

Studienprotokoll

***Die Rolle der kortikostriatalen funktionellen Konnektivität
beim chronifizierten Rückenschmerz und ihre mögliche
Beeinflussung durch eine interdisziplinäre multimodale
Schmerztherapie (IMST)***

KorKIMST

Offene Studie, gegen Kontrollpersonen, Prä-Post

Studienakronym:	KorKIMST
Protokollversion:	Finalversion 1 vom 08.11.2021
Vertraulichkeitshinweis:	Der Inhalt vom vorliegenden Studienprotokoll ist vertraulich zu behandeln und darf ohne Zustimmung vom Studienleiter weder mündlich noch schriftlich an Unbeteiligte weitergegeben werden.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
1. Allgemeine Informationen.....	5
1.1 Beteiligte Personen, Institutionen und Gremien.....	5
1.2 Unterschriften	6
1.3 Zusammenfassung	7
1.4 Synopse.....	8
1.5 Ablaufdiagramm	10
1.6 Visitenplan	11
1.7 Verzeichnis der Abkürzungen	11
2. Fragestellung bzw. Hintergrund	12
2.1 Ausgangssituation	12
2.2 Fragestellung und Begründung des Vorhabens.....	12
2.3 Begründung der Behandlungs- und Untersuchungsverfahren.....	13
3. Studienziele	14
3.1 Primäres Studienziel und primärer Endpunkt.....	14
3.2 Sekundäre Studienziele und sekundäre Endpunkte	14
4. Studiendesign und -beschreibung.....	15
4.1 Art der Studie.....	15
4.2 Art der Therapiezuordnung	15
4.3 Zahl und Art der Vergleichsgruppen.....	15
4.4 Umfang der Studie.....	15
4.5 Patientenrekrutierung	15
4.6 Zeitplan	15
5. Teilnehmende Prüfzentren	16
5.1 Verzeichnis der Prüfzentren	16
5.2 Bedingungen für die Teilnahme an der Studie.....	16
6. Auswahl der Patienten.....	16
6.1 Einschlusskriterien	16
6.2 Ausschlusskriterien	16
7. Studienablauf.....	17
7.1 Beschreibung der einzelnen Phasen des Studienablaufs	17
7.1.1 Aufklärung und -einwilligung	17
7.1.2 Randomisation.....	17
7.1.3 Behandlungsphase.....	17

7.1.4 Untersuchungen im Rahmen der Entlassung	17
7.1.5 Nachbeobachtungsuntersuchungen.....	18
7.2 Beschreibung der einzelnen Visiten	18
7.3 Beschreibung der Labor- und anderen Untersuchungen und Methoden.....	18
7.4 Ende der Studienteilnahme	18
7.4.1 Vorzeitiges Ausscheiden eines Patienten aus der Studie (Abbruchkriterien).....	18
7.4.2 Vorgehen nach dem (vorzeitigen) Ausscheiden	18
7.5 Ende der Studie.....	18
7.5.1 Reguläres Studienende	18
7.5.2 Vorzeitiges Studienende/Abbruch der gesamten Studie.....	18
8. Unerwünschte Ereignisse	19
8.1 Mögliche Komplikationen und/oder Risiken	19
8.2 Erfassung und Dokumentation unerwünschter Ereignisse	19
9. Biometrie.....	20
9.1 Endpunkte	20
9.2 Definition von Auswertungskollektiven	20
9.3 Planung des Studienumfanges (Fallzahlplanung).....	20
9.4 Zwischenauswertung(en)	20
9.5 Statistischer Analyseplan und Modifikation des Auswertungsplanes	20
9.6 Präsentation der Ergebnisse	20
10. Datenmanagement.....	21
10.1 Patientenidentifikationsliste	21
10.2 Liste der Verantwortlichkeiten	21
10.3 Datenerhebung/Dokumentationsbögen.....	21
10.4 Datenverarbeitung	21
10.5 Datenmanagement mit EDC	21
10.6 Studienunterlagen und deren Aufbewahrung (Archivierung)	21
10.7 Datenschutz.....	22
11. Qualitätssicherung.....	22
11.1 Standardisierung	22
11.2 Kontrolle des Studienablaufs und der Datenqualität	22
11.3 Angaben zum Monitoringprogramm	22
11.4 Audits.....	22
12. Ethische Belange, gesetzliche und administrative Regelungen	22
12.1 Deklaration von Helsinki und Gute klinische Praxis	22

12.2 Ethik-Kommissionen22

12.3 Nachträgliche Änderungen23

12.4 Gesetzliche Regelungen23

12.5 Patientenversicherung/Probandenversicherung23

12.6 Registrierung23

12.7 Finanzierung23

12.8 Abschlussbericht und Publikation23

13. Literatur23

14. Anlagen23

1. Allgemeine Informationen

1.1 Beteiligte Personen, Institutionen und Gremien

<p>Studienleiter</p> <p><i>Name: Prof. Thomas Weiß Adresse: FSU Jena, Klin.Psychol., 07743 Jena Tel.: 03641-945143 E-Mail: thomas.weiss@uni-jena.de</i></p>	<p>Biometriker</p> <p><i>Name: Adresse: Tel.: E-Mail:</i></p>
<p>Stellvertreter des Studienleiters bzw. Mitglieder der Studienleitung</p> <p><i>Name: Prof. Winfried Meißner Adresse: Schmerzambulanz, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, UKJ Tel.: 03641-9323353 E-Mail: winfried.meissner@med.uni-jena.de</i></p> <p><i>Name: Dr. Fabian Rottstädt Adresse: FSU Jena, Klin.Psychol., 07743 Jena Tel.: 03641-945144 E-Mail: fabian.rottstaedt@uni-jena.de</i></p>	<p>Monitoring Studienleitung</p>
<p>Protokollkomitee Nicht vorgesehen.</p>	<p>Datenmanagement Studienleitung</p>
<p>Studienkoordination/Projektmanagement</p> <p><i>Klinische Psychologie, Am Steiger 3, H.1, 07743 Jena</i></p>	<p>Labor/e</p> <p><i>Nicht involviert.</i></p>
<p>Referenzinstitute</p> <p><i>Nicht involviert.</i></p>	

1.2 Unterschriften



Prof. Thomas Weiß, Studienleiter

03.11.2021



apl. Prof. Dr. med. Winfried Meißner
Leiter Sektion Schmerztherapie
Klinik f. Anästhesiologie und
Intensivmedizin
Universitätsklinikum Jena
Am Klinikum 1, 07747 Jena

Prof. Winfried Meißner, Stellvertreter des Studienleiters

03.11.2021



Dr. Thomas Lehmann, Biometriker (beratend)

03.11.2021

1.3 Zusammenfassung

In einer vielbeachteten Arbeit haben Baliki et al. (2012, Nature Neurosciene) gezeigt, dass die Prädiktion des Übergangs von subakutem zu chronischem Rückenschmerz mit hoher Genauigkeit mithilfe einer fMRT-Untersuchung über die funktionelle Konnektivität zwischen Nucleus accumbens (NAc) und Anteilen des medialen Präfrontalkortex (mPFC) vorhergesagt werden kann. Dies impliziert, dass Patienten mit chronischem Rückenschmerz (CRS) eine solch erhöhte funktionelle NAc-mPFC-Konnektivität besitzen. Dies ist bislang mit Ausnahme von Studien aus der o.g. Arbeitsgruppe nicht gezeigt. Hier will die Studie einen Beitrag leisten, indem sie die NAc-mPFC-Konnektivität bei chronischen Rückenschmerzpatienten mit dem gleichen Parameter bei geschlechts- und altersparallelisierten Kontrollpersonen vergleicht.

Eine interdisziplinäre multimodale Schmerztherapie (IMST) führt zu einer erheblichen Verbesserung der Symptomatik, insbesondere hinsichtlich der Schmerzintensität des CRS und der Funktionsbeeinträchtigung durch den CRS. Wir vermuten nun, dass die IMST nicht nur Schmerz und Funktionalität beeinflusst, sondern auch die funktionelle NAc-mPFC-Konnektivität in Richtung von mittleren Werten normalisieren. Das ist bislang nicht gezeigt.

Um o.g. Fragestellungen zu prüfen, würden CRS-Patienten, die zur IMST in die Schmerztagesklinik des UKJ überwiesen wurden, befragt, ob sie 1. sich freiwillig zweimalig einer ca. 30-minütigen MRT/fMRT-Untersuchung unterziehen würden und 2. der Studie die Ergebnisse der ohnehin im Rahmen der Diagnostik und Nachuntersuchungen durchgeführten Befragung mittels Deutschem Schmerzfragebogen der Studie zur Verfügung stellen. Zu- oder Absage hat keinen Einfluss auf den weiteren Behandlungsverlauf.

1.4 Synopse

Titel der Studie	<i>Die Rolle der kortikostriatalen funktionellen Konnektivität beim chronifizierten Rückenschmerz und ihre mögliche Beeinflussung durch eine interdisziplinäre multimodale Schmerztherapie (IMST)</i>
Kurzbezeichnung der Studie (Akronym)	KorKIMST
Studienleiter	Prof. Thomas Weiß
Stellvertreter des Studienleiters	Prof. Winfried Meißner
Indikation/Zielpopulation/ Erkrankung	Chronischer Rückenschmerz
Studiendesign/Methodik	<ul style="list-style-type: none"> - zunächst offene, monozentrische Studie - Zielgruppe: 40 Patienten mit chronischem Rückenschmerz, die eine IMST durchlaufen werden - kontrolliert gegen alters- und geschlechtsparallelisierte 40 Kontrollpersonen (- Verblindung vorgesehen bei Erfolg eines Drittmittelanspruchs (fMRT-Auswertung separiert von Studienauswertung) - Patienten werden bei Einwilligung vor IMST und bei Follow-up zu Booster-Tag (3 Monate) einer zusätzlichen 30-minütigen MRT/fMRT-Untersuchung zur Analyse der funktionellen Konnektivität zwischen Nucleus accumbens (NAc) und medialem Präfrontalkortex (mPFC) (FK_NAc-mPFC) unterzogen - erwartete Dauer: Vorbereitung bis 31.12.2021; first patient in: ab 1.1.2022, last patient out: 30.9.2024, Abschluss: 31.12.2024
Ziele der klinischen Prüfung/Zielstellung	<p>Primäres Ziel: Nachweis, dass FK_NAc-mPFC bei Patienten größer als bei Kontrollen ist</p> <p>Sekundäre Ziele: Nachweis der Normalisierung der FK_NAc-mPFC bei CRS-Patienten durch IMST</p>
Zielgrößen/-kriterien/ Endpunkte	<p>Primäre Zielgröße/Hauptzielkriterium: FK_NAc-mPFC bei CRS-Patienten > FK_NAc-mPFC bei parallelisierten Kontrollpersonen</p> <p>Sekundäre Zielgrößen/Nebenzielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - FK_NAc-mPFC vor IMST bei CRS-Patienten > FK_NAc-mPFC zu Follow-up nach IMST - Korrelation der Differenz FK_NAc-mPFC vor Therapie vs. Follow-up mit Therapieerfolg (Schmerz, Funktionalität lt. Deutscher Schmerzfragebogen vor Therapie vs. Follow-up) bei CRS-Patienten
Patientenzahl	<p>für Studieneinschluss evaluiert: 180 (Patienten, die IMST erhalten werden); davon mit chronischem Rückenschmerz selektiert (ca. 50%), davon Zusage zur Untersuchung (ca. 50%)</p> <p>Anzahl in Analyse: 45</p> <p>Gesamtzahl erforderlicher Ereignisse: 40</p> <p>zugrundeliegende Annahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ca. 50% der Patienten erhalten IMST wegen CRS - ca. 50% der CRS-Patienten sagen zu - Dropout nach 1. Termin: 5 von 45
Einschlusskriterien	<p>Allgemeine Einschlusskriterien für IMST</p> <p>Chronischer Rückenschmerz als primäre Ursache der Zuweisung zur IMST</p>
Ausschlusskriterien	<p>Klinisch manifeste Depression</p> <p>Vorheriges Schädel-Hirn-Trauma (beeinflusst FK_NAc-mPFC)</p> <p>Ausschluss für MRT (Metallteile im Körper, alte schwarze Tattoos u.ä.)</p>

Behandlungen/Verfahren, Behandlungsplan (inkl. Nachsorge)	Keine studienspezifischen Behandlungen; IMST erfolgt im Rahmen der Standardtherapie
Zeitplan (Studiendauer)	<p><u>patientenbezogen:</u> Dauer studienbedingter Maßnahmen: 2x 30 Minuten MRT/fMRT Nachbeobachtungsdauer: 3 Monate</p> <p><u>studienbezogen:</u> Beginn (Zeitpunkt): 1.12.2021 Rekrutierungsdauer: 1.1.2022-31.6.2024 Gesamtdauer: bis 31.12.2024 Voraussichtlicher Abschluss einschl. Auswertung (Zeitpunkt): 31.12.2024</p>
Prüfzentren	n = 1 (Jena)
Statistische Methoden	<p>Primärfragestellung: Zweiseitiger t-Test für unabhängige Stichproben bzw. Mann-Whitney U Test bei nicht normalverteilten Daten, Effektmaß: mittlere Differenz / Hodges-Lehmann Schätzer mit 95% Konfidenzintervall</p> <p>Sekundäres Ziel: Zweiseitiger t-Test für abhängige Stichproben bzw. Wilcoxon-Test bei nicht normalverteilten Daten, Effektmaß: mittlere Differenz / Hodges-Lehmann Schätzer mit 95% Konfidenzintervall</p> <p>Tertiäres Ziel: Zusammenhang von Änderung der Schmerzbewertung und Funktionalität: Korrelationskoeffizient nach Spearman mit 95%-Konfidenzintervall</p>
Finanzierung	Vorerst Haushaltsmittel, geplant ist DFG-Antrag

1.5 Ablaufdiagramm

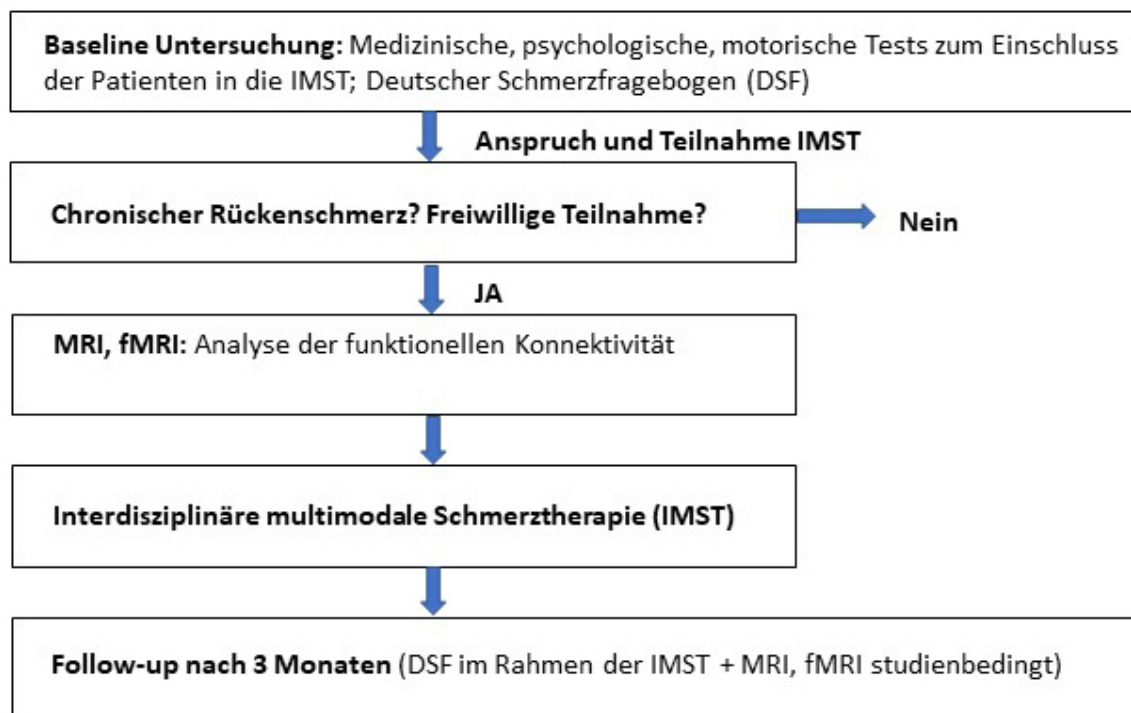


Abbildung 1: Ablaufdiagramm. Diagramm zeigt den Ablauf für die Patienten. Die Inanspruchnahme und Teilnahme an der IMST gehört zur Standardtherapie der Patienten und ist nicht studienbedingt. Zusätzlich werden alters- und geschlechtsparallelisierte Kontrollpersonen erhoben, die ebenfalls den Deutschen Schmerzfragebogen ausfüllen und sich der gleichen MRT-/fMRT-Untersuchung unterziehen (ca. 30 Minuten).

2. Fragestellung bzw. Hintergrund

2.1 Ausgangssituation

Chronischer Rückenschmerz ist immer noch eine der wichtigsten Kostentreiber im Gesundheitssystem, insbesondere bei den indirekten Kosten. Die Prognose der Chronifizierung von subakutem Rückenschmerz würde eine Möglichkeit zur Intervention in einem frühen Stadium ermöglichen. Verschiedene Studien haben versucht, eine solche Prognostik zu realisieren. Eine der am meisten beachteten Studien in diesem Zusammenhang ist eine Studie von Baliki et al. (2012, inzwischen über 700x zitiert), die eine über 80%-ige korrekte Zuweisung der Prognose aufgrund einer erhöhten funktionellen Konnektivität zwischen Nucleus accumbens und medialem Präfrontalkortex (FK_NAc-mPFC) in zwei Gruppen von subakuten Rückenschmerzpatienten nachweist. U.W. ist die Studie bislang durch keine andere Gruppe repliziert. Eine Replikation ist wegen des langen Nachverfolgungszeitraumes (in der Studie 1 Jahr) auch sehr aufwendig.

Die in o.g. Studie berichtete, weiter existierende erhöhte FK_NAc-mPFC unterstellt aber, dass chronische Rückenschmerzpatienten eine solche erhöhte FK_NAc-mPFC aufweisen. Auch das ist bislang nicht untersucht. Hier setzt eine Fragestellung der Studie an.

Des Weiteren ist eine interdisziplinäre multimodale Schmerztherapie (IMST) eine der wenigen erfolgreichen Therapieoptionen für CRS-Patienten. Diese Therapie wird in Jena seit vielen Jahren im Rahmen der Schmerztagesklinik auch für CRS-Patienten angeboten. Sie umfasst ein 4-wöchiges Programm, wo an 5 Werktagen in der Woche ein interdisziplinäres und multimodales Programm durch die Patienten absolviert wird und Elemente wie Edukation, Physiotherapie, Psychotherapie, Medikationseinstellung u.ä. umfasst. Nach 3 Monaten erfolgt eine eintägige Booster-Session. Die IMST ist auch in Jena sehr erfolgreich, wie die Follow-up-Daten sowohl nach 3, 6, 12 und sogar nach 24 Monaten zeigen. Von Interesse sind dabei besonders das Schmerzgeschehen (dauerhafte Reduktion des mittleren Schmerzratings und der Funktionsbeeinträchtigung durch den Schmerz nach Deutschen Schmerzfragebogen (DSF)). Die spannende Frage nun ist, ob die erfolgreiche IMST auch zu einer Normalisierung der FK_NAc-mPFC führt. Hier setzt die zweite Fragestellung der Studie an.

2.2 Fragestellung und Begründung des Vorhabens

Mit der vorliegenden Studie soll folgende Frage beantwortet werden:

Erste Fragestellung: Haben CRS-Patienten eine erhöhte FK_NAc-mPFC im Vergleich zu alters- und geschlechtsparallelisierten Kontrollpersonen?

Zweite Fragestellung: Normalisieren sich die FK_NAc-mPFC bei CRS-Patienten durch IMST?

Tertiäre Fragestellung: Existiert ein Zusammenhang zwischen den Veränderungen der FK_NAc-mPFC bei CRS-Patienten durch IMST und den Veränderungen im Schmerzgeschehen und/oder der Funktionalität der CRS-Patienten durch IMST?

Die genannten Fragen sind relativ aufwandsarm zu beantworten, wie unter 2.3 dargestellt ist.

2.3 Begründung der Behandlungs- und Untersuchungsverfahren

Die Patienten, die letztlich in der IMST behandelt werden, werden bereits durch ein umfangreiches Screening ausgesucht. Sie durchlaufen die IMST im Rahmen der Standardtherapie. Die Patienten erhalten auch standardmäßig eine eintägige Booster-Sitzung nach 3 Monaten.

Für die Beantwortung der Fragestellung sind folgende Untersuchungen und Einwilligungen nötig:

Die Patienten werden dahingehend selektiert, dass der primäre Behandlungsgrund für den Einschluss in die IMST chronischer Rückenschmerz ist. In den letzten Jahren lag diese Ursache bei ca. 50% der Patienten, die mit IMST behandelt wurden vor. Diese Patienten werden hinsichtlich des Vorhabens aufgeklärt und werden eingeschlossen, wenn sie mit folgenden 2 Dingen einverstanden sind: 1. Nutzung der bereits erhobenen Daten aus dem Deutschen Schmerzfragebogen auch für die Studie, 2. Einwilligung zu zwei 30-minütigen MRT-/fMRT-Untersuchungen, eine vor der IMST, eine 3 Monate nach der IMST.

Im Rahmen der MRT-Untersuchungen erfolgt eine hochaufgelöste anatomische Aufnahme des Gehirns (T1-gewichtet, Standardparameter, ca. 6 min) sowie ein standardisiertes Diffusion Tensor Imaging zur Charakterisierung der Faserzüge (ca. 7 min.). Die fMRT-Untersuchung umfasst die Ruheaktivität (resting state, 5 min), eine Registrierung der spontanen Rückenschmerzen analog zur Methode von Baliki et al. (2012) für 5 Minuten.

Zur Beantwortung der ersten Fragestellung werden zusätzlich alters- und geschlechtsparallelisierte Kontrollpersonen der präzise gleichen MRT-/fMRT-Untersuchung unterzogen. Die Probanden werden auch gebeten, den DSF auszufüllen.

3. Studienziele

Die Studie ermöglicht eine indirekte Überprüfung der Daten einer viel beachteten Studie (Baliki et al., 2012). Sie erlaubt zudem zu prüfen, ob eine sehr erfolgreiche Therapie (IMST) bei CRS den wesentlichen Parameter einer Prädiktion für CRS (FK_NAc-mPFC) normalisieren kann.

3.1 Primäres Studienziel und primärer Endpunkt

Primäres Studienziel ist die Beantwortung der Frage, ob CRS-Patienten tatsächlich eine erhöhte FK_NAc-mPFC im Vergleich zu alters- und geschlechtsparallelisierten Kontrollpersonen haben, wie aus der Studie von Baliki et al. (2012) abzuleiten ist. Primärer Endpunkt ist damit die FK_NAc-mPFC bei CRS-Patienten vor IMST im Vergleich zur FK_NAc-mPFC bei CRS-Patienten.

Die Beantwortung der Frage ist für eine mögliche Nutzung der FK_NAc-mPFC als prognostischen Biomarker bei Patienten mit subakutem Rückenschmerz von hoher klinischer und wirtschaftlicher Relevanz. Die Beantwortung der Frage erbringt für die untersuchten Patienten keinen Nutzen, kann aber mittelfristig indirekt die Forschung zu Biomarkern der Prädiktion einer Chronifizierung von subakutem Rückenschmerz unterstützen.

3.2 Sekundäre Studienziele und sekundäre Endpunkte

Sekundäres Studienziel ist die Beantwortung der Frage, ob sich die FK_NAc-mPFC bei CRS-Patienten durch IMST normalisieren lässt. Die Beantwortung der Frage ist sowohl mit Blick auf die Frage nach einem Biomarker für CRS interessant, aber auch mit Blick auf einen möglichen kausalen Zusammenhang zwischen Schmerzgeschehen und FK_NAc-mPFC.

Wird eine Normalisierung der FK_NAc-mPFC bei CRS-Patienten durch IMST nachgewiesen, schließt sich eine tertiäre Fragestellung an: Existiert ein Zusammenhang zwischen den Veränderungen der FK_NAc-mPFC bei CRS-Patienten durch IMST und den Veränderungen im Schmerzgeschehen und/oder der Funktionalität der CRS-Patienten durch IMST? Der Nachweis eines Zusammenhangs würde eine Bewertung eines möglichen kausalen Zusammenhangs zwischen Schmerzgeschehen und FK_NAc-mPFC weiter verstärken. Dies wäre bedeutsam, weil damit ein möglicher neurophysiologischer Wirkmechanismus der IMST gefunden wäre (der mittelfristig u.a. zur Therapieoptimierung genutzt werden könnte)

4. Studiendesign und -beschreibung

4.1 Art der Studie

Es handelt sich um eine offene monozentrische Studie. Die Abklärung der primären Fragestellung erfolgt gegen eine alters- und geschlechtsparallelisierte Kontrollgruppe, bei der der gleiche Zielparameter (FK_NAc-mPFC) wie bei den Patienten eruiert wird.

4.2 Art der Therapiezuordnung

Die Zuweisung der Patienten erfolgt unabhängig von der IMST. Die Studie nimmt keinen Einfluss auf Zuweisung zur IMST.

4.3 Zahl und Art der Vergleichsgruppen

Die Abklärung der primären Fragestellung erfolgt im Vergleich des Zielparameters (FK_NAc-mPFC) bei Patienten mit CRS im Vergleich zu einer alters- und geschlechtsparallelisierten Kontrollgruppe.

Die sekundäre und tertiäre Fragestellung wird im Längsschnitt innerhalb der CRS-Patienten (Baseline vs. Follow-up) beantwortet.

Insgesamt sind also 2 Gruppen zu untersuchen (Patienten mit CRS, vor und nach IMST; parallelisierte Kontrollgruppe).

4.4 Umfang der Studie

Die Studie erfolgt monozentrisch in Jena. Es werden 45 CRS-Patienten der IMST eingeschlossen, wobei wir davon ausgehen, dass 40 Patienten beide Termine absolvieren.

Es sind demnach 40 parallelisierte Kontrollpersonen zu erheben.

Die Fallzahlermittlung erfolgte mit G*Power (V.3.1.9.7). Sie erfolgte unter der Annahme einer Effektgröße von $d=0,67$ (Wert für die Schmerzintensität von Baseline nach Follow-up für die IMST in Jena gemessen an 259 Patienten; Wert für Funktionsbeeinträchtigungsverbesserung mit $d=0,68$ sehr ähnlich), einer α -Fehlerwahrscheinlichkeit von 5% und einer Power von 0,8. Bei der angestrebten Zuordnung zwischen den Gruppen $N1/N2=1$ ergibt sich eine Fallgröße von 36 Personen je Gruppe, so dass wir 40 Personen je Gruppe einschließen wollen.

4.5 Patientenrekrutierung

Die IMST wird monatlich mit einer Gruppe von 8 Personen durchgeführt. Jährlich durchlaufen ca. 80 Patienten die IMST. Von diesen Patienten leiden ca. 50% an chronischen Rückenschmerzen und sind damit die primäre Zielgruppe der Studie. Wir gehen davon aus, dass ca. 50% in die Studie einwilligen, also etwa 20 pro Jahr. Der Rekrutierungszeitraum für 45 CRS-Patienten der IMST für die Studie beträgt daher 2,5 Jahre. Wir rechnen mit einem Dropout von 5 Patienten zum 2. Termin.

Die 40 Kontrollpersonen können jeweils erst nach Einschluss der Patienten alters- und geschlechtsparallelisiert erhoben werden. Allerdings steht hier prinzipiell der Großteil der Bevölkerung zur Verfügung. Wir werden diese über Pressemitteilungen und durch Aushänge (etwa in der Mensa) versuchen zu rekrutieren.

4.6 Zeitplan

Die erwartete Gesamtstudiedauer beträgt 40 Monate, wobei die Rekrutierungsphase 30 Monate beträgt. Die (nicht studienbedingte) Therapiedauer beträgt 4 Wochen; der Nachbeobachtungszeitraum 3 Monate. Die Dauer für den einzelnen Patienten liegt zwischen 4 und 5 Monaten (je nach Geschwindigkeit des Starts der IMST nach Screening). Wir rechnen mit dem Ende der studienbedingten Untersuchungen im September 2024. Die Auswertung soll bis Ende 2024 realisiert sein, die Publikation erfolgt anschließend.

5. Teilnehmende Prüfzentren

5.1 Verzeichnis der Prüfzentren

Die Prüfungen erfolgen durch die Mitarbeiter und Beauftragten des Lehrstuhls für Klinische Psychologie der FSU Jena und der Schmerzambulanz des UKJ.

5.2 Bedingungen für die Teilnahme an der Studie

Die Mitarbeiter und Beauftragten des Lehrstuhls für Klinische Psychologie der FSU Jena und der Schmerzambulanz des UKJ sind für die ordnungsgemäße MRT-Registrierung und deren Auswertung zuständig. Die finale Verantwortung liegt bei Prof. Weiß und Prof. Meißner.

6. Auswahl der Patienten

6.1 Einschlusskriterien

Allgemeines Screening für IMST durchlaufen, zur IMST zugewiesen, chronischer Rückenschmerz als primäre Ursache der Zuweisung zur IMST

6.2 Ausschlusskriterien

Vorheriges Schädel-Hirn-Trauma (beeinflusst FK_NAc-mPFC)

Ausschluss für MRT (separate Aufklärung im MRT, vorher erfragt: Metallteile im Körper, Platzangst, alte schwarze Tattoos u.ä.)

7. Studienablauf

7.1 Beschreibung der einzelnen Phasen des Studienablaufs

7.1.1 Aufklärung und -einwilligung

Die Aufklärung jedes Patienten über Wesen, Bedeutung, Ziele, mögliche Risiken, erwartete Vorteile, Tragweite und sonstige Aspekte der klinischen Prüfung erfolgt durch eine schriftliche Patienten-/Probandeninformation und ein Gespräch zwischen Prüfer und dem Patienten. Der Patient/Proband erhält die schriftliche Patienten-/Probandeninformation. Der Prüfer überzeugt sich davon, dass die Aufklärung vom Patienten/Probanden verstanden wurde. Nach der Aufklärung erhält jeder Patient/Proband ausreichend Zeit und Gelegenheit, offene Fragen zu klären und über die Teilnahme zu entscheiden.

Jeder Patient/Proband unterzeichnet und datiert seine Einwilligung in die Teilnahme an der Studie eigenhändig schriftlich auf der Einwilligungserklärung. Die Einwilligung des Patienten/Probanden bezieht sich ausdrücklich auch auf die Erhebung und Verarbeitung von personenbezogenen Daten. Deshalb werden die Patienten explizit über Zweck und Umfang der Erhebung und die Verwendung dieser Daten, insbesondere von Gesundheitsdaten, informiert.

Ist ein Patient nicht in der Lage, eigenhändig die Einwilligung zu unterzeichnen, muss ein Zeuge während der Aufklärungsprozesses anwesend sein, der die erfolgte mündliche Aufklärung und Einwilligung des Patienten durch Unterschrift bestätigen kann. Einwilligungsunfähigen Patienten/Probanden werden nicht eingeschlossen.

Ein Exemplar der unterschriebenen Einwilligungserklärung (Kopie oder 2. Original) wird dem Patienten/Probanden ausgehändigt, das andere verbleibt im Prüfzentrum.

Der Patient/Proband kann jederzeit und ohne Angabe von Gründen die Einwilligung zurückziehen und die Behandlung abbrechen bzw. die Studie abbrechen. Der Patient/Proband wird in solchen Fällen gebeten, den Abbruchgrund (für die Behandlung oder die Teilnahme) zu nennen, jedoch darauf hingewiesen, dass er dies nicht tun muss. Der Zeitpunkt der Rücknahme der Einwilligung zu Behandlung oder Studie ist zu dokumentieren.

7.1.2 Randomisation

Nicht zutreffend.

7.1.3 Untersuchungsphase

Die Patienten sind dahingehend selektiert, dass der primäre Behandlungsgrund für den Einschluss in die IMST chronischer Rückenschmerz ist (ca. 50% der Patienten). Diese Patienten und alters- und geschlechtsparellisierte Probanden werden folgender Untersuchung (Patienten 2x, vor IMST und zum Follow-up 3 Monate nach IMST) im Rahmen der Studie unterzogen:

MRT-Untersuchung:

1. hochaufgelöste anatomische Aufnahme des Gehirns (T1-gewichtet, Standardparameter, ca. 6 min)
2. standardisiertes Diffusion Tensor Imaging (Charakterisierung der Faserzüge, ca. 7 min.)
3. Untersuchung der funktionellen Ruheaktivität (resting state, fMRT, ca. 5 min)
4. Untersuchung der funktionellen Aktivität bei simultaner Registrierung der spontanen Rückenschmerzen (Schieberegler) analog zur Methode von Baliki et al. (2012) (fMRT, ca. 5 min).

Es sind keine weiteren studienbegleitenden Untersuchungen vorgesehen.

7.1.4 Untersuchungen im Rahmen der Entlassung

Keine im Rahmen der Studie.

7.1.5 Nachbeobachtungsuntersuchungen

Nachbeobachtung erfolgt im Rahmen der Studie durch erneute MRT-Untersuchung, wie in 7.1.3 beschrieben.

7.2 Beschreibung der einzelnen Visiten

Die studienbegleitenden Visiten bestehen in den unter 7.1.3 genannten MRT-Untersuchungen.

7.3 Beschreibung der Labor- und anderen Untersuchungen und Methoden

7.4 Ende der Studienteilnahme

Das reguläre Ende der Studienteilnahme für jeden Teilnehmer erfolgt nach der zweiten MRT-Untersuchung für die Patienten (Follow-up) und nach der ersten MRT-Untersuchung für die gesunden Kontrollpersonen.

7.4.1 Vorzeitiges Ausscheiden eines Patienten aus der Studie (Abbruchkriterien)

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Jeder Teilnehmer hat das Recht, jederzeit auf eigenen Wunsch vorzeitig und ohne Angabe von Gründen aus der Studie auszusteigen (Einwilligung wird zurückgezogen), ohne dass ihm daraus Nachteile für seine weitere (medizinische) Behandlung entstehen.

Sollte ein Patient seine Einwilligung zurückziehen und aus der Studie ausscheiden, liegt ein Abbruch der Teilnahme vor. Falls es möglich und der Patient zur Auskunft bereit ist, wird versucht, den Grund für die vorzeitige Beendigung der Studie in Erfahrung zu bringen. Der Teilnehmer wird gebeten, den Abbruchgrund zu nennen, jedoch darauf hingewiesen, dass er dies nicht tun muss. Es wird dokumentiert, das, wann und ggf. warum er seine Einwilligung zurückgezogen hat.

7.4.2 Vorgehen nach dem (vorzeitigen) Ausscheiden

Es werden bei vorzeitigem Ausscheiden alle Daten der jeweiligen Person aus den Unterlagen gelöscht.

7.5 Ende der Studie

7.5.1 Reguläres Studienende

Das reguläre Studienende tritt mit Erreichen der geplanten Fallzahl ein.

7.5.2 Vorzeitiges Studienende/Abbruch der gesamten Studie

Als Gründe für einen vorzeitigen Abbruch der gesamten Studie könnten in Frage kommen:

- Entscheidung der Studienleitung bei unvermeidbaren Risiken unter Nutzen-Risiko-Abwägung (extrem unwahrscheinlich)
- neue (wissenschaftliche) Erkenntnisse während der Laufzeit der Studie
- nicht adäquate Rekrutierungsrate

Die Entscheidung über den Abbruch der Studie wird von den Studienleitern getroffen.

8. Unerwünschte Ereignisse

8. 1 Mögliche Komplikationen und/oder Risiken

- Studienspezifische Komplikationen ergeben sich ausschließlich aus der Nutzung des MRTs. Hier existiert eine separate Aufklärung, die Komplikationen vermeiden soll.
- Prinzipielle Nebenwirkungen der MRT-Untersuchung können sachgemäßer Durchführung vereinzelt Kopfschmerz, Platzangst, oder Rückenschmerz (ca. 30 Min. Liegen auf dem Rücken studienbedingt) sein.
- Wir erwarten keinerlei Komplikationen.

8.2 Erfassung und Dokumentation unerwünschter Ereignisse

Sollten unerwünschte Ergebnisse auftreten, werden diese protokolliert und der Studienleitung umgehend mitgeteilt. Diese entscheidet über das weitere Vorgehen.

9. Biometrie

9.1 Endpunkte und statistische Analyse

Endpunkt der primären Fragestellung ist Zielparameter (FK_NAc-mPFC) bei Patienten mit CRS im Vergleich zu einer nach Alter und Geschlecht gematchten Kontrollgruppe zum Zeitpunkt Baseline. Dieser wird mittels zweiseitigem t-Test für unabhängige Stichproben oder bei starker Abweichung von der Normalverteilung mit Hilfe des zweiseitigen Mann-Whitney U-Tests verglichen. Als Effektmaß wird die mittlere Differenz mit 95% Konfidenzintervall bzw. bei schiefer Verteilung der Hodges-Lehmann Schätzer mit 95%-Konfidenzintervall angegeben.

Endpunkt der sekundären Fragestellung ist der Parameter (FK_NAc-mPFC) im Längsschnitt innerhalb der CRS-Patienten (Follow-up vs. Baseline). Dieser wird mittels zweiseitigem t-Test für abhängige Stichproben oder bei starker Abweichung von der Normalverteilung mit Hilfe des zweiseitigen Wilcoxon-Tests verglichen. Als Effektmaß wird die mittlere Differenz mit 95% Konfidenzintervall bzw. bei schiefer Verteilung der Hodges-Lehmann Schätzer mit 95%-Konfidenzintervall berichtet.

Für die tertiäre Fragestellung werden die Veränderungen der Schmerzbewertung und der Funktionalität innerhalb der CRS-Patienten (wiederum Baseline vs. Follow-up) zusätzlich zum sekundären Endpunkt herangezogen. Hierfür wird der Korrelationskoeffizient nach Spearman mit 95% Konfidenzintervall berechnet.

9.2 Definition von Auswertungskollektiven

In die Auswertung der primären, sekundären und tertiären Fragestellung werden alle eingeschlossenen Patienten einbezogen.

9.3 Planung des Studienumfanges (Fallzahlplanung)

Die Fallzahlermittlung erfolgte mit G*Power (V.3.1.9.7). Sie erfolgte unter der Annahme einer Effektgröße von $d=0,67$ (Wert für die Schmerzintensität von Baseline nach Follow-up für die IMST in Jena gemessen an 259 Patienten; Wert für Funktionsbeeinträchtigungsverbesserung mit $d=0,68$ sehr ähnlich), einer α -Fehlerwahrscheinlichkeit von 5% und einer Power von 0,8. Bei der angestrebten Zuordnung zwischen den Gruppen $N1/N2=1$ ergibt sich eine Fallgröße von 36 Personen je Gruppe, so dass wir 40 Personen je Gruppe einschließen wollen.

9.4 Zwischenauswertung(en)

Nicht vorgesehen.

9.5 Statistischer Analyseplan und Modifikation des Auswertungsplanes

Nicht vorgesehen.

9.6 Präsentation der Ergebnisse

Die Darstellung der Ergebnisse richtet sich nach den CONSORT 2010 Leitlinien.

10. Datenmanagement

10.1 Patientenidentifikationsliste

Alle patientenbezogenen Daten werden in pseudonymisierter Form erfasst. Dazu wird ein nicht-sprechendes Pseudonym verwendet, aus welchem allein nicht auf die Identität des Patienten geschlossen werden kann.

Das Prüfzentrum führt eine Patientenidentifikationsliste, in der die Patientenidentifikationsnummern mit den vollen Patientennamen der Teilnehmer, Patientenidentifikationsnummer und ggf. Geburtsdatum verbunden sind. Diese Liste dient der Möglichkeit der späteren Identifikation teilnehmender Personen. Hier wird auch das schriftlich dokumentierte Einverständnis aufbewahrt. Die Informationen sind absolut vertraulich zu behandeln und dürfen das Prüfzentrum nicht verlassen. Die Patientenidentifikationsliste ist nach Studienende **mindestens zehn Jahre** zu archivieren.

Zusätzlich wird die Teilnahme betreffender Personen an der Studie in der jeweiligen Patientenakte vermerkt.

10.2 Liste der Verantwortlichkeiten

Pro Prüfzentrum wird eine Unterschriftenliste u. a. mit Namen, Funktion in der Studie, studienbezogener Tätigkeit und Kürzel der verantwortlichen Personen im Prüfzentrumsordner abgelegt. Hier werden folgende Aspekte dokumentiert: Wer klärt auf, wer dokumentiert, wer realisiert die MRT-Untersuchungen, wer wertet die MRTs aus etc.

10.3 Datenerhebung/Dokumentationsbögen

Zur Erreichung des Studienzieles ist es erforderlich, medizinische Daten einzelner Patienten zu erheben und zu verarbeiten. Die Datenerhebung erfolgt im Prüfzentrum. Die Daten der einzelnen Probanden werden in einem Excelfile zusammengeführt.

10.4 Datenverarbeitung

Zur Auswertung kommen einerseits die Daten des Deutschen Schmerzfragebogens (standardisierte Auswertung), andererseits die MRT-Daten, die mit Standardprogrammen (BrainVoyager, SPM) hinsichtlich der Zielparameter ausgewertet werden.

10.5 Datenmanagement mit EDC

Nicht vorgesehen.

10.6 Studienunterlagen und deren Aufbewahrung (Archivierung)

Die Originale aller essentiellen Studiendokumente werden beim Studienleiter für mindestens zehn Jahre nach Erstellung des Abschlussberichtes aufbewahrt.

In jedem Prüfzentrum werden die angefallenen administrativen Dokumente (z. B. Schriftverkehr mit Ethikkommission(en), Studienleitung), die Patientenidentifikationsliste, die unterschriebenen Einwilligungserklärungen und die allgemeine Studiendokumentation (Studienprotokoll, Amendments) für die oben genannte Zeit aufbewahrt. Alle Unterlagen werden an einem sicheren Platz aufbewahrt und vertraulich behandelt. Die Patientenidentifikationsliste wird getrennt von den Dokumentationsunterlagen aufbewahrt werden.

Originaldaten der Studienpatienten (MRT) bzw. essentielle Studiendokumente sind entsprechend der für die Prüfzentren gültigen Archivierungsfrist, aber nicht weniger als zehn Jahre, aufzubewahren). Das Prüfzentrum bzw. der zuständige Prüfer trifft Vorkehrungen, welche die versehentliche oder vorzeitige Zerstörung dieser Dokumente verhindert.

10.7 Datenschutz

Im Rahmen der Studie ist es erforderlich, von den Studienteilnehmern personenbezogene Daten (z. B. vollständiger Name, Initialen des Vor- und Zunamens, Geburtsdatum, Adresse) und Daten zur Behandlung und zum Krankheitsverlauf (z. B. medizinische Befunde, Behandlungsarten, verordnete Medikamente) zu erheben und zu verarbeiten. Diese Daten werden in den Prüfcentren erhoben und in pseudonymisierter Form (d. h. ohne direkten Bezug zum Patientennamen) mit Hilfe einer Patientenidentifikationsnummer elektronisch gespeichert, an die verantwortliche datenverarbeitende Stelle übermittelt und ausgewertet.

Im Falle eines Widerrufs der Einwilligung zur Studie durch den Patienten einschließlich der weiteren Datenerhebung werden ab dem Widerrufszeitpunkt keine weiteren Daten erhoben. Zudem werden auf Verlangen des Patienten alle innerhalb der Studie erhobenen Daten vernichtet.

11. Qualitätssicherung

11.1 Standardisierung

Die IMST ist standardisiert. Die MRT-Untersuchung finden alle mit standardisiertem Programm statt.

11.2 Kontrolle des Studienablaufs und der Datenqualität

Die Studienleitung prüft die Zuverlässigkeit des Studienablaufs. Die Datenqualität wird auf Plausibilität geprüft.

11.3 Angaben zum Monitoringprogramm

Ist aufgrund der einfachen Studienstruktur nicht vorgesehen.

11.4 Audits

Sind aufgrund der einfachen Studienstruktur nicht vorgesehen.

12. Ethische Belange, gesetzliche und administrative Regelungen

12.1 Deklaration von Helsinki und Gute klinische Praxis

Die Studie wird gemäß den ethischen Grundsätzen durchgeführt, die ihren Ursprung in der Deklaration von Helsinki haben. Die jeweils aktuelle Version der Deklaration wird beachtet.

Die Empfehlungen der Guten Klinischen Praxis, gültig seit dem 17.1.1997, werden, sofern zutreffend, berücksichtigt.

12.2 Ethik-Kommissionen

Das Studienprotokoll wird mit den erforderlichen weiteren Unterlagen der zuständigen federführenden Ethik-Kommission des Studienleiters mit der Bitte um Bewertung vorgelegt. Die Studie kann erst nach zustimmender Bewertung der Ethik-Kommission beginnen.

12.3 Nachträgliche Änderungen

Das Studienprotokoll wird eingehalten. Jede vom Prüfer zu vertretende Abweichung von den vorgesehenen Untersuchungs- und Behandlungsmaßnahmen oder -zeitpunkten ist zu dokumentieren und zu begründen (z. B. Notfallmaßnahmen).

Änderungen oder Ergänzungen des Studienprotokolls können nur von der Studienleitung veranlasst und autorisiert werden. Über Änderungen des Studienprotokolls wird die federführende Ethikkommission informiert. Ggf. wird erneut die zustimmende Bewertung eingeholt. Bewertungspflichtige Änderungen dürfen nicht vor der Entscheidung der Ethikkommission umgesetzt werden.

Änderungen der von der Ethik-Kommission zustimmend bewerteten Studie, die geeignet sind,

- sich auf die Sicherheit der betroffenen Personen auszuwirken,
- zusätzliche Datenerhebungen oder Auswertungen, die eine Änderung der Patienteninformation und/oder -einwilligung erfordern,
- die Auslegung der wissenschaftlichen Dokumente, auf die die Studie gestützt wird, oder die wissenschaftliche Aussagekraft der Studienergebnisse zu beeinflussen,
- die Art der Leitung oder Durchführung der Studie wesentlich zu verändern,

dürfen nur vorgenommen werden, wenn diese Änderungen von der Ethik-Kommission zustimmend bewertet wurden.

12.4 Gesetzliche Regelungen

12.5 Patientenversicherung/Probandenversicherung

Es besteht derzeit keine Versicherung. Es wird um Übernahme der Versicherung im Rahmen des Vertrags des Klinikums gebeten (Forschung und Lehre).

12.6 Registrierung

Die Studie soll in folgendem öffentlichen Register eingetragen werden: Deutsches Register Klinischer Studien.

Für die Anmeldung im Register und die Pflege der Registerdaten ist Prof. Weiß zuständig.

12.7 Finanzierung

Die Studie wird augenblicklich aus Haushaltsmitteln finanziert. Ein Antrag auf öffentliche Förderung (DFG) ist vorgesehen.

12.8 Abschlussbericht und Publikation

Die Ergebnisse sollen in wissenschaftlichen Fachjournals publiziert werden.

Die Veröffentlichung der Studienergebnisse erfolgt unabhängig davon, wie die Ergebnisse ausfallen.

13. Literatur

Baliki, M. N., Petre, B., Torbey, S., Herrmann, K. M., Huang, L., Schnitzer, T. J., . . . Apkarian, A. V. (2012). Corticostriatal functional connectivity predicts transition to chronic back pain. *Nature Neuroscience*, 15(8), 1117-1119. doi:<http://www.nature.com/neuro/journal/v15/n8/abs/nn.3153.html#supplementary-information>

14. Anlagen

Keine.