

8.0. Die Anwendung der randomisierten kontrollierten Studien in der Chirurgie.

„Die Anwendung von statistischen Methoden ist überall dort notwendig, wo Ergebnisse nicht beliebig oft und/oder exakt reproduzierbar sind“³¹. Die Problematik liegt grundlegend in der Tatsache, daß die Versuchs- oder Beobachtungseinheit „Mensch“ unvermeidliche Variablen auszeichnen, die das Individuum ausmachen. Diese Individualität und Variabilität führt zu einer Streuung des zu erfassenden Merkmals. Des weiteren wird die Objektivität einer Studie durch verschiedenste ungewollte Fehler, sogenannte „Bias“, beeinträchtigt, die zu einer Verzerrung des Gesamtbildes führen.

Beispielsweise wird bei der Auswahl der zu behandelnden Patienten durch ein bestimmtes Umfeld die Zusammensetzung des Patientenkollektivs bestimmt, welches sich als Selektionsbias niederschlägt. Einem Verifikationsfehler unterliegt der Untersucher dann, wenn er einer weiteren Abklärung nur dann nachgeht, wenn er einen positiven diagnostischen Befund vorliegen hat. Ein Beobachtungsfehler liegt dann vor, wenn von zwei zu vergleichenden Verfahren beispielsweise das eine schon geübt und länger praktiziert wird, so daß es in seiner Verlässlichkeit überschätzt wird. Schließlich entstehen weitere Fehler durch unvollständige Dokumentation oder Fehlinterpretationen der Ergebnisse. Um das Bild über mögliche Fehler abzurunden, ist sicherlich in chirurgischen Fächern noch die Qualität des Operateurs zu berücksichtigen, sowie seine Tagesverfassung (Zustand nach Nachtdienst). Diese unvollständige Darstellung der möglichen Fehler, die bei Studien auftreten können, soll darstellen, daß sie nicht immer zu vermeiden sind. Dessen sollte sich der Untersucher aber bewußt sein.

Mit dem Ziel eine gewisse Objektivität in den Ergebnissen von Diagnose, Therapie und Prognose zu erreichen, wird in der „Evidence-based medicine“ angestrebt, möglichst randomisierte kontrollierte Studien zu verwenden (Evidenz Grad I oder II, Tabelle 1), die blind oder doppelt-blind durchgeführt werden sollten. Eine Randomisierung hat als Grundlage eine Zufallszuteilung, vor allem von Therapieverfahren, für eine gültige statistische Anwendung⁵².

8.1. Historischer Hintergrund der Randomisierung.

Vor 1948 wurden Patienten in kleiner Anzahl nach einer bestimmten Therapie behandelt, um dann diese Ergebnisse kurzerhand mit denen eines anderen Kollegen zu vergleichen²⁵. Dementsprechend gab es viele verschiedene Behandlungsmethoden, die nicht immer effektiv waren. Durch diesen unbefriedigenden Zustand, entstand die Idee, daß konkurrierende Kontrollen eingeführt werden mußten, um Patienten abwechselnd mit der einen oder der anderen zu vergleichenden Methode zu behandeln. Zunächst unterlag der Untersucher noch dem Fehler, daß er bei Einschluß in die Studie wußte, welches Verfahren der Patient erhalten würde. Dann jedoch wurde das Verfahren dahingehend verändert, daß erst eine Gruppe von Patienten ausgewählt wurde und danach eine zufällige Verteilung der jeweiligen Methode erfolgte, das ist das Grundprinzip der Randomisierung. Diese Methode wurde von Ronald Aymler Fisher, einem Mathematiker und Biologen 1926 beschrieben^{67, 25}. Der Randomisierungsprozeß selbst wurde von Bredford Hill 1946 in die Medizin eingeführt. Eine der größten Errungenschaften Bredford Hills zusammen mit dem „Medical Research Council“ war die Organisation einer Studie 1947, die eine Streptomycinbehandlung bei Tuberkulose vorsah⁶⁷ und die 1948 veröffentlicht wurde. In dieser Studie wurden auch ethische Aspekte diskutiert. Streptomycin war zu dieser Zeit nur limitiert zu erhalten, so daß die Frage aufkam, ob es ethisch vertretbar sei, dem Patienten eine Medizin vorzuenthalten, die sich als effektiv in Tierversuchen erwies. Die Verbreitung der randomisierten kontrollierten Studien wurde ab 1962 durch die „Food and Drug Administration“ in den Vereinigten Staaten von Amerika gefördert, da diese randomisierte kontrollierte Studien zum „gold standard“ für klinische Studien erklärt wurden, um die Effektivität eines Medikamentes zu testen⁵⁴. Die erste und bislang einzige randomisierte kontrollierte Studie über die chirurgische oder konservative Therapie von Bandscheibenhernien wurde 1970 bis 1971 von Henrik Weber in Oslo, Norwegen durchgeführt (1982 Volvo Award in Clinical Science)⁷¹.

8.2. Die randomisierte kontrollierte Studie:

Klinische Studien werden unternommen, um die geeignetste Behandlung, Strategie, diagnostischen Test oder Präventivmaßnahmen für zukünftige Patienten zu finden⁵⁴. Da Patienten biologische Variationen aufweisen, ist es notwendig größere Anzahlen zu untersuchen und diese mit einer anderen Gruppe zu vergleichen. Diese Investitionen unterliegen häufig Verzerrungen (Bias). Ein sehr erfolgreicher Versuch die „Bias“ weitgehend zu vermeiden sind randomisierte kontrollierte Studien. Randomisierte kontrollierte Studien stellen die sicherste Basis, zur Erkennung valider ursächlicher Einflußgrößen in der Behandlungseffektivität dar¹⁷.

Hauptpunkte der randomisierten kontrollierten Studien, zur Vermeidung von Bias, werden wie folgt in der Literatur genannt⁵⁴:

- Gleichzeitig eingeschätzte, vergleichende Kontrollgruppe.
Concurrently assessed comparative control group.
- Zufällige Zuteilung der Patienten zu den Behandlungsgruppen.
Random assignment of patients to treatment- groups
- Verblindung oder Maskierung der Untersuchenden und der Patienten.
Blinding or masking of investigators and patients.
- Gleiche Nachuntersuchungsbemühungen für die Vergleichsgruppen.
Equivalent follow-up care for comparison groups.
- Ergebnisanalyse nach dem Prinzip, „Intention to treat“, d.h. Ergebnisanalyse in der zuge- teilten Behandlungsgruppe, obwohl eventuell keine Behandlung stattfand.
Analysis of primary outcome by intention-to- treat principle.

Vergleichende Kontrollgruppen bedeutet, daß die Kontrollgruppe die Standardtherapie erhält und mit der Experimentalgruppe verglichen wird. Die Kontrollgruppe gibt die „expected rate“ des Studienergebnisses unter der Nullhypothese (kein Effekt der Therapie/ Behandlung) an. Andererseits gibt die Experimentalgruppe die „observed rate“ des Ergebnisses an. Für die korrekte Durchführung ist es notwendig, daß beide Gruppen gleiche Vorbehandlungen erfahren müssen⁵⁴.

Die korrekte Durchführung der Randomisierung bedeutet, daß eine geeignete Reihenfolge der Zuordnung (z.B. durch Computer), die unter Verschuß gehalten werden soll, für ein valides Ergebnis maßgebend ist¹². Studien, welche unzureichend geheim gehalten worden waren, zeigten einen größeren Behandlungseffekt mit einer Odds- Ratio von 30 bis 40%⁵⁹.

Eine weitere Maßnahme zur korrekten Durchführung der Randomisierung ist das „Intention- to treat system“, welches erfordert, daß der Patient in der Gruppe analysiert wird, zu der er anfänglich randomisiert wurde. Wenn der Patient nicht die ihm zugeteilte Behandlung wahr- nehmen kann, sollte kein „cross- over“ stattfinden, d.h. ein Tausch eines Patienten von der Kontrollgruppe zur Experimentalgruppe und umgekehrt. Dies ist wichtig, um den Randomi- sierungsprozeß nicht außer Kraft zu setzen und die Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen zu sichern. Dies ist die einzig annehmbare valide Methode, um die Haupthypothese einer Stu- die zu sichern⁵⁴.

Chronologische Bias erscheinen, wenn aufgrund der Länge der Studie sich diagnostische und therapeutische Möglichkeiten über die Jahre verändern.

Beobachtungsfehler entstehen durch unterschiedliche Durchführung der Studie, in bezug auf die zu untersuchenden Gruppen. Des weiteren erscheint dieser Fehler durch unterschiedlich lange Follow-up Zeiten oder durch die unterschiedliche Qualität der nachfolgenden Untersuchungen. Letztendlich ist noch zu erwähnen, daß ein Bewertungsfehler auch dann erscheint, wenn dem Beobachter oder dem Patienten bekannt ist, zu welcher Gruppe der Randomisierung der Patient gehört. Die konsequente Vermeidung dieser Beobachtungsfehler ist durch die Doppelblindstudie, gleich langes und intensives Follow-up für beide Gruppen und eine genaue Dokumentation der Beobachtungsergebnisse möglich⁵⁴.

Kriterien für randomisierte kontrollierte Studien⁶³:

- Die Größe der Studie muß ausreichend sein, um falsch positive (α - Fehler) sowie falsch negative Fehler (β -Fehler) zu vermeiden.
- Die Größe des erzielten Behandlungseffekts (Δ) und die dazu notwendige Anzahl der Patienten in jedem Behandlungsarm, die diesen belegen, sollten vorher festgelegt werden.
- Das Studienprotokoll sollte während der Studie nicht ohne triftige Gründe und klarer Dokumentation verändert werden.
- Die Anerkennung durch das Ethikkomitee muß erreicht werden.
- Vor der Randomisierung muß eine Zustimmung des Patienten erfolgen, der vollständig über das vorgesehene Verfahren aufgeklärt wurde.

Traditionell wurden Studien unter den Aspekten Morbidität und Mortalität untersucht. Heute werden klinische Studien dahingehend erweitert, daß die Lebensqualität des Patienten, sowie die Durchführbarkeit und Effektivität im Gesundheitssystem einbezogen wird. Zusätzlich fließen Patientenpräferenzen, mit Hinweisen zum Gesundheitsstatus, Verwendung von Ressourcen, sowie ökonomische Aspekte mit ein.

8.3. Schwierigkeiten der randomisierten kontrollierten Studien in der Chirurgie:

Eine 1983 publizierte Studie zeigt anschaulich den Werdegang der randomisierten kontrollierten Studien (nachfolgend RCT's) in der Neurochirurgie. Es wurden Zeitschriften ab Jahrgang 1945 (Start der RCT, siehe historischer Hintergrund) bis 1981 nach neurochirurgischen

RCT's durchsucht. Bis 1977 hatten wenige RCT's eine Kontrollgruppe, und weniger als die Hälfte nutzten geeignete Methoden, um eine randomisierte Kontrollgruppe zu erstellen³⁵.

Weitere Kritikpunkte sind, Biostatistiker werden selten in die Planung einer Studie einbezogen, es erfolgt häufig keine genaue Beschreibung der Therapie, die Patientenauswahl und das Studiendesign ist oft fraglich.

Schlußfolgerung dieser Untersuchung ist die Notwendigkeit der Randomisierung, der Verblindung und der Teilnahme eines Statistikers zur Planung und Durchführung einer Studie. Außerdem ist eine größere Teilnehmerzahl für zukünftige Studien notwendig.

Ein Artikel von 1995 untermauert die zuvor dargestellten Kritikpunkte und stellt einen Bezug zur Einführung neuer Methoden in der Chirurgie her⁵³. Beispielsweise anhand der laparoskopischen Cholezystektomie, die 1987 eingeführt worden ist, wird verdeutlicht, daß dieses Verfahren zur Standardtherapie innerhalb der darauffolgenden 7 Jahre avancierte, obwohl nur 10 vergleichende Studien (laparoskopisch vs. konventionell) weltweit veröffentlicht wurden. Ein Rückschluß auf die Effektivität dieser Methode ist bei dieser geringen Anzahl von Studien fraglich.

Bemängelt wird außerdem die geringe Teilnehmerzahl in den chirurgischen Studien. Weitere Schwierigkeiten in chirurgischen Fächern sind die unterschiedlichen Fähigkeiten der Operateure, daß ein Therapieergebnis nur durch ein langes Follow-up beurteilt werden kann, daß sich Patienten nicht randomisieren lassen wollen und daß chirurgische Studien nicht auf ein Doppelblindkonzept basieren können.

Hinzufügend zu den schon aufgezeigten Kritikpunkten zeigt eine Untersuchung der extrakranial-intrakranialen Bypass Studie noch einige mögliche Schwachpunkte auf⁴¹. Die chirurgischen Verfahren unterliegen, vergleichsweise zu den Medikamenten, einer größeren Variationsbreite im Hinblick auf das Ergebnis. Nicht nur die Fähigkeit des Operateurs, sondern auch seine Erfahrung beeinflussen das Ergebnis. Eine große Anzahl von Fehlern erscheint durch den Randomisierungsprozeß an sich, angefangen von der Diagnosestellung bis zur Erklärung der Behandlungsmöglichkeiten mit den jeweiligen Nutzen und Risiken. Des weiteren ist es schwer, eine repräsentative Auswahl der Patienten zu produzieren und letztendlich sollten ethische Aspekte, eine Operation durchzuführen oder nicht durchzuführen, überdacht werden.

Zusammenfassend kann über die Nachteile, der randomisierten kontrollierten Studien in der Chirurgie, folgendes festgehalten werden⁶³:

- Compliance des Patienten ist nicht zu erwarten, insbesondere bei Studien, die operative versus konservative Methoden untersuchen.
- Eine Verblindung und ein Placeboeffekt ist bei chirurgischen Studien aus ethischen Gründen nicht möglich.
- Schwere Beurteilbarkeit des Vergleiches von alten versus neuen Methoden, da die Erfahrung häufig fehlt.
- Multicenterstudien sind schwer durch die unterschiedlichen chirurgischen Fähigkeiten der Operateure zu beurteilen.
- Der geeignete Endpunkt einer Studie kann teilweise erst nach Jahren auftauchen.

8.3.1. Entwicklung des ethischen Standards:

Im wesentlichen besteht der ethische Standard von medizinischen Studien aus zwei Grundsätze, die das medizinische Handeln beeinflussen sollten. Zum Einen sollte eine Behandlung sollte niemals angewendet werden oder ist nicht im Interesse des Patienten, wenn die potentiellen Risiken den Nutzen überwiegen. Der zweite Grundsatz ist, daß keine Behandlung ohne die Zustimmung des Patienten unternommen werden sollte.

Die Zustimmung des Patienten bedeutet, daß er informiert werden muß über das, was getan werden soll und warum sowie über Nutzen und Risiken der Behandlung. Der Patient sollte daher auch über die Randomisierung aufgeklärt werden. Vom ethischen Standpunkt aus gesehen sind Patienten nicht über die Vorgehensweisen völlig aufgeklärt, solange nicht dargestellt wird, daß es auch andere Methoden gibt, deren Wert weder bestätigt noch abgelehnt wurde. Letztendlich darf es aus der Sicht des Patienten keinen Grund geben, ein Verfahren zu bevorzugen, weil dies das Prinzip der Randomisierung beeinflussen würde.

Wenn viele innovative Behandlungen in die Praxis umgesetzt werden, wie es heutzutage der Fall ist, ist rigoroses Testen ethisch betrachtet obligatorisch, zum Schutz des individuellen Patienten und der gezielten Verwendung limitierter Ressourcen⁶⁸. Folgende Schwierigkeiten tauchen dabei wiederholt auf:

Im Verlauf der Studien erscheint häufig subjektiv ein Verfahren besser als das andere, so daß der Kliniker in einen Gewissenskonflikt kommen kann, welches mit der Beendigung der Studie enden könnte. Daher werden zwei mögliche Auswege angewendet werden. Doppelblind-

studien und wiederholte Zwischenanalysen, die unabhängig erstellt werden und dem Kliniker nur mitgeteilt werden, wenn nachweislich schlechte Ergebnisse erzielt wurden⁶⁷. Doppelblindstudien sind in einem chirurgischen Fach leider schwer durchzuführen, unter anderem wegen der vorbereitenden Maßnahmen vor der Operation durch den Operateur und auch wegen der vom Patienten gewünschten Aufklärung über das Vorgehen. Daher sollte wenigstens zur Beurteilung der Ergebnisse ein unabhängiger Beobachter hinzugezogen werden.

Weiterhin ist unter ethischen Gesichtspunkten bei chirurgischen Studien eine frühe Randomisierung teilweise unmöglich oder methodisch zweifelhaft. Der Chirurg muß erst die Erfahrung mit einem neuen Verfahren erwerben, sowie technische Fähigkeiten und Handfertigkeiten, welche nur adäquat in der Praxis erlernt werden können. Schließlich muß der Operateur die Unsicherheit über ein oder mehrere Behandlungsverfahren gegenüber dem Patienten preisgeben, welches zur Verunsicherung des Patienten führen kann.

In einer Übersichtsarbeit, veröffentlicht im „British Medical Journal“ werden diese ethischen Aspekte zusammengefaßt dargestellt²⁶.

- Die Zustimmung des Patienten, sollte nach kompletter Information über den Randomisierungsprozeß und über die möglichen Verfahren mit jeweiligen Nutzen und Risiken (informed consent) erfolgen. Dies ist mit möglichst verständlichen, prägnanten Worten schriftlich zu vermitteln.
- Die Arzt - Patienten Beziehung ist wichtig, da zum Wohlergehen des Patienten ein vertrauensvolles Verhältnis zum behandelnden Arzt erforderlich ist. Damit fühlt sich der Patient nicht als Objekt eines Versuches.
- Motivation des Patienten sollte aus Selbstinteresse bestehen, weniger aus Altruismus.
- Aus der Sicht des Patienten sollte ein Gleichgewicht zwischen den möglichen Verfahren bestehen, um sich nicht benachteiligt oder bevorteilt zu sehen.
- Nicht vollständig überprüfte Verfahren, die aber potentiell lebensrettend sind, sollten aus der Sicht des Patienten außerhalb der Studie verfügbar sein. Aus der Sicht des Klinikers ist dies aber nicht zu vertreten, da es gerade darum geht, die „wirklichen“ Risiken und Nutzen zu testen.

8.3.2. Sichtweise des Patienten:

Anhand einer Studie wird im folgenden nur kurz die persönliche Sichtweise des Patienten dargestellt und die daraus resultierende Problematik für den behandelnden Arzt, wenn dieser ein randomisiertes Verfahren durchführt.

Die meisten Patienten sind in der Lage Aspekte der Randomisierung mündlich zu wiederholen und zu erklären. Das Konzept der Randomisierung an sich, ist für den Patienten schwer zu akzeptieren, daher werden oft eigene Erklärungen gefunden, um das Verfahren zu beschreiben. Eine Schwierigkeit von seiten der Patienten ist es, die Gleichwertigkeit von verschiedenen Verfahren zu akzeptieren. Der Gebrauch von Wörtern, die der Patient nicht versteht, führt häufig zu Mißverständnissen. Klare Patienteninformation ist notwendig doch sie ist zeitraubend. Grundsätzlich gilt, daß der Zweck der klinischen Studie auf jeden Fall erklärt werden soll und vor allem das Konzept der Randomisierung²⁹.

8.3.3. Probleme aus der Sichtweise des Arztes:

Neue chirurgische Methoden werden häufig angewendet, ohne daß klinische Studien deren Effektivität beweisen. Sobald sich dieses neue Verfahren etabliert hat, ist es äußerst schwierig Studien mit dieser Thematik aufzustellen⁵⁴. Zum einen würde die Methode in Frage gestellt werden, und zum anderen glauben die Entwickler an das von ihnen eingeführte Verfahren⁶³. Fraglich ist auch, wie dem Patienten der Grund für eine vergleichende Studie dargestellt werden soll. So wird das Vertrauen des Patienten sicherlich gestört, wenn lediglich „Unsicherheit“ als Erklärung genannt wird und keine weiteren Erläuterungen erfolgen. Bedacht werden sollte auch, daß die randomisierte Studien eine genaue Planung erfordern, sie sind „schwer“ durchzuführen und nehmen viel Zeit in Anspruch. Des weiteren hat natürlich auch ein Chirurg eine persönliche Präferenz für ein bestimmtes Verfahren und bevorzugt ein bestimmtes Verfahren für einen bestimmten Patienten.

8.3.4. Praktische Anwendung der randomisierten kontrollierten Studien in der Chirurgie

Das Studienmanagement erfordert vor allem laterales Denken, welches grundlegend für eine gute Organisation ist, sowie Kommunikation, ethisches Verständnis und auch ganz gewöhnliche, praktische Denkansätze. Eine randomisierte Studie bedeutet Investitionen in Zeit, Personal und finanziellen Mitteln.

Schritte, die für eine chirurgische Studie unternommen werden müssen²⁸:

Zunächst sollte eine Hypothese formuliert werden, damit in der Entwicklungsphase des Studienprotokolls darauf hingearbeitet werden kann, genau diese zu analysieren. Wie dieses Protokoll letztendlich in die Tat umgesetzt wird, kann selten in aller Tiefe durchdacht werden. Die zu erreichenden Ziele sollten auf jeden Fall schriftlich festgehalten werden. Die Zusammenstellung eines geeigneten, engagierten, multidisziplinären Teams ist grundlegend und erfolgsversprechend. Die Sicherstellung der notwendigen Ressourcen des Studienprozesses ist ebenso erforderlich.

Sind diese Fragen hinreichend geklärt, so kann die Studie weiter aufgeschlüsselt werden.

Nachfolgende Überlegungen sollten dabei angestellt werden: Wie werden mögliche Teilnehmer identifiziert? Wie groß soll die Teilnehmerzahl sein? Wie soll Zeitdauer der Studie bemessen werden? Soll es sich um eine Multicenter-Studie handeln? Der nächste Schritt sollte in Zusammenarbeit mit einem medizinischen Statistiker erfolgen, da der Randomisierungsvorgang und die anschließend notwendigen Analysen durch eine fachliche Beratung zu validen Ergebnissen führen sollen⁷³. Dementsprechend sollte über eine systematische Patientenrekrutierung, die Randomisierung, die Datenerfassung und nachfolgende Analysen entschieden werden. Dabei ist eine logische Struktur, eine genaue Dokumentation und klare schriftliche Vorgehensweisen notwendig. Informationen für den Patienten sollten vorformuliert werden, und Informationen von oder über den Patienten sollten in Formblättern und dem Computer gesammelt werden.

Da aus ethischen Gründen keine Verblindung des Patienten erfolgen kann, sollten alle anwendbaren Verfahren dargestellt werden, mit den jeweiligen Nutzen und Risiken. Die Verfahren sollten mit möglichst einfacher Wortwahl dargestellt werden und vergleichbar sein. Ebenso ist eine Verblindung des Operateurs nicht möglich, allerdings können ersatzweise die Therapieergebnisse von einem unabhängigen Beobachter beurteilt werden. Bei Vergleichsstudien zwischen alten und neuen Verfahren ist festzuhalten, wie erfahren der Chirurg mit der neuen Methode ist. Eine Randomisierung, zur Testung des neuen Verfahrens, kann sofort erfolgen,

da dies zur Aufzeichnung des Lernverhaltens, der Kosten und der Anwendbarkeit beiträgt⁵³ (Die Risiken müssen auch hier wieder abgewogen werden gegenüber den Nutzen).

8.4. Erstellung von Studienprotokollen in chirurgischen Fächern mit dem Ziel diese in das Konzept der „Evidence-based medicine“ einzugliedern.

Grundlage zur Durchführung einer klinischen Studie am Menschen ist ein detaillierter Studienplan mit konkreter Fragestellung, mit Angaben über Durchführung und Organisation, sowie Auswertung des Vorhabens^{6,42}. Nachfolgend soll die Erstellung eines Studienplans theoretisch dargestellt und praktisch an einem Beispiel umgesetzt werden. Grundlage ist das Konzept der „Evidence-based medicine“, der „ICH, Guideline for Good Clinical Practice“⁷⁸, die „Empfehlungen für die Erstellung von Studienprotokollen für klinische Studien“⁶⁰ und das Buch „Kurzgefaßte Statistik für die klinische Forschung“¹⁴. Des weiteren „das CONSORT-Statement, Verbesserung der Berichterstattung über randomisierte klinische Studien“^{12,1}. Der Aufbau der Studienstruktur orientiert sich in erster Linie an den „Empfehlungen für die Erstellung von Studienprotokollen für klinische Studien“, Inhalte anderer genannter Quellen fließen in der nachfolgenden Ausführung mit ein. Es handelt sich bei der Darstellung um eine Kurzfassung der Hauptpunkte, da nur die prinzipielle Vorgehensweise erläutert werden soll. Bei der praktischen Anwendung sollte in jedem Fall auf das Originalmanuskript zurückgegriffen werden, da diese weiterführende Erklärungen beinhaltet.

Strukturelemente:

1. Zielsetzung der Studie (Hypothesen).
2. Darstellung des Standes der Forschung (Literaturrecherche, systematischer Review).
3. Definition der Beobachtungseinheit und Festlegung der Ein- und Ausschlußkriterien.
4. Studiendesign (wissenschaftlich schlüssiges, klares, detailliertes Protokoll).
5. Definition aller Merkmale bzw. Meßgrößen.
6. Beschreibung und Diskussion der potentiellen Störeinflüsse und Maßnahmen zur Kontrolle.
7. Beschreibung des biometrischen Auswertungsvorgehens.
8. Planung des Studienumfangs und der Angabe der Bedingungen für die Beendigung der Studie, sowie vorgesehene Möglichkeiten zu Anpassungen/Änderungen des Studiendesigns im Studienverlauf.
9. Studienorganisation und Verantwortlichkeiten.
10. Ethik und Datenschutz (Grundlage ist die Deklaration von Helsinki).
11. Beschreibung des geplanten Qualitätsmanagements.
12. Maßnahmen zur Gewährleistung der Patientensicherheit.
13. Diskussion der Erfolgsaussichten.
14. Einhaltung publizierter Empfehlungen und Guidelines.
15. Publikation der Ergebnisse.
16. Anlagen.

Aspekte aus der „Evidence-based medicine“:

Die Thematik der Studie wird nach dem „best external evidence“, der verfügbaren Literatur beleuchtet, um neue Erkenntnisse einzubeziehen, bestehende Lücken in der momentanen Beweislage zu füllen, und um eine bessere Beweislage zu schaffen. Folglich muß die Darstellung des Forschungsstandes, die Definition aller Merkmale und Meßgrößen und die Einhaltung publizierter Empfehlungen und Leitlinien entsprechend der neusten wissenschaftlichen Erkenntnisse untermauert werden, wie es die „Evidence-based medicine“ erfordert. Praktisch umgesetzt bedeutet dies, die Darstellung der Thematik in Form einer systematischen Übersichtsarbeit (Review) unter der Berücksichtigung von prognostischen Faktoren, mit Belegung durch entsprechender Quellenangaben. Die Eignung und Effektivität aller Erhebungsverfahren (z.B. Meßgrößen) sollten mit Literaturangaben belegt werden. Anlehnung des Studienprotokolls an Empfehlungen und validen Guidelines.

Hiermit wird das Grundprinzip der „Evidence-based medicine“ erfüllt, „den bewußten und verständigen Einsatz der gegenwärtig besten Beweise aus der medizinischen Forschung zu verwenden, um Entscheidungen über die medizinische Versorgung von einzelnen Personen zu treffen. „Evidence-based medicine“ zu praktizieren bedeutet, die individuelle klinische Erfahrung mit den besten zur Verfügung stehenden Beweisen aus systematischer Forschung zu integrieren⁴⁰.

Statistische Elemente, die wegen ihrer Komplexität kurz dargestellt werden sollen:

Hypothesenformulierung: Die Forschungshypothese soll zu erkennen geben, welche Zielgröße als abhängige Variable (z.B. neurologischer Befund) untersucht und welche Einflußgröße als unabhängige Variable (z.B. Operation 1 gegen Operation 2) geprüft wird¹⁴. Des weiteren wird unterschieden zwischen gerichteter und ungerichteter Hypothese. Gerichtet bedeutet, daß beispielsweise Operationsverfahren 1 besser als Operationsverfahren 2 sein soll. Ungerichtet bedeutet, daß eine Überlegenheit von 1 oder 2 nicht festgelegt werden kann. Die Art der Hypothese (gerichtet oder ungerichtet) muß vor der Gewinnung der Daten festgelegt worden sein.

Die Forschungshypothese entspricht der so genannten Alternativhypothese (H1). Die Nullhypothese (H0) geht davon aus, daß das, was mit der Forschungshypothese behauptet wird nicht zutrifft¹⁴. Im Fall einer gerichteten Hypothese würde es bei H1 (Forschungshypothese) bedeuten, daß Verfahren 1 besser als Verfahren 2 ist und bei Formulierung der H0 (Nullhypo-

these) bedeutet dies, daß Verfahren 1 schlechter als Verfahren 2 ist. Im Fall einer ungerichteten Hypothese würde es bei H1 (Forschungshypothese) bedeuten, daß das Verfahren 1 anders ist als Verfahren 2, und die Nullhypothese würde besagen, daß diese Verfahren gleich sind. Meßgrößen, die erhoben werden sollen, müssen aus Häufigkeitsziffern, Rangplätzen oder aus Meßwerten bestehen. Häufigkeitsziffern bezeichnen die elementarste Stufe einer Messung, in dem aus einer Stichprobe angegeben wird, ob ein Merkmal vorhanden ist oder nicht.

Die Zuordnung von Merkmalen mit einem System von geordneten Kategorien wird Ordinalskala genannt (Schulnoten) und eine willkürliche Benennung der Kategorien Norminalskala. Rangplätze resultieren aus Kategorien, zwischen denen eine „Größer- Kleiner“- Relation hergestellt werden kann. Meßwerte können in einer Intervallskala dargestellt werden, wenn mit Gewißheit angenommen werden darf, daß das Intervall zwischen je 2 aufeinander folgender Marken einer Skala konstant ist (metrische Skala). Dementsprechend muß überlegt werden, wie beispielsweise die Ergebnisse aus einem neurologischen Befund in standardisierte Skalen umgewandelt werden können.

Zur Beschreibung des biometrischen Auswertungsvorgehens, müssen die statistischen Verfahren festgelegt werden. Dazu gehört das Signifikanzniveau (Irrtumswahrscheinlichkeit) bzw. die Konfidenzwahrscheinlichkeiten und die Testmethoden für Meßwerte. Das Signifikanzniveau beschreibt einen Prozentsatz, mit dem eine Fehlerwahrscheinlichkeit beschrieben wird, die entsteht, wenn die Nullhypothese (H0) verworfen wird und die Forschungshypothese (H1) angenommen wird. Das Signifikanzniveau wird auch Risiko I oder α - Fehlerwahrscheinlichkeit genannt. Offiziell festgelegt wurde ein 5%- Niveau (oder $\alpha = 0,05$) und ein 1%- Niveau mit (oder $\alpha = 0,01$), wobei das Signifikanzniveau um so niedriger angesetzt wird, desto gravierender die Konsequenzen sind. Nach Gewinnung der Daten sollte sich ein Signifikanztest anschließen, des weiteren können Testmethoden für Häufigkeiten (z.B. Vierfelder-Chi-Quadrat-Test oder Fisher-Yates-Test) oder Testmethoden für Meßwerte (z.B. Fisher-Pitmans-Randomisierungstest) vorab mit einem Statistiker besprochen werden.

Die Festlegung des Studienumfangs ist eine der grundlegenden Aufgaben der statistischen Planung. Ein optimaler Stichprobenumfang kann errechnet werden aus dem Signifikanzniveau (α), der Effektgröße (Δ), der Teststärke (ϵ) und dem Stichprobenumfang (N). Das Signifikanzniveau wird beispielsweise mit $\alpha = 0,05$ festgelegt und die Teststärke mit $\epsilon = 0,8$ (richtige H1 mit 80%). Wenn bei der Beurteilung der Effektgröße die klinische Erfahrung nicht ausreicht, kann eine Einteilung nach „Cohen“ in kleine, mittlere und große Effekte erfolgen¹⁴. Kleinere Effekte werden für die klinische Grundlagenforschung und große Effekte für die

Individualtherapie von Patienten angenommen. Präzise Zahlen sind aus einer Tabelle des Buches „Kurzgefaßte Statistik für die klinische Forschung“¹⁴ zu entnehmen.

Nachfolgend wird die statistische Herangehensweise nochmals zusammengefaßt.

Elemente der statistischen Hypothesenprüfung¹⁴:

- Formulierung der Nullhypothese
- Formulierung der Alternativhypothese (Forschungshypothese)
- Festlegung des Signifikanzniveaus (α)
- Testwahl (welcher Signifikanztest ist angemessen?)
- Testanwendung (nach der Datenerhebung wird der Signifikanztest durchgeführt)
- Entscheidung: Die ermittelte Überschreitungswahrscheinlichkeit (P) (siehe Glossar) wird mit dem Signifikanzniveau verglichen.
- Interpretation: Das Ergebnis wird auf das eingangs dargestellte Problem interpretiert.

Das CONSORT- Statement (Consolidated Standard of Reporting Trials) gibt eine Anleitung in der Form einer Checkliste heraus, die unterstützend für die Berichterstattung der randomisierten Studien alle wichtigen Punkte aufzählt^{12,1}. Idealerweise sollte im Diskussionsabschnitt des Berichtes über eine neue Studie, eine Bezugnahme auf einen aktuellen systematischen Review erfolgen²¹. Dies ist notwendig, um darzulegen, was diese Ergebnisse im Kontext der vorhandenen wissenschaftlichen Ergebnisse bedeutet.

Auswahl der Meßgrößen bei chirurgischen Studien.

Eine grundlegende Frage stellt sich bei der Auswahl der geeigneten Meßgrößen. Das Ziel ist es, standardisierte Messungen durchzuführen, die sich aus soziodemographischen, klinischen und persönlichen Aspekten zusammensetzen sollten.

Beispielsweise:

Patientenvariablen aufgeteilt in soziodemographische, klinische und persönliche Merkmale.⁶⁹

Soziodemographisch: Alter, Geschlecht, Familienstand, Bildung, Wohnort, Nationalität, ethnischer Ursprung, Beruf.

Klinische Variablen:	Diagnose, Stadium der Erkrankung, Lokalisation der Erkrankung, spezielle Erkrankungszeichen /-Symptome, Begleiterkrankungen, Komplikationen, Labor-/ radiologische Daten.
Persönliche Aspekte:	körperliche Untersuchung, emotionales Befinden, soziale Einstellung, Vorstellungen, Einstellung, Gesundheitsstatus, Lebensqualität.

Behandlungsvariablen aufgeteilt in⁶⁹:

Operation:	Art der Operation, Größe der Operation, Zeitpunkt der Operation, Fähigkeit der Operateure, Anwendung mechanischer Geräte.
Begleitende Behandlung:	Anaesthesieform, Versorgung nach Operation, medikamentöse Behandlung, Physiotherapie, Ernährungsumstellung, Chemotherapie, Radiotherapie.

Ergebnisvariablen aufgeteilt (nach White 1967)⁶⁹ Death, Disease, Discomfort, Disability, Dissatisfaction

Tod:	als einzige Endpunktvariable nutzlos, da nicht vom Versterben des Patienten ausgegangen werden sollte.
Krankheit:	Kombination aus körperlichen Anzeichen, subjektiven Symptomen und aus der Norm geratenen Testergebnissen.
Beschwerden:	Symptome wie Schmerz, Nausea, Dyspnoe, Depression, Anorexie, Angst, Ermüdung.
Behinderung:	Selbstversorgung, Beweglichkeit, Alltag, Arbeitsleben, Freizeit oder soziale Komponenten des Lebens.
Unzufriedenheit:	Notwendig, um die Versorgungsqualität festzustellen.

Die Auswahl der Endpunkte sollten folgende Kriterien berücksichtigen: Endpunkte sollten sich direkt auf zu untersuchende Fragestellung beziehen, sie sollten direkt durch die durchgeführte Maßnahme beeinflusst werden, sollten kontinuierlich bei jedem Patienten zu messen sein, sollten klinische, persönliche und diagnostische Variablen beinhalten, so wenige Variablen wie nötig beinhalten, wichtige Ergebnisse für spätere Behandlungen liefern, gut meßbar sein und reproduzierbar sein. Siehe auch „Guidelines for selecting endpoints“⁶⁹.

Praktisches Beispiel:

Darstellung eines Studienplanes einer Studie über die perkutane transforaminale Sequestektomie.

1. Zielsetzung der Studie:

Anhand dieser Studie soll, mittels eines randomisierten kontrollierten Verfahrens, der Nutzen und die Risiken der perkutanen transforaminalen Sequestektomie gegenüber der offenen Diskektomie herausgefunden werden.

Forschungshypothese/ Nullhypothese:

Die perkutane transforaminale Sequestektomie ist das vorteilhaftere Verfahren in Bezug auf die Narbenbildung, die Stabilität der Wirbelsäule, schnelle Mobilisation nach Operation und des kosmetischen Ergebnisses. Gleichzeitig ist sie der offenen Diskektomie ebenbürtig, in Hinsicht der effektiven Entlastung der Nervenwurzel.

Gegenstand der Untersuchung:

Operationsverfahren der perkutanen transforaminalen Sequestektomie.

Schlußfolgerungen und Konsequenzen:

Beurteilung der Effektivität der perkutanen transforaminalen Sequestektomie gegenüber der offenen Diskektomie, und Eingrenzung des Patientenkollektivs, durch Festlegung der möglichen Kontraindikationen.

2. Darstellung des Standes der Forschung:

Übersichtsarbeit: „Efficacy of lumbar discectomy and percutaneous treatments for lumbar disc herniation“. ⁶²

Wirksamkeit der lumbalen Diskektomie und perkutaner Behandlungsmethoden von lumbalen Diskushernien.

Dieser Artikel faßt die derzeit verfügbare Literatur zur Wirksamkeit der chirurgischen Behandlung und der invasiven perkutanen Therapien der Bandscheiben bedingten Kreuzschmerzen zusammen, im Zeitraum von 1980-1996. Die relevanten Arbeiten wurden aus den Datenbanken MEDLINE und Current Contents ausgewählt, später auch aus den Literaturangaben dieser Arbeit, sowie gemäß den Empfehlungen von Experten in diesem Gebiet und den Angaben der Canadian Cochrane Collaboration. Berücksichtigt wurden 9 randomisierte Studien, 6 Metaanalysen und andere Übersichtsarbeiten, eine „evidence-based“ Behandlungslinie, 38 Fallserien und 35 weitere Referenzen. Durch vorhandene Studien

kann angenommen werden, daß Langzeitergebnisse sich wenig unterscheiden in Bezug auf eine operative oder nicht-operative Behandlungen. Die Entlastung der Nervenwurzel bei Bandscheibenhernien repräsentiert das häufigste chirurgische Verfahren der Rückenchirurgie mit annähernd 200.000 Fällen jährlich in den US. Obwohl es Fortschritte in den chirurgischen Techniken und in den bildgebenden Verfahren gibt, haben sich weder die Indikationen noch die Erfolgsraten in den letzten zwei Dekaden geändert. Systematische Übersichtsarbeiten der Wirbelsäulenchirurgie zeigen wenige kontrollierte Studien, die eine zuverlässige Einschätzung des Nutzens erlauben.

Zusammenfassung:

Die Auswirkungen der offenen Diskektomie, es handelt sich vor allem um eine Verkürzung der Schmerzdauer, berechtigen diese Methode bei sorgfältig ausgewählten Patienten, wenn die konservativen Maßnahmen keine Besserung gebracht haben. Studien belegen bessere Ergebnisse in der offenen Chirurgie gegenüber der Chemonukleolyse. Ergebnisse aus Fall Studien: Patienten mit positiven Befunden auf bildgebenden Verfahren, die nicht mit der Anamnese und der körperlichen Untersuchung korrelieren haben schlechte chirurgische Ergebnisse.

Komplikationsrate: insgesamt niedrig <4%, Mortalitätsrate <0,15%, die häufigste Komplikation ist keine Symptomverbesserung nach Operation in 10-20% der Fälle.

Systematische Übersichtsarbeit. „Surgery for lumbar disc prolapse“, *Chirurgie des Lendenwirbelsäulenprolaps. Veröffentlichung durch die Cochrane Library, Ausgabe 3, 1999*
Autoren: Gibson JNA, Grant IC, Waddell G.

Untersucht wurden Veröffentlichungen und Studien bis März 1997, eine wesentliche Veränderung wurde November 1998 durchgeführt, die letzte Änderung des „Reviews“ am 24.02. 1999 (siehe Literaturnachweis.³⁰)

Die Ziele dieses Reviews sind es, die Effektivität der chirurgischen Eingriffe, in der Behandlung von Bandscheibenvorfälle einzuschätzen. Folgende Suchstrategie wurde angewendet: Cochrane Controlled Trials Register, Medline, Embase, Biosis, Dissertationabstracts, Index to UK Thesis und eine Referenzliste über bearbeitete Artikel ab März 1997.

Auswahlkriterien für verwendete Studien: Randomisierte Studien und „quasi“ randomisierte Studien (Randomisierung über z.B. Geburtsdaten, keine zufällige Zahlenzuweisung) über chirurgische Behandlungen des Bandscheibenvorfalls der Lendenwirbelsäule.

Es wurden 27 Studien gefunden, die den Kriterien entsprechen. In vielen Studien gab es methodische Schwachstellen. 16 der 27 Studien handeln von Chemonukleolyse. 10 Studien verglichen verschiedene chirurgische Techniken, wobei nur eine die Diskektomie mit einer konservativen Behandlung vergleicht. Die chirurgische Diskektomie zeigte wiederum bessere Ergebnisse als ein Placebo. Drei Studien zeigten keinen Unterschied zwischen den Ergebnissen von Mikrodiskektomie und Standarddiskektomie. Drei Studien konnten keine signifikanten Verbesserungen in der Narbenbildung oder dem Gesamtergebnis zeigen. In dem Fall, daß durch das Einlegen einer „inter-positon“ Membran die Wirbelsäulendura nach der Operation bedeckt ist. Drei Studien über die perkutane Diskektomie zeigten mäßige Beweise, daß sie schlechtere Ergebnisse als die Standarddiskektomie oder Chemonukleolyse erzielt. Es wurden keine randomisierten Studien über Laserdiskektomie gefunden.

Zusammenfassung:

Chemonukleolyse ist effektiver als ein Placebo, weniger invasiv und weniger effektiv als die chirurgische Diskektomie. Die Diskektomie verspricht schnellere Schmerzfreiheit bei den akuten Bandscheibenvorfall als eine konservative Behandlung, bei sorgfältig ausgewählten Patienten. Obwohl positive und negative Effekte bezogen auf die Lebenszeit bekannt sind, bleibt die Entstehungsgeschichte einer Bandscheibenerkrankung im Unklaren.

Ätiologie:

Kreuzschmerzen sind die häufigsten und teuersten Gründe der chronischen Beschwerden bei Erwachsenen unter 45 Jahren. Des weiteren sind sie einer der häufigsten Gründe der frühen Rentenbeanspruchung in industrialisierten Gesellschaften.

10% der Patienten mit Wirbelsäulenerkrankungen sind verantwortlich für mehr als 80% der gesamten Gesundheits- und Sozialausgaben und 1% der Patienten, die sich der Chirurgie unterziehen verursachen die höchsten Kosten. Trotz der Tatsache, daß chirurgische Eingriffe und Untersuchungen bei Wirbelsäulenerkrankungen für 30% der Gesundheitskosten verantwortlich sind, ist die wissenschaftlichen Beweislage für die meisten Verfahren unklar.

3. Definition der Beobachtungseinheit, sowie Einschluß- und Ausschlußkriterien:

Patientenzugang:

Aus der Poliklinik und der ersten Hilfe.

Einschlußkriterien:

Patienten männlich und weiblich, mit Sequester der Bandscheibe nach kranial und/ oder kaudal, sowie extraforaminal, intraforaminal oder subligamentär.

Anatomische Begebenheiten:

Foramen intervertebrale von mindestens 11-12 mm Durchmesser aufgrund der endoskopischen Herangehensweise. Rezessus lateralis <4mm.

Anamnese:

Vom Patienten geäußerten Werdegang hinweisend auf den Lokalbefund.

Klinischer neurologischer Befund, mit Paresen, Hypaesthesien, Myalgien, Dysästhesien, Reflexminderung, Nervendehnungsschmerz (Lasegue).

6 wöchige erfolglose konservative Therapie in Form von Klinikaufenthalt (Stufenbett, Analgesie, adäquate Krankengymnastik).

Ausschlußkriterien:

Patienten mit Cauda-Syndrom, frisch aufgetretene hochgradige Lähmung, drohender Wurzeltod, Spinalkanalstenosen. Des weiteren Patienten mit osteophytären Veränderungen, freien Sequestern, Sequester bei L5/S1, Foramen kleiner als 11mm, Rezessus lateralis von kleiner als 4mm.

Patienten mit Begleiterkrankungen z.B. schwere Herzkreislauf-Insuffizienz, Immunsystemerkrankungen, Schwangerschaft und lebensbedrohliche Erkrankungen etc..

Beobachtungseinheit:

Männliche und weibliche Patienten nach 6 wöchiger konservativer Behandlung. Motorische, sensorische oder sensible Störungen der unteren Extremität. Leitsymptom: akuter/chronischer Rückenschmerz mit segmentaler Ausbreitung (Lasegue/ Nervendehnungsschmerz positiv) z.B. imponierend als: Lähmung, Sensibilitätsstörung, Reflexstörung, Fehlhaltung, Bewegungseinschränkung.

Laufzeit der Patientenrekrutierung:

Mindestanzahl der für die Randomisierung als notwendig erachtete Anzahl von Patienten muß erreicht werden. Ausnahme: ethische Gründe die das Fortführen der Studie verbieten (z.B. Aussage des Zwischenergebnisses).

4. Studiendesign:

Studientyp:

Randomisierte kontrollierte Studie (prospektiv).

Vergleichsgruppen:

Gruppe 1 perkutane transforaminale Sequestektomie; Gruppe 2 offene Diskektomie.

Randomisierungsverfahren:

Patienten, die den Einschlusskriterien entsprechen, sollen über die möglichen operativen Verfahren aufgeklärt werden, die zuvor von der Ethikkommission oder einer gleichwertigen Gruppe befürwortet wurde (informed consent).

Wenn die Patienten einer Teilnahme an einer klinischen Studie zustimmen, sollen folgende Schritte unternommen werden:

- Aufklärung über den Randomisierungsprozeß. (Formblatt)
- Aufklärung über die möglichen Verfahren der Studie. (Formblatt)
- Aufklärung über die Nutzen und Risiken der jeweiligen Operation. (Formblatt)
- Unterschrift des Patienten auf dem Formblatt, Aushändigung einer Kopie für den Patienten.

Die korrekte Durchführung des Randomisierungsverfahrens, sollte unterstützt werden durch eine unabhängige Person (verantwortliche Fachkraft).

Verblindung des Patienten:

Aus Gründen des Datenschutzes sollte jeder teilnehmende Patient durch eine Zahl codiert werden, anschließend erfolgt die zufällige Zuteilung zu den Behandlungsgruppen. Die dem Patienten zugeteilte Zahl kann dann mittels eines Computers in Gruppe 1 oder Gruppe 2 eingeordnet werden. Der Patient soll über das Randomisierungsverfahren aufgeklärt werden, des weiteren soll dem Patienten die Gleichwertigkeit beider Verfahren dargestellt werden, sowie deren Nutzen und Risiken in einfacher Wortwahl⁷⁸. Die Formblätter für den Patienten und den Arzt sollen diese Prozedur objektivieren und vereinfachen.

Beurteilung durch einen unabhängigen Untersucher:

Die Ergebnisse der Operationen sollten durch einen unabhängigen Untersucher beurteilt werden, z.B. durch Verdeckung der Operationsnarbe, nach festgelegten Zeiträumen.

Dokumentation des Randomisierungsergebnis:

Um jegliche Beeinflussung des Arztes oder des Patienten zu vermeiden, sollte das Ergebnis der Zuteilung von einer unabhängigen Person beispielsweise in versiegelte Briefum-

schläge, eingebracht werden. Diese werden nach Abschluß der Diagnostik und der klinisch- neurologischen Befunde dem operierenden Arzt ausgehändigt.

Dokumentation der Befunde:

Die Erhebung der Befunde sollen auf Formblättern dokumentiert werden, und/oder vollständig im Computer abgespeichert werden (mit Vorkehrungen für den Datenschutz). Die Rekrutierung und Aufklärung über die Randomisierung und die Operationsverfahren soll mittels unterschriebener, und gegengezeichneter Formblätter abgesichert werden. Operationsvorgang und Nachuntersuchungen sollen ebenso dokumentiert werden, des weiteren Dokumentation der subjektiven Befunde. Die Einhaltung der vollständigen Dokumentation kann computergestützt überwacht werden.

Beschreibung der durchzuführenden Maßnahmen:

Anamnese des Patienten und deren Dokumentation (z.B. Schmerz -dauer, -intensität, -lokalisierung, -verstärkung, tumoröse oder entzündliche Erkrankungen sollten ausgeschlossen werden).

Neurologischer Status der unteren Extremität. Lokalbefund, allgemeiner Zustand, segmentale Untersuchung, sowie orthopädische Beurteilung des Becken und Hüftgelenks.

Bildgebende Verfahren: Röntgen in zwei Ebenen und CT. Beurteilung der anatomischen Strukturen. Vorbereitende Maßnahmen für die Operation.

Vorgehensweise der Operationsverfahren:

Transforaminale endoskopische Sequestektomie (perkutane Diskektomie)⁵⁰.

Der Patient wird seitlich gelagert und der Beckenkamm, sowie die „Mittellinie“ werden markiert. Es folgt die Hautdesinfektion mit anschließender Justierung des optimalen Eintrittsortes für die Endoskopie ca. 12-14 cm von der Mittellinie entfernt, anhängig von Größe und Gewicht des Patienten. Die nachfolgende Lokalanaesthesie sollte den Zwischenwirbelkörper einschließen, jedoch die direkte Umgebung des Intervertebralforamens vermeiden, weil dabei der Durasack punktiert werden könnte, wodurch dann der komprimierte Nerv analgesiert werden würde. Ein Führungsdraht wird dann in einem Winkel von annähernd 20° kranial zur horizontalen Ebene eingeführt unter Kontrolle der Fluoroskopie. Die Spitze des Drahtes sollte die posterolaterale Seite des ligamentum postero longitudinale berühren. Mittels weiterer Fluoroskopie in zwei Ebenen, wird der Draht um weitere 5-10 Millimeter vorgeschoben, um ein Verschieben desselben zu verhindern. Nach der präzisen Platzierung des Führungsdrahtes wird unter drehenden Bewegungen ein Dilatator und ein Arbeitskanal vorgeschoben. Der Führungsdraht sowie der Dilatator werden anschließend

entfernt, so daß das Endoskop durch den Arbeitskanal eingeführt werden kann. Solange das Sichtfeld eingeschränkt ist, wird eine spezielle Sonde eingeführt mit der man den Ort durch Palpation untersuchen kann. Subligamentöse Sequester werden unter Sicht des Endoskops mittels eines speziellen Dissektors entfernt, nachdem das ligamentum longitudinale posterior mit einem speziellen Messer eingeschnitten wurde. Wenn der Sequester nicht mit den endoskopischen Zangen gegriffen werden kann, wird eine größere Zange eingeführt (30° Winkel), wobei das Endoskop zurückgezogen wird. Mit dieser Technik können auch Sequester kranial oder kaudal der Bandscheibenebene entfernt werden. Die Nervenwurzeldekompression wird kontrolliert durch Sondierung der Stelle. Wenn dies nicht möglich ist, gilt als verlässlicher Test das gerade Beinheben des Patienten bei Bewußtsein. Abschließend werden alle Instrumente entfernt und der Einschnitt mit zwei Nähten verschlossen.

Das Operationsverfahren wird durch „electro-physiological monitoring“ überwacht, dabei wird die komprimierte Nervenwurzel durch eine direkte elektrische Stimulation identifiziert. Charakteristische Muskelgruppen werden dann durch eine kontinuierliche Spannung stimuliert (beispielsweise Muskulus rectus femoris für L3). Die Aktivitäten des Muskels werden in einem Frequenzbereich von 100 Hz bis 2 kHz aufgezeichnet und für den Chirurgen in ein akustisches Signal umgesetzt. Der Durchmesser einer Elektrode für die Stimulation beträgt 0.8 mm.

Offene Diskektomie:

Der Patient wird in eine genupectorale Lagerung gebracht und mit einer Intubationsnarkose versorgt. Über einen ca. 3 cm langen medianen Hautschnitt erfolgt die Durchtrennung des subcutanen Fettgewebes und die Darstellung der Fascia thoracolumbalis. Darauf erfolgt die Längsinzision der Fascia und stumpfes abschieben der paravertebralen Muskulatur. Wenn nötig muß ein Muskelansatz scharf durchtrennt werden. Nach der Darstellung des Ligamentum flavum wird dieses mit verschiedenen großen Stanzen entfernt. Bei weit kranial oder kaudal liegenden Vorfällen muß das „Interlaminäre Fenster“ häufig erweitert werden. Dies gilt im besonderen für sehr weit lateral oder sogar extraforaminal gelegene Vorfälle. Nach der Darstellung der Nervenwurzel, Mobilisation der Wurzel und des Duralschlauches nach medial. Inspektion der darunterliegenden Strukturen. Freie Sequester werden sofort, subligamentäre nach der Inzision des hinteren Längsbandes entfernt. Kontrolle des Nucleus pulposus durch eine Probeentnahme. Erscheint dieser sehr stark degeneriert so wird der Zwischenwirbelraum so gut wie möglich ausgeräumt. Anschließend erfolgt eine Spülung mit Braunol und schichtweiser Wundverschluß.

Nachuntersuchungen:

Zwei Stück, mit Erhebung eines neurologischen Befundes und Erhebung des „Jetzt“- Zustandes des Patienten (Lebensqualität).

Kriterien für den vorzeitigen Abbruch von Behandlungs- und Diagnosemaßnahmen, sowie der Maskierung:

Zunehmende Verschlechterung des Patienten. (Notfall-Operation), andere Begebenheiten, die eine Operation ausschließen.

Auswertung der Ergebnisse:

Die Auswertung der Ergebnisse sollte, um eine Objektivität zu gewährleisten, von mehreren unabhängigen Personen mit standardisierten Verfahren erfolgen. Nach erfolgter Operation sollen die Nachuntersuchungen vom Operateur und von einem unabhängigen Beobachter erfolgen, der nicht in Kenntnis von dem verwendeten Operationsverfahren gesetzt wird. Damit kann der neurologische Status festgehalten werden. Die Lebensqualität kann mittels eines Evaluationsbogens, von z.B. einem Doktoranden, festgehalten werden. Des weiteren sollten die gewonnenen Daten mit geeigneten statistischen Verfahren analysiert werden, und von einem Statistiker gegengeprüft werden.

5. Definition aller Meßgrößen und Merkmale:*Beobachtungszeitraum und Meßzeitpunkte für alle Meßgrößen.*

Erhebung des neurologischen Status nach 6 Wochen konservativer Therapie. Dokumentation über die Art der konservativen Therapie.

Bei positiven Befund und „passender“ Anamnese, anschließend Diagnostik (Röntgen, CT), Messung der anatomischen Begebenheiten. Operationsprotokoll und Zustand nach der Operation (neurologischer Befund). Nachuntersuchung nach einer Woche (neurologischer Befund) mit Evaluation der Lebensqualität. Nachuntersuchung nach drei Monaten mit Evaluation der Lebensqualität.

Meßgrößen:

Neurologischer Befund, mit Schmerzmessung: z.B. McGill Questionnaire (MPQ, Dauer 15-20 min). Röntgen in zwei Ebenen, CT: Größe des Sequesters in cm, Lage, Höhe, Ebene. Messung des Foramens (Durchmesser in mm) und des Rezessus lateralis. Subjektiv: Lebensqualität z.B. Quality of life Index (QL, Dauer <5 min), Schmerzen, Ausübung von Tätigkeiten z.B. Katz Index (ADL). Genesung: Zeit des Krankenhausaufenthaltes, Zeit bis zur Beschwerdefreiheit, Anzahl der mißlungener Operationen

Belegung der angenommenen Meßgrößen durch Literaturangaben:

MPQ, QL, ADL siehe Troidel⁶⁹. Anhand der Literatur ist ersichtlich, daß bildgebende Verfahren alleine keine 100% Sicherheit über das Vorliegen einer Erkrankung bieten, daher ist die Klinik wichtig und vergleichende bildgebende Verfahren z.B: Röntgen und CT²⁴.

6. Beschreibung und Diskussion der potentiellen Störeinflüsse:

Störeinflüsse wie Alter und Geschlecht sollten durch das Randomisierungsverfahren weitgehend ausgeschlossen sein.

7. Beschreibung des biometrischen Auswertungsvorgehens:

Festlegung der Irrtumswahrscheinlichkeit (Signifikanzniveau) auf $\alpha=0.05$, da keine lebensbedrohende Konsequenzen nach Operation zu erwarten sind.

Vorgesehen sind Zwischenauswertungen, die eine vorab Entscheidung zur weiteren Durchführung der Studie ermöglichen.

8. Planung des Studienumfanges und der Angabe der Bedingungen für die Beendigung der Studie, sowie vorgesehene Möglichkeiten zu Änderungen/Anpassungen des Studiendesigns im Studienverlauf.

Studienumfang:

(Siehe Glossar, Optimale Stichprobenumfänge¹⁴). Bei einem Signifikanzniveau $\alpha=0,05$ und der Teststärke $\epsilon=0,8$ bei einer mittleren Effektgröße (Δ) 50 Patienten und bei einer großen Effektgröße 20 Patienten pro Behandlungsarm.

Beendigung der Studie:

Bei Vollständigkeit der angegebenen Patientenzahlen oder vorzeitiger Abbruch der Studie, bei ethisch nicht zu vertretenden Ergebnissen.

9. Studienorganisation und Verantwortlichkeiten:

Ernennung eines Leiters der Studie, zur Koordination der Schnittstellen. Beginn der Studie bei festgelegten Ressourcen und entsprechenden klaren, detailliertem Protokoll.

Eine Studie die durchgeführt wird, sollte sich an das zuvor festgelegte Protokoll halten⁷⁸.

Aufnahme (und Aufklärung) des Patienten in die Studie durch den behandelnden Arzt.

Erhebung des neurologischen Befundes durch Doktoranden/Arzt. Die Beurteilung der bildgebenden Verfahren sollte durch einen Neuroradiologen und dem Arzt (unabhängig voneinander) erfolgen. Die Betreuung des Patienten bei der Erhebung des subjektiven Befundes kann durch das Hilfspersonal (oder Doktorand) durchgeführt werden. Die Nachunter-

suchung soll durch einen unabhängigen Beobachter und dem Operateur durchgeführt werden.

Jegliche Studieninformation sollte so aufbewahrt werden, daß jeder Zeit eine Berichterstattung, Interpretation und Verifikation der Ergebnisse möglich ist⁷⁸. Daher ist eine Dokumentation durch PC vorteilhaft. Eine stetige Kontrolle auf Vollständigkeit durch einen Doktoranden ist hierbei sinnvoll. Die Auswertung der Daten sollte mit der Unterstützung eines Statistikers vollzogen werden. Die Betreuung der Zwischenauswertung ist nur von einem Statistiker vorzunehmen (unabhängige Person), wobei eine Rückmeldung über die Ergebnisse erfolgt, wenn ethisch die Studie nicht weiter zu vertreten ist (z.B. nur negative Ergebnisse).

10. Ethik und Datenschutz:

Die Kodierung der Patienten kann durch Ziffern erfolgen. Bei der Verwendung eines PC, sollte auch hier auf eine Datensicherung geachtet werden, d.h. kein Zugang zu den Daten ohne Paßwort.

Alle ethischen Aspekte sollten mit der Deklaration von Helsinki übereinstimmen und von der Ethikkommission beurteilt werden. Ein unabhängiges Ethikkomitee kann aus mindestens 5 Personen zusammengestellt werden, die Qualifikationen und Erfahrung haben, wissenschaftliche, medizinische und ethische Aspekte der geplanten Studie zu überblicken. Des weiteren sollte mindestens eine Person, deren Interessengebiet nicht in einem wissenschaftlichen Gebiet liegt und mindestens eine Person, die unabhängig von der Studiendurchführung agiert beteiligt sein⁷⁸.

11. Beschreibung des geplanten Qualitätsmanagements:

Standardisierung der verwendeten Verfahren. Überwachung (Monitoring)⁵¹ des Studienverlaufs zur Absicherung der korrekten Durchführung, Dokumentation und Berichterstattung entsprechend dem Studienprotokoll. Verwendung standardisierter Meßgrößen.

Überwachung des Operationsverlaufs durch das „electro-physical monitoring“.

12. Maßnahmen zur Gewährleistung der Patientensicherheit:

Vor Beginn der Studie sollten voraussehbare Risiken und Unannehmlichkeiten des Patienten gegenüber den Nutzen abgewogen werden. Rechte, die Sicherheit und Gesundheit der Patienten sollten über den Interessen der Wissenschaft und der Gesellschaft stehen⁷⁸, folglich muß dem Patienten jeder Zeit möglich sein, die Teilnahme an einer Studie nach eigenem Willen zu beenden.

13. Diskussion der Erfolgsaussichten:

Erfahrungen aus vorhergehenden Studien (nicht randomisiert) haben gezeigt, daß die beiden Operationsverfahren, bei den dafür geeigneten Patienten, die selben Ergebnisse bringen. Nach der perkutanen Operation können die Patienten jedoch rascher mobilisiert, entlassen und wieder in den Arbeitsprozeß integriert werden, daher trägt dieses schonende Verfahren zu einer effektiveren und ökonomischen Behandlung des Patienten bei. Dies soll durch die randomisierte kontrollierte Studie belegt werden.

14. Einhaltung publizierter Empfehlungen:

Das Studienprotokoll basiert auf den „Empfehlungen für die Erstellung von Studienprotokollen für klinische Studien“ und orientiert sich am „CONSORT-Statement“^{12,1}, sowie dem ICH Harm Tripartite Guideline⁷⁸.

15. Publikation der Ergebnisse:

Verpflichtung zur Publikation, auch wenn die Forschungshypothese nicht bestätigt werden konnte. Dadurch wird angestrebt, Publikationsbias zu minimieren.

16. Anlagen:

Formulare für den Patienten, sollten eindeutig und verständlich formuliert werden. Eine Kopie der unterschriebenen Zustimmung verbleibt beim Patienten.

Folgende Aspekte sollten erklärt sein⁷⁸:

Es handelt sich um eine Forschungsstudie, welchen Zweck die Studie verfolgt, wie soll das Randomisierungsverfahren angewendet werden, welches Behandlungsverfahren (1 oder 2) untersucht werden soll, Verantwortlichkeiten, experimentelle Anteile der Studie, Risiken, Nutzen, alternative Behandlungsmöglichkeiten, Vorgehen bei Schäden durch die Studie, Zusicherung zur freiwilligen Beendigung der Studie (wenn erwünscht), Datensicherung, vertrauensvolle Auswertung der Daten, Rechte des Patienten, Kontaktperson bei Fragen, Umstände, welche die Teilnahme an der Studie beenden können, Anzahl der teilnehmenden Patienten.