die Ergebnisse der Studie nicht eindeutig interpretierbar waren. Hunderttausende von Rückenmarkspatienten würden sich daraufhin unnötigen chirurgischen Maßnahmen unterziehen, die bei einem bestimmten Anteil der Patienten zu medizinischen Komplikationen und damit möglicherweise zu einer Verschlechterung ihrer funktionellen Fähigkeiten und im schlimmsten Fall sogar zum Tod führen könnten.

Selbst wenn die untersuchenden Forscher und die Ethikkommissionen zu dem Ergebnis kommen, dass derartige Forschungsvorhaben vertretbar sind, so liegt die Entscheidung, ob der mögliche Nutzen für die Allgemeinheit die jeweiligen persönlichen Risiken aufwiegt, letztendlich bei jeder einzelnen Testperson. Es ist die Pflicht der prüfenden Ärzte sicherzustellen, dass potenzielle Testpersonen nur dann in ein Studienprogramm aufgenommen werden, wenn sie die Ungewissheit eines möglichen Nutzens, die möglichen Risiken einer Teilnahme an einem Forschungsvorhaben und die Möglichkeit, der Kontrollgruppe zugeteilt zu werden, in vollem Umfang verstanden und akzeptiert haben. Diese Mindestanforderung gilt für jede Studie. Die Anforderungen für die Einwilligungserklärung bei einem Forschungsprojekt, das direkte Eingriffe am zentralen Nervensystem umfasst, müssen jedoch ungleich höher sein als normal (siehe Kapitel 5).

# 7 Wie lässt sich der funktionelle Nutzen einer experimentellen Therapie für Rückenmarksverletzungen messen?

Empfindliche und präzise Messparameter sind bei der Festlegung eines brauchbaren Studiendesigns für therapeutische klinische Studien zu Rückenmarksverletzungen von entscheidender Bedeutung, ebenso wie für die objektive Evaluierung einer möglicherweise nutzbringenden Behandlung. Unterschiedliche klinische Ziele wie taktile Wahrnehmung, Bewegung, autonome Funktionen, persönliche Fähigkeiten, Leistung oder Teilnahme am gemeinschaftlichen Leben erfordern üblicherweise genau definierte und geeignete Messparameter (sogenannte Bewertungsinstrumente). Die verschiedenen Phasen einer klinischen Studie haben verschiedene Zielsetzungen und erfordern deshalb auch unterschiedliche Instrumente der Ergebnismessung. Zusammengefasst konzentriert sich Phase 1 auf die Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlung, Phase 2 auf die funktionelle Aktivität und Phase 3 ist die entscheidende Phase, in der der funktionelle Nutzen einer Behandlung im klinischen Umfeld nachgewiesen werden muss.<sup>2</sup> Die Bewertungsmethodik (also die Instrumente) für die Evaluierung des klinischen Endpunkts einer Studie zu Rückenmarksverletzungen kann in die folgenden drei Hauptkategorien unterteilt werden:

1. Beschreibung der neurologischen Verbindungen zum und innerhalb des Rückenmarks, unabhängig davon, inwiefern der Patient diese Verbindungen im Alltag funktionell einsetzen kann. Die ASIA-Skala ist ein Beispiel für ein derartiges Bewertungsinstrument. Eingeschlossen ist hier auch die Bewertung neurologischer Fähigkeiten durch Messung der Aktivität oder Anatomie des zentralen Nervensystems (beispielsweise durch elektrophysiologische Untersuchungen oder bildgebende Verfahren). Wenn belegt ist, dass diese Messinstrumente einen hohen Vorhersagewert hinsichtlich des langfristigen funktionellen Nutzens (oder der klinischen Endpunkte) eines therapeutischen Eingriffs haben, können sie als sogenannte Surrogatendpunkte dienen. Nach Feststellung der Validität können Surrogatendpunkte in Phase-2-Studien zur Evaluierung früher Anzeichen der Aktivität einer experimentellen Therapie herangezogen werden.
2. Bewertung der Fähigkeiten eines rückenmarkverletzten Patienten, Aktivitäten des täglichen Lebens auszuführen. Als Messinstrumente werden hierfür beispielsweise der Functional Independence Measure (FIM) und der Spinal Cord Independence Measure (SCIM) herangezogen. Mithilfe dieser Messinstrumente können klinisch relevante Veränderungen bei den funktionellen Fähigkeiten eines Probanden direkter gemessen werden. Es gilt jedoch zu beachten, dass Veränderungen bei den funktionellen Ergebnissen nicht immer auf eine erwiesene Veränderung der neurologischen Aktivität oder Konnektivität im Rückenmark zurückzuführen ist.

Veränderungen bei den funktionellen Fähigkeiten einer Person nach einer Rückenmarksverletzung können vielmehr von adaptiven oder kompensatorischen Veränderungen innerhalb und/oder außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) herrühren, wie beispielsweise Anpassungen an die Umwelt und/oder alternativen Strategien.

3. Bewertung des Grades, zu dem ein Individuum am gesellschaftlichen Leben teilnehmen kann (die sogenannte „Lebensqualität“). Lebensqualität ist eine subjektive Empfindung: Wie nehme ich meine persönliche Situation und Position im Leben wahr, sowohl im Rahmen meiner persönlichen als auch der gesellschaftlichen Wert- und Kulturvorstellungen? Lebensqualität umfasst das Wohlbefinden, den Lebensstandard und die Ziele einer Person. Für die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird beispielsweise die SF-36 Health Survey, ein Fragebogen mit 36 Fragen, herangezogen oder die Kurzform mit 12 Fragen (SF-12). Hierbei handelt es sich um generische Messinstrumente, die sich nicht auf eine bestimmte Altersgruppe, Krankheit oder Behandlungsgruppe beschränken.

## Überlegungen zur Anwendung der ASIA-Skala für die Messung neurologischer Funktionen

In der Fachwelt wurde diskutiert, wie bald nach einer akuten Rückenmarksverletzung eine ASIA-Untersuchung aussagekräftige Schlüsse über das Ausmaß der Schädigung zulässt. Die vorherrschende Meinung war, dass eine Klassifizierung nach der ASIA-Skala innerhalb der ersten 24 Stunden zu keiner präzisen prognostischen Aussage führen kann und dass eine Untersuchung nach 72 Stunden weitaus verlässlichere Schlüsse zulässt, da der Patient zu diesem Zeitpunkt medizinisch stabiler ist.<sup>31,32</sup> Bei späteren Untersuchungen (mehr als 12 Monate nach der Verletzung) erfasst die ASIA-Skala die wesentlichen Aspekte der funktionellen Veränderungen möglicherweise nicht mehr, da sie nicht ausgelegt ist auf die Beurteilung von Aktivitäten des täglichen Lebens. Funktionstests (siehe unten) sind deshalb bei chronischen Studien ggf. besser geeignete primäre Messinstrumente.

Unabhängig davon ist es unerlässlich, dass Maßnahmen ergriffen werden, um die Einstufung der erworbenen Lähmung nach der ASIA-Skala zu standardisieren und zu optimieren. Jedes Testzentrum muss bei allen Patienten, die für die Teilnahme an einer klinischen Studie in Betracht gezogen werden, unmittelbar vor der zufälligen Zuordnung zur Behandlungsgruppe bzw. zur entsprechenden Kontrollgruppe eine unabhängige und blinde ASIA-Einstufung vornehmen. Weitere Untersuchungen zur ASIA-Klassifizierung sollten im Laufe des Genesungsprozesses zu bestimmten, im Rahmen der betreffenden Studie definierten Zeitpunkten

(z. B. innerhalb der ersten Wochen, der ersten Monate und später nach festgelegten Zeitintervallen über die gesamte Dauer der Studie hinweg) ebenfalls blind und optimalerweise vom gleichen Prüfer vorgenommen werden. In Ermangelung eines empfindlicheren und präziseren Messinstruments ermöglichen diese ASIA-Einstufungen immerhin das Nachverfolgen der anfänglichen Nachteile oder Vorteile der zu untersuchenden Therapie.

So wichtig die aktuelle ASIA-Skala für die Diagnose der Schwere und Höhe einer Rückenmarksverletzung ist: Jedes Messinstrument hat bestimmte Empfindlichkeits- und Genauigkeitsgrenzen. Aufgrund der nur 5-stufigen Einteilung (A-E) ist die Messempfindlichkeit der ASIA-Skala zur grob, um kleine, fast unmerkliche therapeutische Auswirkungen festzustellen. Mit diesem Messinstrument oder klinischen Endpunkt lassen sich nur experimentelle Therapien beurteilen, die große Auswirkungen haben. Ein Eingriff, der potenziell kleinere Auswirkungen zur Folge hat, erfordert eine empfindlichere Ergebnismessung. Das kann beispielsweise eine statistisch signifikante Veränderung in der ASIA-Subskala für Motorik (siehe Abb. 2)<sup>2</sup> sein, einer 100-Punkte-Skala. Auf jeder Seite des Körpers werden zehn verschiedene Muskelgruppen getestet, wobei jede Muskelgruppe repräsentativ für die motorische Funktionsfähigkeit eines Rückenmarksabschnitts ist. Bei der Ergebnismessung versucht die Testperson, eine willkürliche Bewegung mit den jeweiligen Muskelgruppen auszuführen, wobei die Kontraktionsstärke jedes Muskels auf einer 5-Punkte-Skala bewertet wird.

Die Festlegung eines funktionell aussagekräftigen Schwellenwertes für die ASIA-Motorikskala zur Dokumentation des Nutzens einer therapeutischen Maßnahme hängt generell von der Höhe und der Schwere der Rückenmarksverletzung ab, sowie vom Grad der spontanen Veränderungen in der Motorikskala (über die Dauer der Studie hinweg). Frühere Studien beispielsweise haben gezeigt, dass ein ASIA-A-Patient mit einer Verletzung in der unteren zervikalen Region im ersten Jahr nach Eintritt der Schädigung sehr wahrscheinlich eine spontane Verbesserung von ca. 10 ASIA-Punkten zeigt. Eine Verbesserung von 10 Punkten in der ASIA-Motorikskala als Reaktion auf eine Behandlung (derzeit liegt die Schwelle bei 20 Punkten) sollte demnach im Vergleich mit einer geeigneten Kontrollpopulation für den Nachweis der Wirksamkeit einer therapeutischen Maßnahme als statistisch relevanter Schwellenwert für ein primäres Ergebnis in Erwägung gezogen werden.<sup>1</sup>

Für das Ansprechverhalten bei jeder Höhe und Schwere einer Rückenmarksverletzung müssen unterschiedliche Schwellenwerte festgelegt werden. Die Spontanerholung bei ASIA-B-Patienten mit einer zervikalen Verletzung liegt innerhalb des ersten Jahres nach der Rückenmarksverletzung beispielsweise bei ungefähr 30 (von 100) Motorikpunkten. Für den Nachweis eines therapeutischen Nutzens ist deshalb eine Verbesserung der funktionellen Fähigkeiten um weitere 20 Punkte erforderlich. Es soll darauf hingewiesen werden, dass die absolute Differenz in der Anzahl von ASIA-Motorikpunkten zwischen einer Behandlungs- und einer

passenden Kontrollgruppe nicht dieselbe Aussagekraft hat wie eine statistisch relevante Differenz zwischen der Behandlungs- und der Kontrollgruppe und ob diese Differenz einem verbesserten funktionellen Ergebnis für den betroffenen Patienten entspricht.

Mehrere Studien schließlich haben bei ASIA-C- und ASIA-D-Patienten innerhalb des ersten Jahres nach der Rückenmarksverletzung eine beträchtliche Verbesserung von 25 bis 50 Motorikpunkten festgestellt, und zwar zusätzlich zu ihrer ursprünglich schon hohen ASIA-Motorikpunktzahl. Diese Patienten kommen somit in den Bereich der Punkteobergrenze, wodurch es schwierig werden kann, die statistische Differenz zwischen den ASIA-Motorikpunkten von Teilnehmern der Behandlungs- und der Kontrollgruppe zu bestimmen. Die Auswirkungen der Therapie könnten in diesem Fall folglich nicht mehr festgestellt werden. Ein Funktionstest (siehe unten) ist bei ASIA-C- und ASIA-D-Patienten demnach ggf. ein besser geeignetes primäres Messinstrument.

Statistisch gesehen ist der Einsatz der ASIA-Motorikskala für die Messung eines primären Endpunkts am sinnvollsten bei Probanden, die zu Beginn einer klinischen Studie als ASIA-A- oder ASIA-B-Patienten eingestuft werden. Der offensichtliche Nachteil dabei ist jedoch, dass ASIA-A- und ASIA-B-Patienten keinerlei motorische Funktionen aufweisen und es schwierig sein kann, bei diesen Patienten eine klinisch signifikante Verbesserung ihrer ASIA-Motorikpunkte zu erreichen oder festzustellen. Wenn die Klassifikation nach der ASIA-Skala also relativ eingeschränkt ist im Hinblick auf die Messempfindlichkeit und Genauigkeit bei der Feststellung, ob eine Therapie einen signifikanten Nutzen hat, welche anderen Messinstrumente stehen noch zur Verfügung?

#### **Weitere Instrumente zur Messung von Veränderungen bei den neurologischen Funktionen nach einer experimentellen Rückenmarksbehandlung**

Elektrische Untersuchungsverfahren wie somatosensibel evozierte Potenziale (SSEP), die Elektromyographie (EMG) und motorisch evozierte Potenziale (MEP) liefern objektive Daten zur Geschwindigkeit und Stärke von neuronalen Signalen, wodurch eine Bewertung der erhaltenen oder sich regenerierenden Verbindungen im Rückenmark möglich ist. Diese quantitativen Signale können dann von einem verblindeten Prüfer analysiert werden. Elektrophysiologische Untersuchungen haben zudem den Vorteil, dass sie auch an komatösen oder anderen nicht reagierenden Patienten durchgeführt werden können. Die Elektromyographie ist sehr hilfreich für die Untersuchung von funktionellen Fähigkeiten, sowohl bei willkürlich ausgeführten Bewegungen als auch in Kombination mit einer elektrischen oder magnetischen Stimulation der peripheren Nerven (Reflexe) oder des motorischen Kortex (d. h. MEP). Diese Untersuchungstechniken ergänzen die neurologische ASIA-Einstufung und eine Kombination von SSEP-, MEP- und/oder EMG-Untersuchungen ermöglicht bessere Einblicke in die Funktionsfähigkeit des Rückenmarks als jede andere klinische Untersuchungsmethode und erleichtert zudem ggf. die Vorhersage funktioneller Ergebnisse.<sup>33 34</sup>

Nicht invasive bildgebende Verfahren wie beispielsweise die

Magnetresonanztomographie (MRT) sind zu einem zentralen Pfeiler bei der Ermittlung der Lage (und zu einem bestimmten Grad auch der Schwere) einer akuten Rückenmarksverletzung sowie bei der Feststellung möglicher Komplikationen bei einer chronischen Rückenmarksverletzung geworden. Die MRT sowie die Computertomographie (CT) und die Röntgentomographie sind äußerst nützliche Diagnoseinstrumente und möglicherweise auch hilfreich in der Screeningphase einer klinischen Studie, bei der geprüft wird, ob die Teilnehmer alle Einschlusskriterien erfüllen. Die Magnetresonanztomographie wurde bislang eingesetzt zur Bestimmung des Ausmaßes einer Rückenmarkskompression, um Blutungen oder Ödeme nach einer Rückenmarksverletzung aufzuzeigen und in naher Zukunft eventuell auch, um die regressiven oder progressiven Veränderungen in den Rückenmarksbahnen zu beobachten.<sup>35</sup>  
<sup>36 37 38</sup> Eine weiterentwickelte Magnetresonanstechnik kann ggf. für die Früherkennung eingesetzt werden und präzise Prognosen über den langfristigen funktionellen Nutzen einer experimentellen Therapie nach einer Rückenmarksverletzung ermöglichen.<sup>38</sup>

### Funktionstests

Eine messbare Verbesserung in der Leistungsfähigkeit eines wichtigen Verhaltens, einer Funktion oder Aktivität des täglichen Lebens (ATL) ist absolut notwendig, damit eine therapeutische Maßnahme allgemein als nutzbringend anerkannt wird. Präzise und empfindliche funktionelle Ergebnismessungen sind aus diesem Grund von zentraler Bedeutung für klinische Studien zu Rückenmarksverletzungen und ganz besonders für Phase-3-Studien.

Der Functional Independence Measure (FIM) ist ein Messinstrument für allgemeine Funktionseinschränkungen und nicht speziell auf Rückenmarksverletzungen ausgelegt, sodass dieses Instrument ggf. nicht optimal geeignet ist für die Bewertung funktioneller Veränderungen nach einer Rückenmarksverletzung. Der unlängst entwickelte Spinal Cord Independence Measure (SCIM) ist in dieser Hinsicht ein spezifischeres und präziseres Messinstrument zur Feststellung von klinischen Endpunkten im Bereich der Rückenmarksverletzungen.<sup>39 40 41</sup> Die kontinuierliche Entwicklung und Validierung von Tests zur Messung besonders relevanten Verhaltens wie beispielsweise das Gehen oder die Funktionen der Hand ist von besonderer Bedeutung. Derartige Instrumente sind für die Dokumentation von kaum spürbaren positiven Veränderungen nach einer experimentellen Therapie von weitaus größerem Nutzen als globalere Messinstrumente für Funktionseinschränkungen.

Für klinische Studien mit Patienten mit inkompletten motorischen Funktionen (ASIA C und ASIA D) wurden verschiedene validierte Tests zum Gleichgewichtssinn und der Gehfähigkeit entwickelt, wie beispielsweise der *Walking Index for Spinal Cord Injury* (WISCI) sowie eine Reihe von Gehtests, die über einen bestimmten Zeitraum laufen.<sup>42 43</sup> Der

WISCI-Test misst auf einer 21-stufigen, hierarchischen Skala den Gehstatus hinsichtlich der erforderlichen Unterstützung durch Hilfspersonen oder Hilfsmittel. Die Punktevergabe reicht von 0 (unfähig zu gehen) bis 20 (gehen von mind. 10 Metern ohne Unterstützung). Dieser Test dient als gutes Beispiel für eine messempfindliche Skala zur Beurteilung einer speziellen funktionellen Aktivität bei Patienten mit inkompletter Lähmung. Der WISCI-Test ist ein validiertes Messinstrument für Maßnahmen zur Verbesserung der Gehfähigkeit bei Patienten mit einer inkompletten Lähmung.<sup>42</sup> Eine noch präzisere Beurteilung ist durch eine Kombination des WISCI-Tests mit einigen der quantitativen Gehtests auf Zeit möglich.

In den letzten Jahrzehnten hat die Zahl der Patienten, die eine Rückenmarksverletzung in der zervikalen Region überlebt haben, deutlich zugenommen, sodass derzeit ca. 50% aller Rückenmarksverletzungen auf den zervikalen Bereich entfallen. Aus diesem Grund wurde die Validierung eines funktionellen Messinstruments für die Beurteilung der Fähigkeiten von Arm und Hand nach einer Rückenmarksverletzung im zervikalen Bereich mit höchster Priorität verfolgt. Derzeit besteht jedoch Uneinigkeit darüber, welcher Test am besten dafür geeignet ist, Arm- und Handfunktionen nach einer Rückenmarksverletzung zu messen. Viele der entwickelten Instrumente werden als zu messunempfindlich erachtet, um kleine, aber möglicherweise wichtige funktionelle Verbesserungen aufzuspüren. Ein Großteil der Tests wurde zudem für Schlaganfälle und Handoperationen entwickelt, jedoch nur sehr selten, um die Beeinträchtigung und den Erholungsverlauf der Handfunktionen nach einer Rückenmarksverletzung zu beschreiben. In Kanada, den Vereinigten Staaten und Europa wurde ein Initiative ins Leben gerufen, um einen integrierten Handfunktionstest zu entwickeln, der als anerkanntes Messinstrument bei klinischen Studien zu Rückenmarksverletzungen zum Einsatz kommen soll.

Eine Verbesserung der funktionellen Fähigkeiten, die sich vor allem in den Tätigkeiten des täglichen Lebens zeigt, gehört zu den wichtigsten und am meisten geschätzten Ergebnissen. Die bis dato abgeschlossenen frühen Studienphasen für medikamentöse Therapien (Phasen 1 und 2) haben sich zum Nachweis der generellen Wirksamkeit der Therapie (Proof of Principle) jedoch auf die Beurteilung der neurologischen Verbindungen konzentriert. Es ist sehr wahrscheinlich, dass diese neurologischen Beurteilungen weiterhin als Messparameter herangezogen werden. Kein experimenteller Eingriff wird jedoch als wirksam für die Behandlung von Patienten mit einer Rückenmarksverletzung anerkannt werden, wenn keine Verbesserung ihrer Fähigkeit, im täglichen Leben ihrer Gesellschaft zu funktionieren und daran teilzuhaben, eintritt. Messinstrumente, die solche Verbesserungen präzise und messempfindlich belegen, müssen in die maßgeblicheren und bestätigenden Phase-3-Studien aufgenommen werden.

## 8 Welche Auswirkungen hat die Teilnahme an einer klinischen Studie auf die künftige Teilnahme an weiteren klinischen Studien zu Rückenmarksverletzungen?

Die Antwort auf diese wichtige Frage hängt von der Überschneidung der Wirkmechanismen der verschiedenen experimentellen Therapien, die in den aufeinanderfolgenden Studien zum Einsatz kommen, und der Zeitspanne zwischen den Studien ab. Einfach gesagt: Wenn die beiden verschiedenen Studien jeweils die Untersuchung eines ähnlichen experimentellen Medikaments oder eines Medikaments mit ähnlichen zellulären Mechanismen umfasst, dann besteht die Möglichkeit, dass Sie von der Teilnahme an der zweiten Studie ausgeschlossen werden, ungeachtet der Tatsache, ob das erste experimentelle Medikament einen nachweisbaren funktionellen Nutzen hatte oder nicht. Der Grund hierfür ist, dass das erste experimentelle Medikament eventuell eine kaum merkliche Auswirkung oder eine Restauswirkung aufweist, die bei der Ergebnismessung der vorherigen Studie nicht festgestellt wurde, jedoch zu einer Verbesserung oder Verschlechterung der Auswirkungen des experimentellen Medikaments der zweiten Studie führen könnte. Die mögliche Wechselwirkung der Medikamente ist also ein potenziell verfälschender Faktor bei der korrekten Interpretation der Ergebnisse der zweiten Studie, sodass der prüfende Arzt die Teilnahme einer Testperson, die bereits an ähnlichen klinischen Studien teilgenommen hat, nicht gestattet.

Eine ähnliche Logik gilt auch für Zelltransplantationen in das verletzte Rückenmark. Derzeit existieren keine akzeptablen Methoden für die Nachverfolgung von transplantierten Zellen. Werden die transplantierten Zellen überleben? Werden sie innerhalb des Rückenmarks an die richtigen Stellen migrieren? Werden sie sich vermehren? Wozu werden sie nach der Transplantation werden? Bleiben sie relativ unreif oder werden sie zu Neuronen, Gliazellen oder gar zu Krebszellen? Da es derzeit keine verlässlichen und/oder akzeptablen Techniken zur Nachverfolgung von transplantierten Zellen gibt, ist es für jeden Prüfer schwer auszuschließen, dass die zellulären oder chirurgischen

Auswirkungen einer vorhergehenden Transplantation keine Auswirkungen auf die Ergebnisse einer zweiten Transplantation oder einer zweiten Studie mit einem therapeutischen Medikament haben. Das sind Gründe genug, um eine Testperson von der zweiten Studie auszuschließen.

Vielleicht wird es in Zukunft Möglichkeiten geben, eindeutig nachzuweisen, dass eine vorhergehende klinische Studie keine Auswirkungen auf die Ergebnisse der zweiten Studie hat. Die letztliche Entscheidung wird jedoch immer noch beeinflusst sein von den Ähnlichkeiten der Behandlungsmaßnahmen der beiden Studien.

Ein weiterer Faktor, der Einfluss darauf hat, ob eine Testperson aufgrund der Teilnahme an einer vorhergehenden Studie von der zweiten Studie ausgeschlossen wird, ist die Zeitspanne zwischen den beiden Studien. Je mehr Zeit zwischen den beiden Studien vergangen ist, desto geringer die Bedenken. Dies gilt insbesondere für eine vorhergehende medikamentöse Behandlung, deren Wirkung erwartungsgemäß nicht lange anhält (siehe Kapitel 4, Pharmakokinetik).

Testpersonen, die an einer klinischen Studie teilgenommen haben und später feststellen, dass sie der Kontrollgruppe zugeteilt waren, stellen sich ggf. die Frage, ob sie dadurch ebenfalls von der Teilnahme an einer zweiten Studie ausgeschlossen sind bzw. ob sie wenigstens später die zugelassene Behandlung erhalten. Die Antwort ist, dass sie sehr wahrscheinlich Anspruch darauf haben, außer die Behandlung kann nur innerhalb eines bestimmten Zeitraums nach der Rückenmarksverletzung durchgeführt werden und dieser Zeitraum ist bereits überschritten. Darüber hinaus gilt, dass sie relativ sicher jede Behandlung, die im Rahmen einer klinischen Studie geprüft und für den klinischen Einsatz bei Rückenmarksverletzungen ähnlich der ihren zugelassen wurde, unabhängig ihrer Teilnahme an vorhergehenden klinischen Studien erhalten werden.

## 9 Welche aktuellen experimentellen Therapien sind derzeit für Rückenmarksverletzungen geplant und in welcher Phase des Validierungsprozesses befinden sie sich?

Nach all den bereits besprochenen Themen stellt sich die Frage zum aktuellen Stand der Dinge bei experimentellen Therapien für Rückenmarksverletzungen. Mögliche therapeutische Eingriffe nach einer Schädigung des Rückenmarks fallen in eine oder mehrere der folgenden allgemeinen Kategorien:

- Neuroprotektion
- Reparatur / Regeneration
- Verbesserung der Plastizität
- Ersatz- / Hilfsfunktion

**Eingriffe mit zunehmender Validität:** In der Vergangenheit gab es nur sehr wenige chirurgische oder therapeutische

Maßnahmen, die für die Versorgung und Behandlung von Rückenmarksverletzungen zugelassen waren. In internationalen Fachkreisen herrscht mittlerweile jedoch Einigkeit darüber, dass frühzeitige operative Maßnahmen zur Druckentlastung des komprimierten oder geprellten Rückenmarks oftmals notwendig und empfehlenswert sind. Hierfür kommen zwei Methoden in Frage.

Erstens: Eine falsch ausgerichtete Wirbelsäule, die dadurch einen übermäßigen Druck auf das Rückenmark ausübt, kann häufig durch bestimmte Maßnahmen zur Streckung der Wirbelsäule wieder in Position gebracht werden. Bei der therapeutischen Wirbelsäulenstreckung können manuelle

oder mechanisch Kräfte zur Streckung oder Mobilisierung der Wirbelsäule zum Einsatz kommen. Hierbei wird eine Kraft (üblicherweise ein Gewicht) entlang der Längsachse der Wirbelsäule ausgeübt.

Zweitens: Die meisten Mediziner teilen die Meinung, dass Frakturen der Wirbelsäule durch Schrauben-Stab-Systeme stabilisiert werden sollten. Dadurch wird die Wirbelsäule wieder ausgerichtet, benachbarte Wirbel werden miteinander verspannt und der betreffende Wirbel wird gestärkt, das Knochenwachstum wird gefördert und die Wahrscheinlichkeit einer weiteren Schädigung des Rückenmarks in Zukunft wird gemindert.

Noch ist nicht definitiv geklärt, wie schnell nach einer Rückenmarksverletzung diese operativen Maßnahmen durchgeführt werden sollten. In Nordamerika läuft derzeit eine klinische Studie namens STASCIS (Surgical Treatment for Acute Spinal Cord Injury Study) zu dieser Fragestellung. Bis Abschluss dieser Studie sollten sich Patienten mit einer Rückenmarksverletzung erst dann entsprechenden operativen Eingriffen unterziehen, wenn sie medizinisch stabil genug sind, dass sie eine solche operative Maßnahme durchstehen können. Zudem sollten eindeutige anatomische und neurologische Hinweise darauf hindeuten, dass das Rückenmark komprimiert und/oder die Wirbelsäule verletzt und instabil ist.

Es besteht auch zunehmend Einigkeit darüber, dass eine aktive Rehabilitation nach einer Rückenmarksverletzung wichtig ist und dazu beiträgt, die verbleibenden Körperfunktionen zu erhalten. Ebenso wird dadurch die Wiedererlangung von Funktionen nach Schädigung des Rückenmarks verbessert. Eine aktive Rehabilitation umfasst Maßnahmen, die der Patient selbst mit eigener Kraft ausführt. Die passive Rehabilitation dagegen bezieht sich auf Therapieformen wie Massagen oder die Bewegung der Gliedmaßen eines Patienten durch eine fachkundige Person in dem gesamten normalen Bewegungsbereich der betreffenden Glieder. Passive Rehabilitation ist ein wichtiger Bestandteil jedes Behandlungsprotokolls, ist allein aber nicht ausreichend, um das Potenzial für die Wiedererlangung der funktionellen Fähigkeiten nach einer Rückenmarksverletzung maximal auszuschöpfen. Bis dato wurde jedoch noch keine aktive Rehabilitationsmaßnahme endgültig als wichtig und wirkungsvoll für die funktionelle Erholung nach einer Rückenmarksverletzung egal welcher Art bestätigt.

Auch hier gilt: Wenn der Patient medizinisch stabil ist und durch die Bewegungen im Rahmen einer aktiven Rehabilitation keine Schäden davonträgt, kann unmittelbar nach der Rückenmarksverletzung mit den Rehabilitationsmaßnahmen begonnen werden.

Die meisten Rückenmarksverletzungen sind inkomplett und häufig asymmetrisch, sodass Restfunktionen unterhalb der Verletzungsstelle verbleiben und die Lähmungserscheinungen auf beiden Seiten des Körpers unterschiedlich sind. Die verbleibenden Fähigkeiten werden häufig anhand noch bestehender sensorischer Gefühle (z. B. die Wahrnehmung einer Nadelstichreizung) oder des Vermögens, einen Teil eines Gliedmaßes zu bewegen (die Schulter heben, einen Finger bewegen oder mit

einem Zehen wackeln) festgestellt. In dem Bemühen, die funktionelle Erholung nach einer Rückenmarksverletzung zu maximieren, wurde eine Vielzahl von Strategien entwickelt, die auf den noch vorhandenen Restfunktionen aufsetzen, wie beispielsweise regelmäßiges aktives Bewegungstraining, Krafttraining und die Unterdrückung von bestimmten Funktionen (der besser funktionierende Arm wird beispielsweise absichtlich zurückgehalten, um beim schwächeren Arm eine Bewegung zu erzwingen). Bestimmte Muskelbewegungen, wie die Bewegungen der Hand oder das Zusammenziehen des Zwerchfells (um die Atmung anzuregen) konnten durch die funktionelle Elektrostimulation (FES) bestimmter Nerven oder Muskeln verbessert werden.

Eine große Zahl an FES-Geräten wurde bislang entwickelt. Im Rahmen dieser Broschüre ist es leider nicht möglich, die vielen Aspekte rund um den optimalen Einsatz dieser Techniken ausreichend zu durchleuchten. Wir möchten Sie diesbezüglich auf einige kürzlich erschienene Review-Artikel<sup>47 48</sup> verweisen, die Ihnen detaillierte Informationen zu diesem Thema bieten.

Die aktive Rehabilitation (physisch, beruflich oder psychosozial) ist und bleibt ein wichtiger Bestandteil einer jeden Therapie zur Ergebnisverbesserung nach einer Rückenmarksverletzung. Eine detaillierte Diskussion der bislang veröffentlichten Nachweise zu Strategien und Vorgehensweisen bei der Rehabilitation von Rückenmarkspatienten finden Sie im SCIRE-Bericht (Spinal Cord Injury Rehabilitation Evidence). Sie können diesen Bericht kostenfrei von der ICORD-Internetseite unter [www.icord.org](http://www.icord.org) herunterladen.

### **Noch nicht validierte Eingriffe**

In den vergangenen zwei Jahrzehnten wurde eine kleine Zahl von wichtigen klinischen Studien zu Rückenmarksverletzungen durchgeführt und abgeschlossen, wie beispielsweise die Untersuchung des neuroprotektiven Effekts von Methylprednisolon<sup>16 17 44 45</sup>, GM-1 (Sygen)<sup>18 19</sup>, und Gacyclidin (GK-11)<sup>46</sup>. Die durchaus lobenswerte Durchführung dieser Studien zeugte von einer hohen Güte, sodass die gewonnenen Ergebnisse wertvolle Hilfen bei der Konzeption neuer klinischer Studien sind, sowohl heute als auch in Zukunft. Leider erreichte keine dieser therapeutischen Maßnahmen eine ausreichende statistische Signifikanz in Bezug auf die Wirksamkeit der Therapie und wurde entsprechend weder für den klinischen Einsatz zugelassen, noch international in die allgemeine klinische Praxis aufgenommen.

In der nachfolgenden Tabelle finden Sie einige ausgewählte experimentelle Therapieansätze für die Behandlung von Rückenmarksverletzungen, die sich in einer späten präklinischen oder in frühen klinischen Studienphasen befinden bzw. befanden. Hierbei handelt es sich nicht um eine komplette oder erschöpfende Auflistung aller experimenteller Ansätze, die über die Jahre angedacht wurden. Vielmehr möchten wir Ihnen damit einen Eindruck geben, welche Untersuchungen vorangetrieben werden. Die Maßnahmen sind nach den angegebenen primären Wirkprinzipien sortiert. Änderungen sind bei allen Angaben in dieser Tabelle vorbehalten (und wahrscheinlich).

## Ausgewählte experimentelle Therapieansätze für die Behandlung von Rückenmarksverletzungen

| Therapeutisches Wirkprinzip  | Name der Behandlung   | Präklinischer Nachweis auf Basis mehrerer Studien<br>(Tiermodelle für Rückenmarksverletzungen)   | Klinisch validiert mit Marktzulassung<br>(geeignete Prüfprogramme am Menschen)         | Status der klinischen Prüfung   | Klinischer Einsatz bei Rückenmarksverletzungen |
|--|---|--|--|---|--|
| Neuroprotektion<br>(siehe auch Reparatur / Regeneration)                             | Methylprednisolon-Natriumsuccinat, ein entzündungshemmendes Kortikosteroid  | Gut, mit nur einigen wenigen Unstimmigkeiten in Tiermodellen für Rückenmarksverletzungen   | Nein, statistische Signifikanz nicht erreicht, außer für statistische Post-hoc-Analyse | Abgeschlossen <sup>34</sup>   | Ja, in einigen Ländern (nicht in allen)        |
|  | GM-1 (Sygen), ein Gangliosid, das man in den Zellmembranen des Nervensystems findet   | Eingeschränkt  | Nein, statistische Signifikanz nicht erreicht  | Abgeschlossen <sup>35</sup>   | Selten   |
|  | Freisetzungshormon Thyreoliberin  | Gut, aber einige Unstimmigkeiten in den Ergebnissen der Tiermodelle für Rückenmarksverletzungen  | Nein   | Eine kleine Studie abgeschlossen, bislang jedoch noch nicht repliziert  |  |
|  | GK-11 (Gacyclidin), ein Antagonist der exzitatorischen Aminosäure Glutamat  | Gut, jedoch hauptsächlich Zellkulturstudien; nur wenige Tiermodelle für Rückenmarksverletzungen  | Nein, statistische Signifikanz nicht erreicht, außer für statistische Post-hoc-Analyse | Phase 2 abgeschlossen <sup>36</sup>   | Nein   |
|  | Minocyclin (Minocin), ein entzündungshemmendes Antibiotikum aus der Klasse der Tetracycline   | Gut, aber einige Unstimmigkeiten in den Ergebnissen der Tiermodelle für Rückenmarksverletzungen  | Von einigen Aufsichtsbehörden für andere Verwendung zugelassen (z. B. Akne)            | Phase-2-Studie läuft in Kanada  | Nein   |
|  | Erythropoetin (EPO), ein in der Niere produziertes Hormon, das die Bildung roter Blutkörperchen anregt und entzündungshemmend wirkt | Eingeschränkt, mit einigen Unstimmigkeiten in den Tiermodellen   | Zugelassen für die Verwendung bei bestimmten Blutkrankheiten wie Anämie                | Präklinische Phase; (bis dato) keine klinische Studie zu Rückenmarksverletzungen                              | Nein   |
|  | Transplantation von Zellen, die Wachstumsfaktoren absondern   | Eingeschränkt, aber zunehmende Anhaltspunkte belegen möglichen Nutzen für neurodegenerative Erkrankungen, die mit einem Verlust von Neuronen einhergehen | Noch nicht   | Phase-1-Studien zur Alzheimer-Krankheit   | Nein   |
| Reparatur / Regeneration<br>(fördert ggf. auch Neuroprotektion und/oder Plastizität) | Transplantation von autologen (d. h. Sender und Empfänger sind identisch) Makrophagen   | Eingeschränkt, umstritten ob Transplantation von aktivierten Makrophagen nutzbringend oder schädlich ist   | Noch nicht   | Phase 1 abgeschlossen; Phase-2-Studien teilweise abgeschlossen (auf Eis gelegt aufgrund fehlender Geldmittel) | Nein   |

## Ausgewählte experimentelle Therapieansätze für die Behandlung von Rückenmarksverletzungen

| Therapeutisches Wirkprinzip   | Name der Behandlung  | Präklinischer Nachweis auf Basis mehrerer Studien (Tiermodelle für Rückenmarksverletzungen)                                 | Klinisch validiert mit Marktzulassung (geeignete Prüfprogramme am Menschen) | Status der klinischen Prüfung  | Klinischer Einsatz bei Rückenmarksverletzungen                                 |
|---|--|---|---|--|--|
| Reparatur / Regeneration (fördert ggf. auch Neuroprotektion und/oder Plastizität) | Transplantation von Knochenmarkstammzellen   | Eingeschränkt, noch umstritten, in was sich diese Zellen nach der Transplantation umwandeln                                 | Noch nicht  | Phase-2-Studie läuft in Brasilien  | Nein   |
|   | Inosin, Nukleosid und Muskel-Purin-Nukleotid   | Gut   | Noch nicht  | Phase-2-Studie für Multiple Sklerose läuft, aber (bis dato) noch keine klinische Studie zu Rückenmarksverletzungen | Nein   |
|   | Cethrin (Rho-Antagonist; intrazelluläre Signaltransduktion)  | Gut, mit einigen Unstimmigkeiten in den Ergebnissen der Tiermodelle für Rückenmarksverletzungen                             | Noch nicht  | Phase 1 abgeschlossen (keine Toxizität festgestellt)   | Nein   |
|   | Rolipram, ein Antidepressivum, Zusammenspiel mit der intrazellulären Signaltransduktion durch cAMP | Gut   | Marktzulassung in Japan und Teilen Europas für Depressionen                 | Mehrere Phase-1- und Phase-2-Studien für anderen Krankheiten; (bis dato) keine Studien zu Rückenmarksverletzungen  | Nein   |
|   | ATI-355 (NOGO) Antikörper, die wachstumshemmende Stoffe im ZNS-Myelin blockieren                   | Gut, deutliche Anhaltspunkte dafür, dass Substanzen im ZNS-Myelin das Wachstum von Axonen hemmen                            | Noch nicht  | Phase-1-Studie läuft in Europa   | Nein   |
|   | Chondroitinase, bakterielles Enzym, das Proteoglykane in <u>Astrozyten</u> abbaut                  | Gut, deutliche Anhaltspunkte dafür, dass Astrozyten nach einer ZNS-Verletzung bei der Reparatur hemmend wirken              | Noch nicht  | Präklinische Phase; (bis dato) keine klinische Studie zu Rückenmarksverletzungen                                   | Nein   |
|   | Transplantation von embryonischen olfaktorischen Kortezellen                                       | Eingeschränkt, noch umstritten, was genau mit diesen Zellen nach der Transplantation geschieht und ob sie nutzbringend sind | Noch nicht  | (Bis dato) keine geeigneten klinischen Studien wie z. B. randomisierte, kontrollierte Studien                      | Nein, in China können Patienten die Behandlung jedoch gegen Bezahlung erhalten |
|   | Transplantation von nasalen olfaktorischen Hüllzellen  | Eingeschränkt, Nutzen noch umstritten   | Noch nicht  | Phase-1-Studie in Portugal abgeschlossen; Phase-1-Studie läuft in Australien                                       | Nein, in Portugal jedoch gegen Bezahlung                                       |
|   | Transplantation von <u>Schwann-Zellen</u>  | Gut   | Noch nicht  | Nein   | Nein   |

## Ausgewählte experimentelle Therapieansätze für die Behandlung von Rückenmarksverletzungen

| Therapeutisches Wirkprinzip  | Name der Behandlung  | Präklinischer Nachweis auf Basis mehrerer Studien (Tiermodelle für Rückenmarksverletzungen)  | Klinisch validiert mit Marktzulassung (geeignete Prüfprogramme am Menschen)            | Status der klinischen Prüfung  | Klinischer Einsatz bei Rückenmarksverletzungen                      |
|--|--|--|--|--|---|
|  | Transplantation von menschlichen Stamm- oder Vorläuferzellen (embryonale und adulte Zellen, Zellen aus der Nabelschnur, aus Nervengewebe etc.) (siehe auch oben) | Eingeschränkt, Gebiet jedoch Gegenstand vieler präklinischen Untersuchungen; viele wesentliche wissenschaftliche Details noch unbekannt (z. B. für Transplantation am besten geeignete Zellart, Überleben, Differenzierung und Proliferation der Zellen, Kontrolle der Zellfunktionen) | Noch nicht   | (Bis dato) keine geeigneten klinischen Studien wie z. B. randomisierte, kontrollierte Studien veröffentlicht   | Nein, in Russland und China jedoch gegen Bezahlung erhältlich       |
|  | Transplantation von peripheren Nervenbrücken   | Gut, aber größtenteils beschränkt auf das anatomische Wiederauswachsen einiger Axone, wobei nur geringe funktionelle Verbesserungen zu beobachten waren  | Nein   | Bislang wurden noch keine geeigneten klinischen Studien durchgeführt. Die meisten Wissenschaftler sind sich einig, dass die Wiederverbindung von durchtrenntem Rückenmark mit peripheren Nervenbrücken allein kaum einen therapeutischen Nutzen hat. | Nein, in Taiwan und in Südamerika jedoch gegen Bezahlung erhältlich |
| Verbesserung der ZNS-Plastizität (siehe auch Reparatur / Regeneration) | Aktive Rehabilitation  | Sehr gute Nachweise, dass körperliche Aktivität oder aufgabenspezifisches Training die Bildung von neuen lokalen ZNS-Verbindungen fördert  | Nicht invasive Rehabilitationsstrategien werden selten von Aufsichtsbehörden validiert | Zahlreiche klinische Studien für andere neurologische Erkrankungen (z. B. Schlaganfall)  | Ja, besonders bei inkompletten Lähmungen                            |
|  | Laufbandtraining mit Körpergewichtsentlastung  | Sehr gute Nachweise, dass diese Form der aufgabenspezifischen Rehabilitation die Ergebnisse nach einer Rückenmarksverletzung verbessert (besonders bei inkompletten Lähmungen)   | Noch nicht   | Multizentristische Phase-2-Studie konnte gegenüber anderen Formen der aktiven Rehabilitation keinen statistischen Vorteil feststellen; andere Studien laufen noch  | Ja, besonders bei inkompletten Lähmungen                            |

## Ausgewählte experimentelle Therapieansätze für die Behandlung von Rückenmarksverletzungen

| Therapeutisches Wirkprinzip   | Name der Behandlung   | Präklinischer Nachweis auf Basis mehrerer Studien (Tiermodelle für Rückenmarksverletzungen)  | Klinisch validiert mit Marktzulassung (geeignete Prüfprogramme am Menschen) | Status der klinischen Prüfung   | Klinischer Einsatz bei Rückenmarksverletzungen  |  |
|---|---|--|---|---|---|--|
| Ersatz- oder Hilfsfunktion (Hinweis: Fördert ggf. auch die Plastizität) | Funktionelle Elektrostimulation (FES): kann bei verschiedenen Funktionseinschränkungen mit einer Reihe von Anwendungsmöglichkeiten Hilfestellung leisten. Viele verschiedene spezielle Geräte werden bzw. wurden entwickelt. Die Wirksamkeit eines bestimmten Gerätes hängt häufig davon ab, wie stark die zugrunde liegende Technik der speziellen funktionellen Einschränkung des Patienten entspricht. | Die verfügbaren Daten, die den Einsatz dieser Geräte untermauern, sprengen den Rahmen dieser Übersicht. Weitere Informationen hierzu finden Sie in verschiedenen Review-Artikeln. <sup>47,48</sup> |   |   |   |  |
|   | Funktionelle Elektrostimulation (FES) des Nervus phrenicus (zur Unterstützung der Zwerchfellatmung)   | Gut  | Ja, jedoch häufig für sehr eingeschränkte Anwendungsgebiete                 | Mehrere kleine Studien abgeschlossen  | Ja, bei einer kleinen Zahl von Patienten mit einer Verletzung der oberen Halswirbelsäule und intakter Aktivität des Zwerchfellnervs |  |
|   | Funktionelle Elektrostimulation (FES) der sakralen Wurzeln (zur Förderung der Blasen- und Darmfunktion)   | Gut  | Ja  | Zahlreiche kleine Studien abgeschlossen   | Ja, bei einer kleinen Zahl von Patienten  |  |
|   | Funktionelle Elektrostimulation (FES) der Gliedmaßenmuskulatur (zur Verbesserung der Arm- oder Handfunktion, des Stehens oder Gehens)   | Gut  | Ja, jedoch häufig für sehr eingeschränkte Anwendungsgebiete                 | Mehrere kleine Studien abgeschlossen  | Ja, bei bestimmten Umständen, bei denen diese Technik von Nutzen ist  |  |
|   | Fampridin (4-Aminopyridin) verbessert die Leitgeschwindigkeit von beschädigten (demyelinisierten) Axonen  | Gut, Nachweis von Aktivität in zwei Tiermodellen für chronische Rückenmarksverletzungen  | Nein  | Zahlreiche Studien, inkl. einer randomisierten, kontrollierten Studie (RCT). Uneinheitliche Ergebnisse für verschiedene klinische Endpunkte. Gegenwärtig in Entwicklung für Multiple Sklerose | Nicht zugelassen, jedoch einzelne Anwendung   |  |
| Schmerzlindernd   | Gabapentin  | Gut  | Nicht speziell für durch Rückenmarksverletzungen verursachte Schmerzen      | Gabapentin soll <u>neuropathische Schmerzen</u> bei kompletten chronischen Lähmungen lindern; inkl. RCT-Studie  | Nicht zugelassen, jedoch einzelne Anwendung   |  |

# 10 Welche Fragen sollten Sie stellen, bevor Sie sich zur Teilnahme an einer klinischen Studie entschließen?

## (Ihre Teilnahme-Checkliste)

Folgende Fragen sollten Sie im Falle einer Einladung zur Teilnahme an einer klinischen Studie am Menschen dem zuständigen Arzt stellen. Mit dieser Checkliste möchten wir Ihnen helfen, die richtige Entscheidung zu treffen.

| 1. Sicherheit   | Yes | No | Additional in-depth information |
|---|-----|----|---------------------------------|
| a. Birgt die Teilnahme an dieser experimentelle Therapie Risiken hinsichtlich der Sicherheit/Verträglichkeit?   |     |    |                                 |
| b. Könnte sich mein Zustand oder meine Gesundheit nach der experimentellen Therapie verschlechtern?   |     |    |                                 |
| c. Falls ja, können Sie die möglichen Risiken dieser experimentellen Therapie beschreiben?  |     |    |                                 |
| <b>2. Mögliche Vorteile</b>   |     |    |                                 |
| a. Können Sie die möglichen Vorteile dieser experimentellen Therapie für mich beschreiben?  |     |    |                                 |
| b. Können Sie den maximal möglichen Erholungsgrad nach der experimentellen Therapie beschreiben?  |     |    |                                 |
| c. Können Sie beschreiben, wie ein möglicher Nutzen der Therapie gemessen wird?   |     |    |                                 |
| d. Ist diese Ergebnismessung ein präzises und messempfindliches Instrument zur Bewertung der Therapie?  |     |    |                                 |
| <b>3. Präklinische Untersuchungen</b>   |     |    |                                 |
| a. Können Sie die präklinischen Untersuchungen beschreiben, die belegen, dass diese experimentelle Therapie nutzbringend ist (d. h. bei Tieren mit Rückenmarksverletzungen)?              |     |    |                                 |
| b. Wurden diese Erkenntnisse von einer unabhängigen Instanz mit einem Wiederholungsexperiment bestätigt?  |     |    |                                 |
| c. Falls ja, sind sich die Wissenschaftler einig, dass diese Therapie der Erreichung eines anerkannten therapeutischen Ziels für die Verbesserung meiner funktionellen Fähigkeiten dient? |     |    |                                 |
| d. Gibt es diesbezüglich abweichende Meinungen und rechtfertigen diese Argumente ggf. eine Nichtweiterführung der Therapie?   |     |    |                                 |

| 4. Studienprotokoll   | Yes | No | Additional in-depth information |
|---|-----|----|---------------------------------|
| a. Ist diese Studie am Menschen als offizielle klinische Prüfung bei der entsprechenden Aufsichtsbehörde angemeldet?  |     |    |                                 |
| b. Können Sie beschreiben, in welche klinische Studienphase diese spezielle Studie am Menschen fällt?   |     |    |                                 |
| c. Wird diese Studie mit einer Kontrollgruppe durchgeführt?   |     |    |                                 |
| d. Könnte ich ggf. im Zufallsprinzip dieser Kontrollgruppe zugeordnet werden?   |     |    |                                 |
| e. Können Sie mir sagen, über welchen Zeitraum hinweg ich auf eine Ergebnisveränderung hin untersucht werde?  |     |    |                                 |
| f. Werde ich verblindet hinsichtlich der Behandlung, die ich erhalte (experimentelle Behandlung oder Kontrollbehandlung)?   |     |    |                                 |
| g. Werden die prüfenden Ärzte verblindet hinsichtlich der Behandlung, die ich erhalten habe?  |     |    |                                 |
| <b>5. Teilnahme an anderen Studien</b>  |     |    |                                 |
| a. Wird durch die Teilnahme an dieser klinischen Studie meine Teilnahme an anderen klinischen Studien zu Rückenmarksverletzungen ggf. eingeschränkt?  |     |    |                                 |
| b. Sollte ich der Kontrollgruppe zugeordnet werden und sollte die experimentelle Therapie im Rahmen der klinischen Studie als wirksam für meine Art der Rückenmarksverletzung bestätigt werden, habe ich dann später Anspruch auf diese Behandlung? |     |    |                                 |
| <b>6. Bezahlung und Kosten</b>  |     |    |                                 |
| a. Muss ich für die Therapie bezahlen?  |     |    |                                 |
| b. Fallen im Rahmen meiner Teilnahme an dieser Studie irgendwelche anderen Kosten an?   |     |    |                                 |
| c. Werde ich für die Auslagen, die ich aufgrund der Teilnahme an dieser Studie habe, entschädigt (z. B. Reisekosten zum Prüfzentrum für Nachfolgeuntersuchungen)?   |     |    |                                 |
| <b>7. Unabhängige Beurteilung der Therapie und der Prüfer</b>   |     |    |                                 |
| a. Können Sie mir die Namen von mehreren (nicht an dieser Studie beteiligten) Wissenschaftlern und Ärzten geben, die mir unabhängig Informationen zu dieser Therapie und zu Ihrem Ruf geben bzw. mich beraten können?                               |     |    |                                 |

## Welche Antworten sollten Sie erhalten?

Wie sollten die Antworten unserer Meinung nach auf diese Fragen ausfallen? Im Folgenden finden Sie die Empfehlungen der Autoren, doch ungeachtet dessen unterliegt die Entscheidung Ihrem ganz persönlichen Ermessen. Jeder Patient mit einer Rückenmarksverletzung muss selbst die möglichen Vorteile gegen die möglichen Risiken abwägen und sich auf Basis dessen für eine Vorgehensweise entscheiden.

### 1. Sicherheit

- a. *Birgt die Teilnahme an dieser experimentelle Therapie Risiken hinsichtlich der Sicherheit/Verträglichkeit?*  
Antwort: sollte JA sein; niemand kann die absolute Sicherheit einer Therapie garantieren, jedoch sollten aus den präklinischen Untersuchungen oder vorausgehenden klinischen Studienphasen Informationen zu den möglichen Risiken vorliegen.
- b. *Könnte sich mein Zustand oder meine Gesundheit nach der experimentellen Therapie verschlechtern?*  
Antwort: sollte JA sein; wenn Ihnen gesagt wird, dass es keine oder kaum Risiken gibt, dann sollten Sie misstrauisch werden.
- c. *Falls ja, können Sie die möglichen Risiken dieser experimentellen Therapie beschreiben?*  
Antwort: Der Prüfer sollte in der Lage sein, Ihnen die möglichen Risiken dieser Studie am Menschen detailliert zu beschreiben und zu erklären.

### 2. Mögliche Vorteile

- a. *Können Sie die möglichen Vorteile dieser experimentellen Therapie für mich beschreiben?*  
Antwort: Der Prüfer sollte eine Reihe möglicher Vorteile, von sehr kleinen bis mäßigen funktionellen Verbesserungen, beschreiben.
- b. *Können Sie den maximal möglichen Erholungsgrad nach der experimentellen Therapie beschreiben?*  
Antwort: Wird behauptet, dass Sie eine dramatische Verbesserung erzielen und nahezu die volle Funktionsfähigkeit wiedererlangen werden, dann sollten Sie diese Studie meiden, denn es gibt für keine Therapie Hinweise auf ein derart umwerfendes Ergebnis, nicht einmal im Tierversuch.
- c. *Können Sie beschreiben, wie ein möglicher Nutzen der Therapie gemessen wird?*  
Antwort: Der Prüfer sollte in der Lage sein, eine Reihe unterschiedlicher Ergebnismessungen zu beschreiben, die eingesetzt werden, um Ihre Fortschritte nach der Behandlung zu bewerten.
- d. *Ist diese Ergebnismessung ein präzises und messempfindliches Instrument zur Bewertung der Therapie?*  
Antwort: Der Prüfer sollte in der Lage sein, die Stärken und Grenzen des Bewertungsverfahrens zu beschreiben. Bitte bedenken Sie, dass kein Verfahren perfekt ist.

### 3. Präklinische Untersuchungen

- a. *Können Sie die präklinischen Untersuchungen*

*beschreiben, die belegen, dass diese experimentelle Therapie nutzbringend ist (d. h. bei Tieren mit Rückenmarksverletzungen)?*

Antwort: Der Prüfer sollte in der Lage sein, die Ergebnisse der präklinischen Untersuchungen zusammengefasst zu erläutern, einschließlich der Stärken und Grenzen des Therapieansatzes.

- b. *Würden diese Erkenntnisse von einer unabhängigen Instanz mit einem Wiederholungsexperiment bestätigt?*  
Antwort: Diese Frage kann bejaht oder verneint werden, jedoch sollte nachgewiesen sein, dass andere Wissenschaftler bei der Untersuchung dieses Therapieziels oder -ansatzes ähnliche Ergebnisse erzielt haben.
- c. *Falls ja, sind sich die Wissenschaftler einig, dass diese Therapie der Erreichung eines anerkannten therapeutischen Ziels für die Verbesserung meiner funktionellen Fähigkeiten dient?*  
Antwort: Diese Frage kann bejaht oder verneint werden, jedoch sollten veröffentlichte Diskussionen (z. B. ein wissenschaftlicher Review) nahe legen, dass die zur Frage stehende experimentelle Therapie ein anerkanntes Ziel für die Verbesserung der funktionellen Fähigkeiten nach einer Rückenmarksverletzung verändert oder herbeiführt.
- d. *Gibt es diesbezüglich abweichende Meinungen und rechtfertigen diese Argumente ggf. eine Nichtweiterführung der Therapie?*  
Antwort: Der Prüfer sollte in der Lage sein, Ihnen die Vor- und Nachteile einer Behandlung zusammengefasst darzulegen. Falls das nicht der Fall ist, sollten Sie bei jeder Behandlung, die angeblich keine Einschränkungen hat, misstrauisch werden. Wissenschaftler sind im Normalfall untereinander sehr kritisch. Suchen Sie im Internet nach den jüngsten Veröffentlichungen zu der zur Diskussion stehenden Behandlung (z. B. unter [www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov)). Sollten Sie bei Ihrer Recherche über biologische oder medizinische Fachbegriffe stolpern, die Sie nicht verstehen, bitten Sie Ihre medizinischen Leistungserbringer um Hilfe.

### 4. Studienprotokoll

- a. *Ist diese Studie am Menschen als offizielle klinische Prüfung bei der entsprechenden Aufsichtsbehörde angemeldet?*  
Antwort: sollte JA sein und der Prüfer sollte in der Lage sein, Ihnen hierzu sofort weitere Details zu nennen. Falls die Antwort zu diesem Punkt sehr vage ausfällt, dann sollten Sie misstrauisch werden.
- b. *Können Sie beschreiben, in welche klinische Studienphase diese spezielle Studie am Menschen fällt (Phase 1, 2 oder 3)?*  
Antwort: sollte sofort kommen und so detailliert wie Sie es wünschen ausfallen.
- c. *Wird diese Studie mit einer Kontrollgruppe durchgeführt?*  
Antwort: sollte JA sein. Falls nicht, dann sollte es eine Open-Label-Studie der Phase 1 sein (nur Prüfung

der Sicherheit/Verträglichkeit). Ist das nicht der Fall, dann handelt es sich bei dieser Studie am Menschen höchstwahrscheinlich nicht um eine klinische Prüfung. Vorsicht ist also geboten.

- d. *Könnte ich ggf. im Zufallsprinzip dieser Kontrollgruppe zugeordnet werden?*

Antwort: sollte JA sein bei Phase-3-Studien. Falls nein, dann handelt es sich höchstwahrscheinlich nicht um eine genehmigte klinische Prüfung.

- e. *Können Sie mir sagen, über welchen Zeitraum hinweg ich auf eine Ergebnisveränderung hin untersucht werde?*

Antwort: sollte sich im Zeitrahmen von mindestens 6 Monaten bis einem Jahr nach der Behandlung bewegen. Es besteht die Möglichkeit, dass Sie zu Beginn einige Wochen zur Verfügung stehen müssen und dass das ggf. einen stationären Aufenthalt beinhaltet.

Anschließend werden Sie eventuell gebeten, für weitere Untersuchungen zu bestimmten Zeitpunkten innerhalb der folgenden Monate nochmal zu erscheinen. Wenn Sie sich einmal für die Teilnahme entschieden haben, dann sollten Sie bereit sein, das komplette Studienprogramm zu absolvieren, auch wenn Sie das Gefühl haben, dass die Therapie Ihnen keinen Nutzen bringt. Teilnehmer, die aus einer Studie ausscheiden, behindern einen zeitnahen Abschluss der Studie.

- f. *Werde ich verblindet hinsichtlich der Behandlung, die ich erhalte (experimentelle Behandlung oder Kontrollbehandlung)?*

Antwort: Falls physisch möglich, dann sollte die Antwort JA sein. Falls nicht, dann sollte es sich um eine Phase-1-Studie handeln. Falls es keine Phase-1-Studie ist, dann sollten Sie misstrauisch sein, ob es sich hier wirklich um eine genehmigte klinische Prüfung handelt. Manchmal kann es unumgänglich sein, dass Sie wissen, welcher Gruppe Sie zugeordnet sind. In diesem Fall sollten Sie darauf hingewiesen werden, dass Sie den untersuchenden Personen keinesfalls sagen, ob Sie der Behandlungs- oder der Kontrollgruppe zugeteilt sind, bis sämtliche Prüfdaten analysiert sind.

- g. *Werden die prüfenden Ärzte verblindet hinsichtlich der Behandlung, die ich erhalten habe?*

Antwort: sollte ganz klar JA sein, außer es handelt sich um eine Phase-1-Studie. Falls nicht, dann handelt es sich nicht um eine genehmigte klinische Prüfung. Vorsicht ist also geboten.

## 5. Teilnahme an anderen Studien

- a. *Wird durch die Teilnahme an dieser klinischen Studie meine Teilnahme an anderen klinischen Studien zu Rückenmarksverletzungen ggf. eingeschränkt?*

Antwort: sollte JA sein, das ist möglich. Der Prüfer sollte in der Lage sein zu umreißen, von welcher Art von Studien Sie künftig ggf. ausgeschlossen werden.

- b. *Sollte ich der Kontrollgruppe zugeordnet werden und sollte die experimentelle Therapie im Rahmen der klinischen Studie als wirksam für meine Art der Rückenmarksverletzung bestätigt werden, habe ich dann später Anspruch auf diese Behandlung?*

Antwort: sollte JA sein, außer der Zustand Ihrer Rückenmarksverletzung hat sich geändert oder die Behandlung konnte nur innerhalb eines bestimmten Zeitraums nach der Rückenmarksverletzung durchgeführt werden und dieser Zeitraum ist bereits überschritten. Im Allgemeinen gilt: Wenn eine experimentelle Therapie von der zuständigen Aufsichtsbehörde für den klinischen Einsatz zugelassen wurde, dann haben Sie Anspruch auf diese Behandlung.

## 6. Bezahlung und Kosten

- a. *Muss ich für die Therapie bezahlen?*

Antwort: sollte NEIN sein. Falls die Antwort JA lautet, dann handelt es sich nicht um eine genehmigte klinische Prüfung. Vorsicht ist also geboten.

- b. *Fallen im Rahmen meiner Teilnahme an dieser Studie irgendwelche anderen Kosten an?*

Antwort: Sie sollten nichts bezahlen müssen für eine explizit im Rahmen einer klinischen Studie durchgeführten Behandlung, jedoch müssen Sie oder Ihre Krankenversicherung gegebenenfalls die Kosten für die derzeit verfügbare medizinische Standardbehandlung tragen.

- c. *Werde ich für die Auslagen, die ich aufgrund der Teilnahme an dieser Studie habe, entschädigt (z. B. Reisekosten zum Prüfzentrum für Nachfolgeuntersuchungen)?*

Antwort: sollte JA sein.

## 7. Unabhängige Beurteilung der Therapie und der Prüfer

- a. *Können Sie mir die Namen von mehreren (nicht an dieser Studie beteiligten) Wissenschaftlern und Ärzten geben, die mir unabhängig Informationen zu dieser Therapie und zu Ihrem Ruf geben bzw. mich beraten können?*

Antwort: sollte JA sein. Zudem sollte es möglich sein, die Glaubwürdigkeit der Studie und die Referenzen der Prüfer leicht und jederzeit über das Internet nachzuprüfen.

# 11 Glossar wichtiger Begriffe

[Die Seitenzahlen geben an, auf welcher Seite dieser Broschüre der Begriff erstmals verwendet wurde. Sind keine Seitenzahlen angegeben, dann handelt es sich um einen im Kontext experimenteller Therapien üblichen Begriff, der in diesem Glossar zu Ihrer Information genauer erläutert wird.]

**Aktivitäten des täglichen Lebens (ATL):** Tätigkeiten im Zusammenhang mit der selbständigen Versorgung, der Kommunikation und der Mobilität einer Person, wie beispielsweise sich zu kleiden, zu essen sowie andere Fertigkeiten, die für ein selbständiges Leben erforderlich sind. [S. 22]

**ASIA (American Spinal Injury Association):** Eine Gruppe von Ärzten und anderen medizinischen Fachleuten, die sich mit der Behandlung von Rückenmarksverletzungen beschäftigen. Weitere Informationen hierzu finden Sie auf der ASIA-Internetseite unter [www.asia-spinalinjury.org](http://www.asia-spinalinjury.org). [S. 11]

**ASIA Impairment Scale (AIS):** Schadensskala zur Beschreibung des Lähmungsmaßes nach einer Rückenmarksverletzung. Auf der ASIA-Internetseite erhalten Sie eine Broschüre und einen Übungsleitfaden, worin die AIS-Skala und das Protokoll für die klinische Bewertung zusammengefasst beschrieben werden ([www.asia-spinalinjury.org/publications/index.html](http://www.asia-spinalinjury.org/publications/index.html)). [S. 11]

**ASIA A:** Keine motorischen oder sensiblen Funktionen sind in den sakralen Segmenten S4-S5 erhalten. Wird auch als AIS A bezeichnet.

**ASIA B:** Sensible, aber keine motorischen Funktionen sind unterhalb des neurologischen Niveaus bis einschließlich S4-S5 erhalten. Wird auch als AIS B bezeichnet.

**ASIA C:** Motorische Funktionen sind unterhalb des neurologischen Niveaus erhalten, jedoch haben mehr als die Hälfte der betroffenen Kennmuskeln einen Muskelkraftgrad von weniger als 3, werden also als nicht funktionell eingestuft (Abb. 1). Wird auch als AIS C bezeichnet.

**ASIA D:** Motorische Funktionen sind unterhalb des neurologischen Niveaus erhalten, jedoch haben mehr als die Hälfte der betroffenen Kennmuskeln einen Muskelkraftgrad größer oder gleich 3, werden also als funktionell eingestuft (Abb. 1). Wird auch als AIS D bezeichnet.

**ASIA E:** Motorische und sensible Funktionen sind normal. Wird auch als AIS E bezeichnet.

Die Datenerhebung nach der ASIA-Skala bildet die Grundlage für die Internationalen Standards für die Neurologische und Funktionelle Klassifikation von Rückenmarksverletzungen (die sogenannten ASIA International Standards). Hierfür werden die Probanden auf dem Rücken liegend untersucht. Die Untersuchungen umfassen die qualitative Einstufung der sensiblen

Reaktionen auf Berührung oder Nadelstichreizung an jedem der 28 Dermatome auf beiden Seiten des Körpers sowie die qualitative Einstufung der Kontraktionsstärke von 10 repräsentativen (Kenn-)Muskeln, die jeweils einem bestimmten spinalen Niveau entsprechen: 5 für die oberen Extremitäten (C5-T1) und 5 für die unteren Extremitäten (L2-S1) jeweils auf beiden Seiten des Körpers.

**ASIA-Subskala Motorik:** Ergebnisermittlung durch Punktevergabe an bestimmte Muskelgruppen, die angeregt werden und einem bestimmten spinalen Niveau entsprechen. Vergeben werden können Punkte von 0 (keine feststellbare Kontraktion) bis 5 (aktive Bewegung und voller Bewegungsumfang gegen maximalen Widerstand). Geprüft werden die Rückenmarkssegmente C5 bis T1 und L2 bis S1. Damit gibt es auf jeder Seite des Körpers 10 Bewertungsstellen, wodurch sich die maximale Punktezahl von 100 ergibt. Die Punktezahl für die Motorik der unteren Extremitäten (Lower Extremity Motor Score, LEMS) kann als Teilbereich der ASIA-Motorikskala für die jeweiligen Bein- und Fußmuskeln maximal 50 Punkte betragen. Die Punktezahl für die Motorik der oberen Extremitäten (Upper Extremity Motor Score, UEMS) kann als Teilbereich der ASIA-Motorikskala für die jeweiligen Arm- und Handmuskeln ebenfalls maximal 50 Punkte betragen.

Die motorische Höhe beschreibt das kaudalste (niedrigste) Rückenmarksegment, dessen Kennmuskelgruppe eine Muskelkraft von größer oder gleich 3 hat und bei dem der Kennmuskel für das darüber liegende Rückenmarksegment eine normale Funktion aufweist (= 5). [S. 23]

**ASIA-Subskala Sensorik:** Ergebnisermittlung durch Testen einer bestimmten Stelle der spinalen Dermatome für jedes Rückenmarksegment von C2 bis S4-S5 auf Berührung und Nadelstichreizung. Für jede Stelle können Punkte von 0 (kein Gefühl) über 1 (eingeschränktes Gefühl) bis 2 (normales Gefühl) vergeben werden. Dadurch ergibt sich auf jeder Seite eine maximale Punktezahl von 56 und somit für Berührung und Nadelstichreizung je eine Gesamtpunktezahl von 112 Punkten. Die sensorische Höhe beschreibt das Rückenmarksegment, das dem kaudalsten (niedrigsten) Dermatome entspricht, das sowohl auf eine Nadelstichreizung als auch auf Berührung ein normales Gefühl (Punktezahl 2/2) aufweist. [S. 11]

**Astrozyten:** Siehe Gliazellen. [S. 28]

**Bandscheibe:** Siehe Bandscheibenvorfall.

**Bandscheibenvorfall:** Die Vorwölbung einer zwischen

den Wirbeln liegenden Bandscheibe in den Rückenmarkskanal. Das vorgewölbte Bandscheibenteil drückt dabei auf die ein- und austretenden Nervenwurzeln und kann so Taubheitsgefühle, Schmerzen oder eine Muskelschwäche verursachen.

**Belmont Report:** Ein Bericht des Gesundheitsministeriums der Vereinigten Staaten mit dem Titel „Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research“ (Ethische Grundsätze und Richtlinien für den Schutz des Menschen vor den Folgen der Forschung). Der Wortlaut des Berichts ist erhältlich unter: [www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/belmont.htm](http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/belmont.htm) (siehe auch Deklaration von Helsinki). [S. 18]

**Befangenheit:** Die Tendenz aller mit dem Studiendesign, der Durchführung, Analyse und Interpretation der Ergebnisse einer klinischen Studie betrauter Personen, eine von den tatsächlichen Fakten abweichende Einschätzung eines Behandlungsergebnisses (therapeutischen Nutzens) abzugeben (z. B. Ausrufung eines Nutzens ohne dass dafür begründete Beweise vorliegen). [S. 15]

**Bewegungsbereich:** Beschreibt den Raum, die Strecke oder den Winkel, innerhalb dem bzw. der eine Person ein oder mehrere Gelenke in Arm oder Bein bewegen kann. [S. 26]

**Blinde Beurteilung:** Auswertungen im Rahmen einer klinischen Studie, bei denen die auswertende Person nicht weiß, ob die untersuchte Testperson der Behandlungs- oder der Kontrollgruppe angehört. Blinde Beurteilungen gelten als sehr wichtig, um eine mögliche Befangenheit bei der Analyse der Auswirkungen der experimentellen Therapie auszuschließen. Es gibt folgende Verblindungsstufen:

**Einfachblinde Studien:** Es wird entweder der Prüfer oder die Testperson verblindet, jedoch nicht beide. [S. 14]

**Doppelblinde Studien:** Weder die Studienteilnehmer noch die Prüfer, die Studienmitarbeiter oder der Finanzgeber wissen, welche Testperson welche Behandlung erhalten hat. Optimalerweise sollten die Behandlungen weder aufgrund von persönlichen Erfahrungen noch aufgrund des Anscheins, der Dauer oder der Verabreichungsmethode weder von den Probanden noch den Prüfern sowie den Forschungs- oder Klinikmitarbeitern unterschieden werden können. [S. 14]

Siehe auch: Open-Label-Studie.

**Cauda-Equina-Syndrom:** Ein neurologisches Syndrom, das gekennzeichnet ist durch Schmerzen im Lendenbereich, Stuhl- und Harninkontinenz und neurologische Ausfälle der Beine mit Muskelschwäche und Sensibilitätsstörungen aufgrund häufig als Folge von lumbosakralen Wirbel- oder Bandscheibenverletzungen (siehe auch Conus Medullaris).

**Deklaration von Helsinki:** Die Deklaration von Helsinki ist eine Deklaration des Weltärztebundes zu den ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung

am Menschen. Sie wurde erstmals im Juni 1964 verabschiedet und seither mehrfach revidiert. Die Empfehlungen für Ärzte, die sich in der medizinischen Forschung betätigen, finden Sie unter: [www.wma.net/e/policy/b3.htm](http://www.wma.net/e/policy/b3.htm) (siehe auch Belmont Report). [S. 18]

**Dermatome:** Hautgebiete, die von sensiblen Nervenfasern innerviert werden, die entlang eines Spinalnervs verlaufen, der wiederum an einer bestimmten Stelle (d. h. in einem bestimmten Segment) in das Rückenmark eintritt. Darstellungen der Dermatome des menschlichen Körpers (siehe Abb. 2) erleichtern die Beurteilung der erhaltenen sensiblen Funktionen in den verschiedenen Teilen des Körpers. [S. 35]

**Diagnose:** Bezeichnung für die systematische Benennung der Gesamtheit von Zeichen und Symptomen, von Syndromen oder Kategorien. Der Begriff bezeichnet auch die Entscheidung am Ende eines diagnostischen Prozesses, also die Zuordnung von Befunden einer Patientenuntersuchung zu einem Krankheitsbild, einem Syndrom oder einer Kategorie. [S. 23]

**Distraction:** Streckung von überlappenden Wirbelsegmenten durch Zug.

**Elektrophysiologische Testverfahren:** Die Untersuchung des Verhältnisses von Körperfunktionen zu elektrischen Phänomenen, wie beispielsweise den Auswirkungen einer elektrischen Stimulation der peripheren Nerven oder des ZNS, die Abgabe elektrischer Ströme durch Organe und Gewebe und der therapeutische Einsatz des elektrischen Stroms. [S. 22]

**EMG (oder Elektromyographie):** Untersuchungsverfahren zur Messung der elektrischen Aktivität eines Muskels (z. B. bei einer Kontraktion). [S. 23]

**Evozierte Potenziale:** Die als Reaktion auf eine nicht schmerzhaft elektrische oder magnetische Stimulation des Gehirns (über Messelektroden auf der Kopfhaut) oder eines peripheren Nervs ausgelösten elektrischen Signale. Somatosensibel evozierte Potenziale (SEP oder SSEP) beispielsweise sind die Signale, die an der Kopfhaut über dem sensiblen Kortex nach der elektrischen Stimulation eines peripheren Nervs (z. B. im Bein) gemessen werden können und die eine Beurteilung des Funktionszustands der somatosensiblen Leitungsbahnen des ZNS ermöglichen. Motorisch evozierte Potenziale (MEP) sind die Signale, die an einem peripheren Nerv oder Muskel als Reaktion auf eine nicht schmerzhaft elektrische oder magnetische Stimulation des motorischen Kortex gemessen werden können (über die Kopfhaut) und die eine Beurteilung des Funktionszustands der für motorische Befehle (Bewegung) benutzten Leitungsbahnen des ZNS ermöglichen. [S. 23]

**Funktionelle Elektrostimulation (FES):** Elektrische Stimulation der aus dem Rückenmark austretenden peripheren Nerven. Eine mögliche FES-Anwendung wäre die Stimulation bestimmter peripherer Nerven mit dem

Ziel, bei einem schwachen oder gelähmten Muskel eine funktionelle oder willkürliche Bewegung zu erreichen (z. B. FES des Nervus phrenicus zur Unterstützung der Zwerchfellatmung). [S. 26]

Functional Independence Measure (FIM): Messinstrument für die funktionelle Selbständigkeit bzw. für das Ausmaß der Funktionseinschränkung nach einer lähmenden Funktionsstörung. Die 18 FIM-Teilbereiche umfassen zwei statistisch und klinisch unterschiedliche Indikatoren. Dreizehn Teilbereiche beschreiben die motorischen Funktionsstörung einer Person und fünf Teilbereiche die Funktionseinschränkung bei den kognitiven Fähigkeiten. Der FIM ist nicht speziell auf eine bestimmte Funktionsstörung wie beispielsweise durch eine Rückenmarksverletzung verursachte Störung hin ausgelegt. [S. 22]

Funktionelle Erholung: Eine positive Veränderung in der Fähigkeit, eine körperliche Handlung, Aktivität oder Aufgabe so auszuführen, wie man es typischerweise erwartet bzw. so dass es zweckdienlich ist. [S. 26]

Gang: Die Art und Weise wie eine Person geht, gekennzeichnet durch den Laufrhythmus, die Schrittweite und die Laufgeschwindigkeit.

Gehfähigkeit: Die Fähigkeit, mit oder ohne Einsatz von Hilfsmitteln wie einer Gehhilfe oder Krücken, zu gehen.

Hilfsmittel: Eine Vielzahl von Gerätschaften, die dem Patienten helfen, bestimmte Aufgaben oder Bewegungen auszuführen. [S. 10]

Gliazellen: Üblicherweise nicht an der Signalübertragung beteiligte Zellen des ZNS. Gliazellen dienen primär als Stützgerüst für die Nervenzellen. Zudem sind sie an der Selbstregulierung des Gehirns, insbesondere der Regulierung der Flüssigkeit, die die Nervenzellen und ihre Synapsen umgibt, und am Nährstofftransport zu den Nervenzellen beteiligt. Gliazellen spielen eine wichtige Rolle bei der Migration von Nervenzellen im frühen Entwicklungsstadium. Daneben produzieren sie Moleküle, die das Wachstum der Axone und Dendriten beeinflussen. Eben diese Eigenschaften können bei der Heilung von Verletzungen des Rückenmarks oder Gehirns von großer Bedeutung sein. Es gibt 3 Hauptarten von Gliazellen im ZNS: Astrozyten, Mikroglia und Oligodendrozyten. Astrozyten können nach einer Rückenmarksverletzung eine entzündliche Reaktion anstoßen (reaktiv werden). Diese Schutzreaktion verhindert zwar eine weitere Schädigung, jedoch kann die reaktive Astroglie auch die Heilung behindern. Im ZNS haben Mikroglia eine ähnliche Funktion wie Makrophagen im Blutkreislauf: Sie schützen Gehirn und Rückenmark vor fremden Substanzen und Zellen und beseitigen abgestorbene oder absterbende Zellen. Oligodendrozyten sind für die Myelinisierung der Axone zuständig. Myelin beschleunigt die Signalleitung der Axone, behindert jedoch auch das spontane Wachstum der Axone im Erwachsenenalter (normalerweise ein

positiver Faktor). Nach einer Rückenmarksverletzung jedoch kann sich das Myelin negativ auf die funktionelle Heilung auswirken. Für die Myelinisierung der motorischen und sensiblen Axone im peripheren Nervensystem sind die Schwann-Zellen zuständig, die sich nicht hemmend auf das axonale Wachstum nach einer Rückenmarksverletzung auswirken. [S. 25]

Gute Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practices, GMP): Regeln und Richtlinien für die Herstellung von Arzneimittelsubstanzen (auch Active Pharmaceutical Ingredient oder API genannt, die englische Bezeichnung für einen Wirkstoff in einem Pharmapräparat) und Arzneiprodukten (in Europa als Medizinprodukte bekannt), von medizinischen Geräten, in-vivo und in-vitro diagnostischen Produkten sowie Lebensmitteln. In den Vereinigten Staaten werden die GMPs in der Regel „cGMPs“ genannt, also „current Good Manufacturing Practices“ (derzeitige Gute Herstellungspraxis). Die Abkürzung GMP steht international für die Qualitätssicherung in der Herstellung pharmazeutischer Produkte. [S. 17]

ICH: Abkürzung für „International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use“ (Internationale Konferenz zur Harmonisierung Technischer Anforderungen bei der Arzneimittelzulassung). Im Rahmen der ICH diskutieren die Zulassungsbehörden aus Europa, Japan und Nordamerika mit Experten aus der pharmazeutischen Industrie die wissenschaftlichen und technischen Aspekte der Arzneimittelzulassung. Die ICH spricht Empfehlungen aus für eine stärkere Harmonisierung bei der Interpretation und Anwendung von technischen Richtlinien und Anforderungen für die Zulassung von Arzneimitteln. Ziel dieser Harmonisierung ist ein sparsamerer und ethischerer Umgang mit menschlichen, tierischen und materiellen Ressourcen in der Forschung und die Vermeidung von unnötigen Verzögerungen in der internationalen Entwicklung und Verfügbarkeitsstellung von neuen medizinischen Produkten unter gleichzeitiger Einhaltung festgelegter Richtlinien in Bezug auf die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit eines Arzneimittels sowie regulatorischer Verpflichtungen zum Schutz der öffentlichen Gesundheit. [www.ich.org](http://www.ich.org). [S. 19]

Inkomplette Lähmung: Siehe Komplette und inkomplette Lähmung. [S. 12]

Kinematik: Beschreibt die möglichen Bewegungen eines oder aller Teile eines menschlichen Körpers. Die kinematische Analyse von Bewegungsabläufen ist ein hoch technisches Messverfahren, das mit zunehmenden Fortschritten bei mittels 3D-Computergrafik erzielten Bildern (Computer-Generated-Imagery, CGI) leichter und schneller durchzuführen sein wird.

Klinischer Endpunkt: Ein spezifiziertes oder anvisiertes Ergebnis einer klinischen Studie, das auf einer Beurteilung von Gefühl, Funktion oder Überleben

eines Patienten (Probanden) basiert. Die Ergebnisse einer klinischen Studie bewerten im Allgemeinen den statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Anzahl an Personen der Behandlungsgruppe, die den vorbestimmten klinischen Endpunkt erreicht hat, und der Anzahl an Kontrollpersonen, die denselben klinischen Endpunkt erreicht hat. [S. 14]

**Klinische Studie:** Eine Forschungsstudie, bei der die Wirksamkeit einer neuen Behandlung oder eines neuen Medikaments am Menschen erprobt wird. Siehe Kapitel 4. [S. 10]

**Komplette und inkomplette Lähmung:** Begrifflichkeiten zur Beschreibung des Lähmungsmaßes aufgrund einer Rückenmarksverletzung. Streng genommen wird eine Lähmung als komplett eingestuft, wenn keine motorischen oder sensiblen Funktionen in den sakralen (also den kaudalsten) Rückenmarksegmenten erhalten ist. Eine inkomplette Lähmung liegt demnach vor, wenn am untersten sakralen Rückenmarksegment (S<sub>4/5</sub>) noch motorische oder sensible Funktionen vorhanden sind. Das Ausmaß der erhaltenen Funktionen nach einer inkompletten Lähmung kann beträchtlich variieren. [S. 12]

**Conus Medullaris:** Der Conus Medullaris ist das kegelförmig auslaufende Ende des Rückenmarks. Er befindet sich in der Nähe des ersten Lumbalwirbels (L<sub>1</sub>). Nach dem Ende des Rückenmarks verlaufen die Wurzeln der lumbalen und sakralen Spinalnerven im Wirbelkanal abwärts. Sie bilden die Cauda Equina. [S. 11]

**Kontrollgruppe:** Die Vergleichsgruppe in einer klinischen Studie, die nicht die zu untersuchende experimentelle Behandlung erhält. Die Kontrollgruppe erhält abgesehen von der aktuellen Standardbehandlung und -betreuung für Rückenmarksverletzungen nur eine Placebo-Behandlung, eine andere oder keine Behandlung. Die Ergebnisse der Teilnehmer der Behandlungsgruppe werden mit den Ergebnissen der Kontrollgruppe verglichen. Die Einbindung einer Kontrollgruppe ermöglicht es den Forschern, statistisch gesichert festzustellen, ob eine neue experimentelle Therapie einen klinischen (funktionellen) Nutzen für die Behandlung von Rückenmarksverletzungen hat. [S. 14]

**Mikroglia:** Siehe Gliazellen. [S. 25]

**Mikrovolt, Millivolt:** Ein Mikrovolt ist ein Millionstel eines Volts; ein Millivolt ist ein Tausendstel eines Volts.

**Motorisch evozierte Potenziale:** Siehe Evozierte Potenziale. [S. 23]

**Myelin:** Siehe Gliazellen. [S. 25]

**Neurologisches Niveau der Rückenmarksverletzung:** Im Allgemeinen das niedrigste Rückenmarksegment mit normalen sensiblen und motorischen Funktionen auf beiden Seiten des Körpers. Die Höhe, auf der eine normale Funktionsfähigkeit festgestellt wird, ist auf den beiden Körperseiten jedoch häufig unterschiedlich, sowohl was die erhaltenen sensiblen als auch die

motorischen Funktionen anbelangt. Aus diesem Grund besteht die Möglichkeit, dass bis zu vier unterschiedliche Segmente bei der Bestimmung des neurologischen Niveaus ermittelt werden. Jedes dieser vier Segmente wird separat festgehalten; es erfolgt keine Festlegung auf ein einziges Segment für das neurologische Niveau. Hinweis: Die Höhe der Rückenmarksschädigung stimmt nicht zwangsläufig mit dem neurologischen Niveau der Verletzung überein.

**Neuron:** Eine auf die Weiterleitung von Impulsen spezialisierte Zelle des Gehirns, des Rückenmarks und der peripheren Nerven (auch Nervenzelle genannt). Sensorische Neuronen leiten Informationen von den Sinnesorganen (z. B. Haut und Muskel) an das ZNS weiter, motorische Neuronen übermitteln Impulse vom ZNS zu den Muskeln und Drüsen und Interneuronen vermitteln Impulse zwischen den sensorischen und motorischen Neuronen des ZNS (Gehirn und Rückenmark). Ein Neuron besteht aus Dendriten (Fasern, die Erregungen empfangen und diese nach innen weiterleiten), einem Zellkörper (ein kugelförmiger Bereich, der die von den Dendriten weitergeleiteten Signale aufnimmt) und aus einem Axon (eine Faser, die die Nervenimpulse vom Zellkörper nach außen an die Axonenden wegleitet). Sowohl Axone als auch Dendriten werden häufig als Nervenfasern bezeichnet. Die Impulse werden von Neurotransmittern (chemische Botenstoffe, die von den Axonenden freigesetzt werden) über die Synapsen (Schnittstellen zwischen Neuronen oder zwischen einem Neuron und einer Effektorzelle, wie beispielsweise einer Muskelzelle) weitergeleitet. Große Axone sind durch eine von Gliazellen gebildete Myelinscheide isoliert (siehe Gliazellen). [S. 25]

**Neuropathischer Schmerz:** Wird üblicherweise als konstantes Brennen und/oder Kribbeln und/oder als elektrisierende Schmerzattacke wahrgenommen. Im Gegensatz zu einem „gewöhnlicher“ Schmerz, der nur die Nerven anregt, die für die Weiterleitung der Schmerzinformation zuständig sind, resultieren neuropathische Schmerzen häufig aus Impulsen von schmerzleitenden und nicht schmerzleitenden (Berührung, Wärme, Kälte) sensiblen Nervenfasern im selben Bereich, wodurch Signale entstehen, die das Rückenmark und das Gehirn normalerweise nicht erwarten. Nach einer Rückenmarksverletzung können neuropathische Schmerzen oberhalb der Verletzungsstelle, also in einem Bereich mit intakten sensiblen Funktionen, auf gleicher Höhe wie die Läsion mit Ursprung in einer Nervenwurzel oder im Rückenmark oder unterhalb der Verletzungsstelle auftreten. Letztere werden auch zentrale Schmerzen genannt, da ihr Entstehungsort zweifellos im Gehirn oder Rückenmark liegt. Kennzeichnend für neuropathische Schmerzen ist die Schmerzempfindung bei normalen und harmlosen Reizen wie beispielsweise einer leichten Berührung. Dieses Phänomen wird Allodynie genannt. [S. 30]

**Nutraceutical:** Nicht pharmakologische Stoffe, die in

bereinigter oder extrahierter Form hergestellt und oral verabreicht werden. Präparate, denen diese Stoffe zugesetzt wurden, sollen die Gesundheit und das Wohlbefinden verbessern. Nutraceuticals werden nicht durchgängig von den Gesundheitsbehörden kontrolliert oder genehmigt, weder vor noch nach dem Verkauf. Ein Nutraceutical kann ein Bestandteil eines Lebensmittels sein, wie beispielsweise die Omega-3-Fettsäuren, die in Lachs oder anderen Kaltwasserfischen enthalten sind.

**Ödem:** Die Einlagerung von Flüssigkeit, häufig als Begleiterscheinung eines entzündlichen Prozesses nach einem Trauma. [S. 23]

**Oligodendrozyten:** Siehe Gliazellen. [S. 25]

**Open-Label-Studie:** Sowohl der Forscher als auch der Studienteilnehmer wissen, welche Behandlung der Teilnehmer erhält bzw. erhalten hat. Siehe auch: Blinde Beurteilung. [S. 14]

**Paraplegie:** Beschreibt den Funktionsverlust unterhalb der oberen Extremitäten, d. h. Verlust von Gefühl und/oder Motorik im Rumpf und/oder den unteren Gliedmaßen. Konkret bedeutet das eine Rückenmarksschädigung unterhalb von C8 und ggf. eine Verletzung des Conus Medullaris oder der Cauda Equina (d. h. des Nervengewebes im Spinalkanal).

**Peer-Review:** Eine wissenschaftliche Arbeit wie beispielsweise ein Manuskript oder ein Antrag auf Fördermittel wird von anderen Experten des entsprechenden Gebietes gegengelesen und bewertet. Damit soll sichergestellt werden, dass der Autor die wissenschaftlichen Standards erfüllt. [S. 10]

**Pharmakodynamik:** Die Lehre über die biochemische und physiologische Wirkung, den Wirkmechanismen und der Dosis-Wirkbeziehung eines Arzneimittels. [S. 13]

**Pharmakokinetik:** Die Lehre von der Wirkung des Arzneimittels auf den Körper, wobei der Schwerpunkt auf der Absorptionszeit des Arzneimittels im Körper, der Verteilung in den verschiedenen Körpergeweben, Art und Umfang der Verstoffwechslung bzw. Umwandlung im Organismus und Art und Weise der Ausscheidung liegt. [S. 13]

**Placebo:** Eine inaktive Substanz oder Behandlung, die äußerlich nicht von der experimentellen Behandlung zu unterscheiden ist, jedoch für die untersuchte Störung keinen physiologischen (funktionellen) Nutzen hat. Der Placebo-Effekt beschreibt eine körperliche oder emotionale Veränderung nach Verabreichung oder Anwendung einer experimentellen Behandlung, die nicht das Resultat einer physiologischen Wirkung der Behandlung ist. Die Veränderung kann kurzfristig positive Auswirkungen auf den Heilungsverlauf haben und spiegelt relativ genau die Erwartungen der Teilnehmer und/oder des untersuchenden Arztes wider (siehe auch Befangenheit). Mithilfe eines Placebo-Medikaments oder einer Scheinoperation kann

die psychologische Wirkung einer experimentellen Behandlung von deren physiologischer Wirkung abgegrenzt werden. [S. 14]

**Plastizität:** Beschreibt die Veränderungen in der Organisation des ZNS, wie z. B. die Veränderungen, die nach einer Beschädigung der Struktur und der Verbindungen von Neuronen und Gliazellen (also der Nervenverbindungen) oder nach einer Beschädigung von Regionen des ZNS, die für die Kontrolle von bestimmten Funktionen zuständig sind, aufgrund eines Lern- und Trainingseffekts eintreten. Eine bekannte und doch überraschende Folge der Plastizität unseres ZNS ist, dass mithilfe von wiederholtem Training der Bereich im Gehirn, der mit einer bestimmten Funktion verknüpft ist, nach einer traumatischen Verletzung „übergehen“ kann auf einen anderen Bereich im Gehirn. Das Konzept der Plastizität gilt sowohl für molekulare als auch für funktionelle Ereignisse. Das Phänomen selbst ist äußerst komplex und umfasst viele Ebenen der Organisation, wie dass adaptive oder alternativen Strategien über neu entwickelte Nervenverbindungen ausgedrückt werden. Der zentrale Punkt ist, dass das erwachsene ZNS nicht starr ist, mit festen und unveränderlichen neuronalen Verbindungen. Bis heute kennen wir schlicht nicht alle Faktoren, die zur Verbesserung der neuronalen Plastizität in Gehirn und Rückenmark, ob intakt oder beschädigt, beitragen. Jüngere Untersuchungen deuten darauf hin, dass die Neurogenese, also die Bildung von neuen Nervenzellen, auch im Gehirn und im Rückenmark eines erwachsenen Menschen stattfindet und dass diese Veränderungen auch bis ins hohe Alter fortbestehen. [S. 29]

**Präklinisch:** Begriff zur Beschreibung von wissenschaftlichen Experimenten, die vor der klinischen Erprobung am Menschen durchgeführt werden. Eingesetzt werden in-vivo-Studien von Tiermodellen der betreffenden Störung (z. B. einer Rückenmarksverletzung) oder in-vitro-Untersuchungen von geeigneten Zielzellen in künstlicher Umgebung. [S. 10]

**Prospektiv:** Eine klinische Studie wird als prospektiv bezeichnet, wenn die Auswirkungen einer experimentellen Behandlung „vorausschauend“ untersucht werden, im Gegensatz zu einer retrospektiven Studie, die die Messergebnisse einer Gruppe von Patienten rückblickend untersucht. Bei einer prospektiven Studie werden die Methoden der Datensammlung und -analyse in einem Studienprotokoll vor Beginn der Studie festgelegt. Auf Basis dieser Festlegungen werden die Patienten rekrutiert und im Zufallsprinzip der Behandlungs- oder der Kontrollgruppe zugeteilt. Anhand der Messergebnisse soll die vorher aufgestellte Hypothese überprüft werden. Siehe auch: Kontrollgruppe, Placebo, RCT. [S. 14]

**Quadriplegie:** Siehe Tetraplegie.

**RCT:** Randomized Control Trial (= Randomisierte, kontrollierte Studie): Eine klinische Studie, bei der die Probanden im Zufallsprinzip der experimentellen Behandlungsgruppe

oder der Kontrollgruppe (Placebogruppe) zugeteilt werden. Hierbei handelt es sich um das nachgewiesene beste Studiendesign für alle entscheidenden Studienphasen (z. B. Phase-3-Studien). [S. 14]

Schwann-Zellen: Siehe Gliazellen. [S. 25]

SCIM: Spinal Cord Independence Measure. Ein Instrument zur Messung von Funktionen und Tätigkeiten des täglichen Lebens, das bei Rückenmarksverletzungen präziser und messempfindlicher ist als der Functional Independence Measure (FIM). Inzwischen ist der SCIM durch einige Verbesserungen gegangen<sup>40 41</sup> und wird nun im Rahmen von multinationalen Studien weiter überarbeitet und optimiert. Der SCIM misst auf einer 100-Punkte-Skala die durch eine Rückenmarksverletzung verursachte Funktionseinschränkung und legt dabei den Schwerpunkt auf Tätigkeiten im Zusammenhang mit:

1. der selbständigen Versorgung (Essen, Baden, Anziehen, Körperpflege): max. 20 Punkte
2. der Respiration und Schließmuskeltätigkeit (Atmung, Blase, Darm, Benutzung der Toilette): max. 40 Punkte (klinisch gewichtet)
3. der Mobilität (im Bett, Transfers, drinnen und draußen, Rollstuhl, Gehen): max. 40 Punkte. [S. 22]

Scheinoperation: Ein chirurgischer Eingriff, bei dem der Proband operiert wird, jedoch nicht die experimentelle Behandlung erhält. [S. 15]

Schmerz: Siehe Neuropathischer Schmerz. [S. 30]

Somatosensibel evozierte Potenziale: Siehe Evozierte Potenziale. [S. 21]

Spastik: Eine unwillkürliche Erhöhung der Muskelspannung (Tonus), die auf eine Schädigung des Gehirns oder des Rückenmarks zurückzuführen ist und dazu führt, dass die Muskeln einer Bewegung entgegenarbeiten. Kennzeichnend sind eine Erhöhung der tiefen Sehnenreflexe, Widerstand gegen passive Streckung, das Taschenmesserphänomen und das Auftreten eines Klonus (rasche und rhythmische Muskelkontraktion und -entspannung in den Gliedmaßen). Ein Klonus kann häufig nach einer Rückenmarksverletzung beobachtet werden, wenn bei dem Patient zugleich Spastiken auftreten. Eine wissenschaftlichere Definition einer Spastik ist der geschwindigkeitsabhängige, erhöhte Widerstand gegen eine passive Muskelstreckung. In anderen Worten: Wird ein spastischer Muskel gestreckt, dann benötigt man dafür mehr Kraft als gewöhnlich und je schneller diese Streckung erfolgt, desto größer wird der Widerstand. [S. 19]

Surrogatendpunkt: Ein Messwert der biologischen Aktivität eines Arzneimittels als Ersatz für den klinischen (funktionellen) Endpunkt zur Vorhersage des endgültigen klinischen Ergebnisses eines Patienten. Ein Surrogat-Marker (Messparameter) kann Auskunft geben, ob ein Arzneimittel wirksam ist, ohne darauf warten zu müssen,

dass die langfristigeren funktionellen klinischen Endpunkte erreicht werden. Mit einem richtigen Surrogat-Marker kann die Zeit, die in einer klinischen Studienphase nötig ist, um den potenziellen Nutzen eines Wirkstoffs aufzuzeigen, ganz erheblich reduziert werden. Surrogatendpunkte können und wurden bereits in Phase-2-Studien eingesetzt. [S. 22]

Tetraplegie (auch Quadriplegie genannt): Ein Begriff zur Beschreibung des Verlustes von motorischen und/oder sensiblen Funktionen aufgrund einer Schädigung des Rückenmarks, wobei die oberen Extremitäten, der Rumpf, die Beine und die Organe in der Beckengegend beeinträchtigt sind. Ursache ist eine Schädigung des Rückenmarks auf Höhe oder über dem Halswirbel C8. [S. 10]

Vegetative Dysreflexie: Ein vegetativer Reflex, der als Reaktion auf Schmerzen oder Beschwerden i. d. R. im Bereich unterhalb der Lähmungshöhe zu einem plötzlichen und starken Blutdruckanstieg führen kann. Die vegetative Dysreflexie ist eine anhaltende medizinische Komplikation, die bei Menschen mit Rückenmarksverletzungen auftritt, meistens bei einer Schädigung auf Höhe oder über des 6. Brustwirbels und normalerweise frühestens 4 bis 6 Monate nach der Verletzung. Tetraplegische Patienten sind von dieser Art von Komplikation besonders betroffen, da ihr vegetatives Nervensystem nicht in der Lage ist, den Reflex zu unterdrücken. Häufig von einer vollen Blase oder einem vollen Darm verursacht, zeigt sich die vegetative Dysreflexie in starken Schweißausbrüchen, Erröten und/oder klopfenden Kopfschmerzen. Wird diese erste medizinische Störung nicht behandelt, dann kann sie schlimmstenfalls zum Tod führen. [S. 19]

Verrenkung: Eine Verschiebung oder Fehlstellung der Wirbelknochen zueinander.

Zentrales Nervensystem (ZNS): Umfasst das Gehirn und das Rückenmark. Informationssignale an oder vom zentralen Nervensystem werden über die Nerven des peripheren Nervensystems (PNS) transportiert. [S. 19]

Zone teilweiser Erhaltung (Zone of Partial Preservation, ZPP): Dieser Begriff wird nur verwendet in Bezug auf eine komplette Lähmung und bezieht sich auf die Segmente unterhalb des neurologischen Niveaus der Verletzung, in denen die beschädigten motorischen oder sensiblen Funktionen noch teilweise erhalten sind (normalerweise, aber nicht immer, einige Segmente direkt unterhalb des neurologischen Niveaus).

# 12 Literatur

- 1 Fawcett JW, Curt A, Steeves JD, Coleman WP, Tuszynski MH, et al. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury (SCI) as developed by the ICCP Panel: Spontaneous recovery after spinal cord injury and statistical power needed for therapeutic clinical trials. *Spinal Cord* advance online publication, 19 Dec 2006; doi:10.1038/sj.sc.3102007
- 2 Steeves JD, Lammertse D, Curt A, Fawcett JW, Tuszynski MH, et al. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury (SCI) as developed by the ICCP Panel: Clinical trial outcome measures. *Spinal Cord* advance online publication, 19 Dec 2006; doi:10.1038/sj.sc.3102008
- 3 Tuszynski MH, Steeves JD, Fawcett JW, Lammertse D, Kalichman M. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury (SCI) as developed by the ICCP Panel: Clinical trial inclusion/exclusion criteria and ethics. *Spinal Cord* advance online publication, 19 Dec 2006; doi:10.1038/sj.sc.3102009
- 4 Lammertse D, Tuszynski MH, Steeves JD, Curt A, Fawcett JW, et al. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury (SCI) as developed by the ICCP Panel: Clinical trial design. *Spinal Cord* advance online publication, 19 Dec 2006; doi:10.1038/sj.sc.3102010
- 5 Beispiele unter [www.campaignforcure.org/globalsum.htm](http://www.campaignforcure.org/globalsum.htm)
- 6 Marino R, Barros T, Bioering-Sorensen F, et al. International standards for neurological classification of spinal cord injury (6th ed). *Journal of Spinal Cord Medicine* 2003 26 (Suppl 1): S49-S56.
- 7 Dobkin B, Apple D, Barbeau H, Basso M, Behrman A, Deforge D, Ditunno J, Dudley G, Elashoff R, Fugate L, Harkema S, Saulino M, Scott M. Spinal Cord Injury Locomotor Trial Group. Weight-supported treadmill vs over-ground training for walking after acute incomplete SCI. *Neurology*. 2006 Feb 28;66(4):484-93.
- 8 Segal JL, Hayes KC, Brunnemann SR, Hsieh JT, Potter PJ, Pathak MS, Tierney DS, Mason D. Absorption characteristics of sustained-release 4-aminopyridine (fampridine SR) in patients with chronic spinal cord injury. *The Journal of Clinical Pharmacology* 2000; 40:402-9.
- 9 Halter JA, Blight AR, Donovan WH, Calvillo O. Intrathecal administration of 4-aminopyridine in chronic spinal injured patients. *Spinal Cord* 2000; 38:728-32.
- 10 Shapiro S, Borgens R, Pascuzzi R, Roos K, et al. Oscillating field stimulation for complete spinal cord injury in humans: a Phase 1 trial. *Journal of Neurosurgery: Spine* 2005; 2:3-10.
- 11 Clifton GL, Donovan WH, Dimitrijevic MM, Allen SJ, et al. Omental transposition in chronic spinal cord injury. *Spinal Cord* 1996; 34:193-203.
- 12 Knoller N, Auerbach G, Fulga V, Zelig G, et al. Clinical experience using incubated macrophages as a treatment for complete spinal cord injury: Phase I study results. *Journal of Neurosurgery: Spine* 2005; 3:173-181.
- 13 Freed CR, Greene PE, Breeze RE, Tsai WY, et al. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine* 2001; 344:710-719.
- 14 Olanow CW, Goetz CG, Kordower JH, Stoessl AJ, et al. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Annals of Neurology* 2003; 54:403-414.
- 15 Bracken MB, Collins WF, Freeman DF, et al. Efficacy of methylprednisolone in acute spinal cord injury. *Journal of the American Medical Association* 1984; 251:45-52.
- 16 Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, et al. A randomized controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal cord injury: results of the second national acute spinal cord injury study. *New England Journal of Medicine* 1990; 322:1405-1411.
- 17 Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, et al. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury: results of the third national acute spinal injury randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 1997; 277:1597-1604.
- 18 Geisler FH, Dorsey FC, Coleman WP. Recovery of motor function after spinal cord injury: a randomized, placebo-controlled trial with GM-1 ganglioside. *New England Journal of Medicine* 1991; 324:1829-1838.
- 19 Geisler FH, Coleman WP, Grieco G, Poonian D. The Sygen multicenter acute spinal cord injury study. *Spine* 2001; 26: S87-S98.
- 20 Potter, P.J., K.C. Hayes, J.L. Segal, et al., Randomized double-blind crossover trial of Fampridine-SR (sustained release 4-aminopyridine) in patients with incomplete spinal cord injury. *Journal of Neurotrauma* 1998. 10: 837-849.
- 21 Cardenas DD, Ditunno J, Graziani V, Jackson AB, Lammertse D, Potter P, Sipski M, Cohen R, Blight A. Phase 2 trial of sustained-release Fampridine in chronic spinal cord injury. *Spinal Cord*, 2006 in press.
- 22 Beispielsweise die NASCIS-2-Studie (siehe 16, oben)
- 23 Beispielsweise der Vergleich zwischen hoch und niedrig dosiertem Methylprednisolon in der ersten NASCIS-Studie (siehe 15, oben).
- 24 [www.wma.net/e/policy/b3.htm](http://www.wma.net/e/policy/b3.htm)
- 25 [www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/belmont.htm](http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/belmont.htm)
- 26 [www.ich.org](http://www.ich.org)
- 27 [www.fda.gov/cder/guidance/index.htm](http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm)
- 28 Freeman TB, Vawter DE, Leaverton PE, Godbold JH, Hauser RA, Goetz CG, Olanow CW. Use of placebo surgery in controlled trials of a cellular-based therapy for Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine* 1999. 341: 988-992.
- 29 Rascol, O., Assessing the risk of a necessary harm: placebo surgery in Parkinson disease. *Neurology* 2005. 65: 982-983.
- 30 The EC/IC Bypass Study Group. Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. *New England Journal of Medicine* 1985. 313: 1191-200.
- 31 Blaustein DM, Zafonte RD, Thomas D, Herbison GJ, Ditunno JF, Jr. 1991. Predicting recovery of motor complete quadriplegic patients: twenty-four-hour versus 72-hour motor index scores. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 72: 786.
- 32 Burns AS, Lee BS, Ditunno JF Jr, Tessler A. Patient Selection for Clinical Trials: The reliability of the early spinal cord injury examination. *Journal of Neurotrauma* 2003 20: 477-482

- 33 Curt A, and Dietz V. Electrophysiological recordings in patients with spinal cord injury: significance for predicting outcome. *Spinal Cord* 1999 37: 157-165.
- 34 Metz GA, Curt A, van de Meent H, Klusman I, Schwab ME, Dietz V. Validation of the weight-drop contusion model in rats: a comparative study of human spinal cord injury. *Journal of Neurotrauma* 2000 17: 1-17.
- 35 Fehlings MG, Rao SC, Tator CH, Skaf G, Arnold P, Benzel E, Dickman C, Cuddy B, Green B, Hitchon P, Northrup B, Sonntag V, Wagner F, Wilberger J. The optimal radiologic method for assessing spinal canal compromise and cord compression in patients with cervical spinal cord injury. Part II: Results of a multicenter study. *Spine* 1999 24: 605-613
- 36 Bono CM, Vaccaro AR, Fehlings M, Fisher C, Dvorak M, Ludwig S, Harrop J. Measurement techniques for lower cervical spine injuries: consensus statement of the Spine Trauma Study Group. *Spine* 2006 31: 603-9.
- 37 Miyajima F, Furlan JC, Aarabi B, Arnold PM, Fehlings MG. Correlation of MRI findings with neurological outcome in patients with acute cervical traumatic spinal cord injury: A prospective study in 100 consecutive patients. *Radiology* 2006 (in Druck).
- 38 Schwartz ED, Duda J, Shumsky JS, Cooper ET, Gee J. Spinal cord diffusion tensor imaging and fiber tracking can identify white matter tract disruption and glial scar orientation following lateral funiculotomy. *Journal of Neurotrauma* 2005 22:1388-1398.
- 39 Catz A, Itzkovich M, Agranov E, Ring H, Tamir A. SCIM—spinal cord injury independence measure: a new disability scale for patients with spinal cord lesions. *Spinal Cord* 1997;35:850-856.
- 40 Catz A, Itzkovich M, Tesio L, Biering-Sorensen F, Weeks C, et al. A multi-center international study on the spinal cord independence measure, version III: Rasch psychometric validation. *Spinal Cord* 2006 44 (in Druck).
- 41 Itzkovich M, Tamir A, Philo O, Steinberg F, Ronen J, Spasser R, Gepstein R, Ring H, Catz A. 2003. Reliability of the Catz-Itzkovich Spinal Cord Independence Measure assessment by interview and comparison with observation. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 2003 82: 267-272.
- 42 Morganti B, Scivoletto G, Ditunno P, Ditunno JF, and Molinari M. Walking Index for spinal cord injury (WISCI): criterion validation. *Spinal Cord* 2005 43: 43-71.
- 43 van Hedel HJ, Wirz M, Dietz V. Assessing walking ability in subjects with spinal cord injury: validity and reliability of 3 walking tests. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 2005 86: 190-196.
- 44 Bracken MB et al. Methylprednisolone or naloxone treatment after acute spinal cord injury: 1-year follow-up data. Results of the second national acute spinal cord injury study. *Journal of Neurosurgery* 1992; 76: 23–31.
- 45 Bracken MB et al. Methylprednisolone or tirilazad mesylate administration after acute spinal cord injury: 1-year follow-up. Results of the third national acute spinal cord injury randomized controlled trial. *Journal of Neurosurgery* 1998; 89: 699–706.
- 46 Tadié M et al. Early care and treatment with a neuroprotective drug, gacyclidine, in patients with acute spinal cord injury. *Rachis* 2003; 15: 363–376.
- 47 Kirshblum, S. New rehabilitation interventions in spinal cord injury. 2004. *J Spinal Cord Med.* 27:342-50
- 48 Gaunt RA, Prochazka A. 2006. Control of urinary bladder function with devices: successes and failures. *Prog Brain Res.* 152:163-94

#### Internetseiten der ICCP Mitgliedsorganisationen:

Christopher Reeve Foundation: [www.christopherreeve.org](http://www.christopherreeve.org)

Institut pour la Recherche sur la Moëlle épinière et l'Encéphale: [www.irme.org](http://www.irme.org)

International Spinal Research Trust: [www.spinal-research.org](http://www.spinal-research.org)

Fondation internationale pour la recherche en paraplégie: [www.irp.ch](http://www.irp.ch)

Japan Spinal Cord Foundation: [www.jscf.org](http://www.jscf.org)

Miami Project to Cure Paralysis: [www.themiamiproject.org](http://www.themiamiproject.org)

Neil Sachse Foundation: [www.nsf.org.au](http://www.nsf.org.au)

Paralyzed Veterans of America: [www.pva.org](http://www.pva.org)

Rick Hansen Foundation: [www.rickhansen.com](http://www.rickhansen.com)

Spinal Cure Australia: [www.spinalcure.org.au](http://www.spinalcure.org.au)

Wings for Life: [www.wingsforlife.com](http://www.wingsforlife.com)

#### Danksagung:

Die Autoren bedanken sich bei den Vertretern der ICCP Mitgliedsorganisationen für ihre hilfreichen Kommentare zu den Textentwürfen für diese Broschüre.



Die Texte wurden für die Veröffentlichung vorbereitet und koordiniert von ICORD (International Collaboration On Repair Discoveries) in Vancouver, Kanada. [www.icord.org](http://www.icord.org)  
Gestaltung + Satz: Cheryl Niamath



# ICCP

International Campaign for Cures of spinal cord injury Paralysis

## Mitgliedsorganisationen:



Christopher and Dana Reeve Foundation (USA)



Christopher and Dana Reeve Foundation  
*Go Forward.*

Institut pour la Recherche sur la Moëlle épinière et l'Encéphale (France)



International Spinal Research Trust (UK)



Fondation internationale pour la recherche en paraplégie (Switzerland)



Japan Spinal Cord Foundation

Miami Project to Cure Paralysis (USA)



Neil Sachse Foundation (Australia)

*curing spinal cord injury*



Paralyzed Veterans of America (USA)



Rick Hansen Foundation (Canada)

Rick Hansen Foundation



Spinal Cure Australia (Australia)

Wings for Life (Austria)



SPINAL CORD RESEARCH FOUNDATION  
WINGSFORLIFE.COM