

Sehr geehrte Dame, Sehr geehrter Herr,
wir möchten Sie im folgenden über die von uns geplante Studie
**Wirkung der intranasalen Gabe von Orexin A auf den Nachtschlaf, die Kognition und
das Interleukinsystem bei an Narkolepsie Erkrankten
(NARCOREX)**

informieren.


Auf den folgenden Seiten finden Sie eine vorläufige Probandeninformation. Diese dient dazu, Sie etwas detaillierter über den wissenschaftlichen Hintergrund, den Sinn, die möglichen Risiken und den Ablauf der von uns geplanten Studie zu informieren. Die endgültige Probandeninformation kann in kleineren Details abweichen und wird mit Ihnen vor Teilnahme an der Studie durchgesprochen.

Die Studie ist durch die lokale Ethikkommission genehmigt. Den Beginn der eigentlichen Versuche planen wir für Ende Mai. Eine Terminabsprache wird telefonisch erfolgen.

Bei einem Interesse an einer Studienteilnahme bitten wir Sie, den beigefügten Fragebogen auszufüllen und ihn an uns zurückzusenden.

Bei weiteren Fragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung. Da ich derzeit nur begrenzt telefonisch (0431-9900-4168) erreichbar bin, bietet es sich an, per email (p.baier@zip-kiel.de) einen Telefontermin zu vereinbaren.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. Paul Christian Baier
Studienarzt

Vorläufige Patienteninformation

Dieses Informationsblatt dient nur zur Vorabinformation von Interessierten über den Sinn und Ablauf der geplanten Studie. Das endgültige Informationsblatt kann in einzelnen Details abweichen! Vor einer eventuellen Studienteilnahme wird eine verbindliche Probandeninformation und Einwilligungserklärung durchgesprochen und ausgehändigt!

Zentrum für Integrative Psychiatrie - ZIP gGmbH - Niemannsweg 147 · D-24105 Kiel

Psychiatrie
gGmbH

Prävention · Therapie
Rehabilitation

Psychiatrie u. Psychotherapie
Prof. Dr. Josef Aldenhoff

Informationsblatt

Zur Untersuchung:

Wirkung intranasaler Gabe von Orexin A auf Immunsystem, Nachtschlaf und Gedächtnis

Sehr geehrte Studienteilnehmerin, sehr geehrter Studienteilnehmer,

In Zusammenarbeit mit dem Institut für Neuroendokrinologie des UKSH, Campus Lübeck (Prof. Dr. J. Born), planen wir die Durchführung einer Grundlagenstudie zur Wirkung von nasal appliziertem Orexin A auf das Immunsystem, den Schlaf und die Gedächtnisbildung. Wir möchten Sie im folgenden über deren wissenschaftlichen Hintergrund und geplanten Ablauf informieren.

Wissenschaftlicher Hintergrund

Orexin A ist ein Botenstoff aus dem zentralen Nervensystem, der erstmalig vor etwa 10 Jahren isoliert wurde. Seine genaue Funktion ist noch unbekannt, es ergaben sich aber – aus Tierexperimenten und Beobachtungen an Menschen – Hinweise darauf, dass Orexin in die Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus, in die Gewichtsregulation aber auch in Lernprozesse, die ihrerseits eng mit dem Schlaf zusammenhängen, involviert sein könnte. Eine Erniedrigung des Orexins im Nervenwasser führt bei einigen zu einer Störung der Schlaf-Wachregulation.

Interleukin (IL)-6 gehört zu einer Gruppe von Botenstoffen, den Zytokinen, die eine wichtige Funktion in der Steuerung von Immunprozessen haben. Darüber hinaus wird es aber auch von Nervenzellen und anderen nicht-immunologischen Zellen gebildet und hat ebenfalls den Schlaf und, möglicherweise über diesen, die Gedächtnisbildung regulierende Funktionen.

Ein möglicher Zusammenhang zwischen Orexin A und IL-6 wurde zunächst durch die Arbeit unserer Arbeitsgruppe gezeigt. Bei Narkolepsie, bei der die Orexin-Spiegel im Nervenwasser reduziert sind, ist nämlich das IL-6-System, bei einem im übrigen ungestörten Immunsystem hochreguliert. Diese mögliche gegenläufige Interaktion zwischen dem Orexin- und IL-6-System wurde bislang jedoch noch nicht systematisch untersucht. Das hängt u.a. damit zusammen, dass Orexin A bei oraler oder parenteraler (z.B. als Spritze) Aufnahme aufgrund der sog. Blut-Hirn-Schranke, nur in geringem Ausmass in das zentrale Nervensystem gelangen kann. Durch die mit uns kooperierende Arbeitsgruppe von Prof. Dr. J. Born, Lübeck,

Vorläufige Patienteninformation

Dieses Informationsblatt dient nur zur Vorabinformation von Interessierten über den Sinn und Ablauf der geplanten Studie. Das endgültige Informationsblatt kann in einzelnen Details abweichen! Vor einer eventuellen Studienteilnahme wird eine verbindliche Probandeninformation und Einwilligungserklärung durchgesprochen und ausgehändigt!

LP

wurde gezeigt, dass über die Nasenschleimhaut Botenstoffe die Blut-Hirn-Schranke umgehen können.

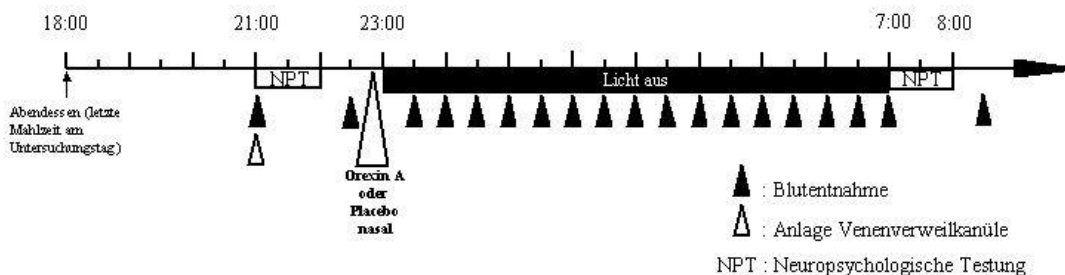
Ziel der von uns geplanten Studie ist es deshalb, in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. J. Born, Lübeck, die bisher und derzeit durchgeführten Untersuchungen zu ergänzen und bei Probanden mit Narkolepsie die Interaktion des Orexin A- und IL-6-Systemes zu charakterisieren. Im Zuge dieser Untersuchung soll außerdem die Frage bearbeitet werden, ob sich die nasale Applikation des Orexins auf Nachtschlaf und darüber auch auf die Lernfähigkeit auswirkt.

Studiendesign und Ablauf

Im Rahmen der Untersuchung verbringen Sie im Abstand von etwa zwei Wochen jeweils zwei (insgesamt also vier) Nächte im Schlaflabor. Hierbei ist jeweils die erste Nacht eine Eingewöhnungsnacht, um Sie an den Schlaf unter Ableitbedingungen zu gewöhnen. Bei den Nächten 2 und 4 findet die eigentliche Untersuchung statt. Zufällig verteilt („randomisiert“) erfolgt entweder vor der zweiten Nacht die Gabe von Orexin A und vor der vierten Nacht die Gabe von Placebo, oder umgekehrt. Um „Erwartungsfehler“ auszuschließen, geschieht dies „doppelblind“, d.h. weder Sie, noch die Sie betreuenden Personen (Studienarzt bzw. Doktoranden) wissen, wann Orexin und wann Placebo verabreicht wird.

Die Untersuchungen laufen an den Studientagen, wie im folgenden Flow-Chart dargestellt ab (wobei der Zeitpunkt des Zubettgehens und der Präparatgabe an Ihre Schlafgewohnheit angepasst werden kann, wenn Sie es gewohnt sind, deutlich vor 23:00 zu schlafen).

Beispiel für eine Studiennacht. (Studienteilnehmer geht typischerweise um 23:00 zu Bett)



Am Abend vor der Schlafableitung wird Ihnen um 18:00 ein standardisiertes Abendessen gereicht, das auch die letzte Mahlzeit am Untersuchungstag sein soll. Zwei Stunden vor der individuellen normalen Schlafensgezeit (im oben gezeigten Beispiel 23:00) erfolgt die Anlage der Ableitelektroden und eines Venenverweilkatheters („Infusionsnadel“) in eine Armvene, über den im folgenden die Blutentnahmen erfolgen.

Im Anschluß daran findet eine Neuropsychologische Testung (NPT) statt, in der Ihre Befindlichkeit dokumentiert wird und die Lernphase der Gedächtnistests durchgeführt wird. Diese Testung dauert ca. 1 Stunde. Nach Abschluß der Testung wird entweder Orexin A oder Placebo in der Form eines Nasensprays verabreicht. Anschließend gehen Sie zu Bett und schlafen, wobei mittels der angebrachten Elektroden die Hirnströme (EEG), die Muskelaktivität verschiedener Muskel (EMG), die Augenbewegungen (EOG) sowie der Herzschlag (EKG) registriert werden. Weiterhin wird Ihre Atemaktivität erfasst. Diese Messungen ermöglichen eine Beurteilung der Quantität der durchlaufenen Schlafstadien und der Schlafqualität.

Vorläufige Patienteninformation

Dieses Informationsblatt dient nur zur Vorabinformation von Interessierten über den Sinn und Ablauf der geplanten Studie. Das endgültige Informationsblatt kann in einzelnen Details abweichen! Vor einer eventuellen Studienteilnahme wird eine verbindliche Probandeninformation und Einwilligungserklärung durchgesprochen und ausgehändigt!



Während der Nacht werden in 30minütigen Abständen kleinere Mengen Blut (jeweils ca. 5 ml, also 80 bis maximal 100 ml pro Nacht) abgenommen. Dies geschieht über den Venenverweilkatheter („Infusionsnadel“) und einen kleinen Plastikschlauch, ohne dass Sie dafür aufgeweckt werden müssen. Die häufigen Blutentnahmen dienen dazu, Veränderungen in den o.g. Botensystemen (Orexin und Interleukin-6) im Laufe der Nacht zu messen. Am Morgen nach der Schlafableitung erfolgt eine weitere Blutentnahme (ca. 30 ml), um in Ihren Blutzellen das IL-6-System noch genauer zu untersuchen. Danach erfolgt eine erneute neuropsychologische Testung, in der Ihre Befindlichkeit dokumentiert wird und das am Vortag Gelernte abgerufen wird. Abgeschlossen wird jede Studiennacht mit einem Frühstück!

Insgesamt werden Ihnen also pro Studiennacht ca. 130 ml Blut abgenommen und innerhalb von 2 Wochen somit ca. 260 ml, was der Menge nach „einem Viertel Wein“ entspricht und etwa die Hälfte der Menge darstellt, die beim Blutspenden auf ein Mal abgenommen wird.

Wir bitten Sie außerdem zur Beurteilung subjektiver Effekte des Orexins an den Tagen vor der Applikation und am darauffolgenden Tag ein Tagebuch zu führen, wo eine Selbsteinschätzung der Tagesmüdigkeit und allgemeinen Befindlichkeit stattfindet.

Um alles so sicher wie nur möglich zu machen, bitten wir Sie uns unbedingt anzugeben, ob bei Ihnen weitere Erkrankungen bekannt sind, ob Sie in ärztlicher Behandlung sind und ob bzw. welche Medikamente Sie aktuell einnehmen.

Mögliche Risiken

Es wurden bisher, wie auch schon oben aufgeführt, durch die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Born Vorversuche mit der nasalen Applikation von Orexin A bei insgesamt 26 gesunden Probanden durchgeführt. Dies führte, abgesehen von einer kurzfristigen Erhöhung der subjektiven Müdigkeit, in keinem Fall zu Nebenwirkungen. Da von Narkolepsie betroffene Menschen Störung im Orexin-System im Sinne eines Orexinmangels haben, gehen wir davon aus, dass extern zugeführtes Orexin auch bei Ihnen keine Nebenwirkungen bedingt.

Für die Studie erfolgen Blutentnahmen über einen Venenverweilkatheter aus einer Armvene. Dies kann mitunter schmerzhaft sein, zu einem blauen Fleck und extrem selten auch zu lokalen Infektionen führen. Zum Freihalten der Kanüle wird über eine Infusionspumpe kontinuierlich Flüssigkeit mit eventuell einer niedrigen Menge Gerinnungshemmer infundiert. Dies kann in seltenen Fällen zu allergischen Reaktionen führen. Deshalb ist es ganz wichtig, dass Sie uns sagen, wenn bei Ihnen der Verdacht auf eine Unverträglichkeit von Heparin besteht oder womöglich bei früheren Heparinabgaben bereits Beschwerden aufgetreten sind.

Nutzen der Untersuchung

Sie leisten mit Ihrer Studienteilnahme einen Beitrag zur Erforschung des Zusammenspiels von den physiologischen Systemen Orexin und IL-6 für die Funktionen des Schlafes, des Lernen/Gedächtnisses und der Appetitregulation. Dies wird dazu dienen, die genannten lebenswichtigen Funktionen in ihrer Regulation besser zu verstehen und somit auch Störungen dieser Funktionen besser begreifen zu können. Dies alles ist Grundlage, um in der Folge dann auch gezielt solche Störungen erkennen und eine Behandlung beforschen zu können. Ihre Studienteilnahme ermöglicht also erst weitere Forschung, die dann auch

Vorläufige Patienteninformation

Dieses Informationsblatt dient nur zur Vorabinformation von Interessierten über den Sinn und Ablauf der geplanten Studie. Das endgültige Informationsblatt kann in einzelnen Details abweichen! Vor einer eventuellen Studienteilnahme wird eine verbindliche Probandeninformation und Einwilligungserklärung durchgesprochen und ausgehändigt!

LP

unmittelbar klinisch für Sie einmal von Nutzen werden könnte. Das bedeutet, dass selbst wenn die nasale Gabe von Orexin A bei Ihnen jetzt zu einer subjektiven und/oder objektivierbaren Besserung der Befindlichkeit führen sollte, wir Ihnen nicht im Anschluss an die Studie eine weitere Gabe von Orexin A anbieten können.

Versicherung

Für alle Studienteilnehmer wurde eine Versicherung abgeschlossen, die unabhängig vom Verschulden, in einem Schadensfall wirksam wird. Die Versicherungsbedingungen werden Ihnen ausgehändigt. Auf §§6 (Versicherungsleistung) und 14 Abs. 2 (Obliegenheiten des Versicherten) der Versicherungsbedingungen wird besonders hingewiesen.

Während der Dauer der Untersuchung sollte eine andere medizinische Behandlung, mit Ausnahme von Notfallsituationen, nur im Einvernehmen mit dem Studienarzt/-ärztin erfolgen. Der Studienarzt/-ärztin ist von einer Notfallbehandlung unverzüglich zu unterrichten.

Bei Verdacht auf einen studienbedingten Gesundheitsschaden sind Sie verpflichtet, dies der Versicherung und dem Studienarzt/-ärztin unverzüglich anzuzeigen. Es besteht andernfalls die Gefahr, dass der Versicherungsschutz verloren geht. Sie müssen den Versicherer entweder selbst benachrichtigen oder können sich zur Vereinfachung an den Studienarzt wenden, der dann in Ihrem Auftrag die Versicherung informiert. Der Studienarzt/-ärztin wird Ihnen eine Kopie dieser Anzeige aushändigen.

Wir weisen Sie darauf hin, dass Wegeunfälle im Rahmen der Studienteilnahme nicht versichert sind.

Was auf einen Studienteilnehmer zukommt:

- 2 x 2 Nächte im Schlaflabor (im Abstand von ca. 2 Wochen)
 - Eingewöhnungsnacht
 - Gabe von Orexin (Gruppe 1) bzw. Placebo (Gruppe 2)
 - Eingewöhnungsnacht
 - Gabe von Placebo (Gruppe 1) bzw. Orexin (Gruppe 2)
- An den Versuchsnächten
 - Ableitung einer Polysomnographie
 - Neuropsychologische Testung abends/morgens
 - Anlage eines Venenverweilkatheters und wiederholte Abnahmen kleinerer Blutproben

Führen eines „Tagebuches“ mit Selbsteinschätzung von Tagesmüdigkeit am Tag vor und Tag nach den Versuchsnächten

Aufgrund der hohen klinischen Auslastung unseres Schlaflabors sollen die Versuche im Regelfall an den Nächten Freitag-Samstag, Samstag-Sonntag durchgeführt werden. Hiervon kann im Einzelfall abgewichen werden.

Reisekosten werden erstattet, Verpflegung (Frühstück, Mittagessen und Abendessen) und natürlich Unterkunft erfolgt über das Schlaflabor.