

Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation

Beratungsverfahren über eine
Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V:

Neuromuskuläre Feedbacktherapie bei Querschnittlähmung

Vom 17. August 2023

Inhaltsverzeichnis

- 1. Ankündigung des Bewertungsverfahrens**
 - a) Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger**
 - b) Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen**
 - c) Übersicht der eingegangenen Einschätzungen**
- 2. Unterlagen, die in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurden**
 - a) Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V: Neuromuskuläre Feedbacktherapie bei Querschnittlähmung**
 - b) Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V: Neuromuskuläre Feedbacktherapie bei Querschnittlähmung**
- 3. Schriftliche Stellungnahmen**
 - a) Fristgerecht eingegangene Stellungnahmen von stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen**
 - b) Unaufgefordert abgegebene Positionierung nach der Anhörung**
- 4. Wortprotokoll zur Anhörung**

1. Ankündigung des Bewertungsverfahrens

- a) **Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger**
- b) **Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen**
- c) **Übersicht der eingegangenen Einschätzungen**

2. Unterlagen, die in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurden

- a) **Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V: Neuromuskuläre Feedbacktherapie bei Querschnittlähmung**
- b) **Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V: Neuromuskuläre Feedbacktherapie bei Querschnittlähmung**

3. Schriftliche Stellungnahmen

- a) **Fristgerecht eingegangene Stellungnahmen von stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen**
- b) **Unaufgefordert abgegebene Positionierung nach der Anhörung**

4. Wortprotokoll zur Anhörung



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung

des Gemeinsamen Bundesausschusses

1. über die Aufnahme von Beratungen über eine Richtlinie zur Erprobung der neuromuskulären Feedbacktherapie bei Querschnittlähmung sowie

2. zur Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über die neuromuskuläre Feedbacktherapie bei Querschnittlähmung – Aufforderung zur Meldung –

Vom 23. Juni 2022

1. Aufnahme von Beratungen zur Erprobungs-Richtlinie

Im Rahmen der Bescheidung eines Antrags auf Erprobung gemäß § 137e Absatz 7 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) ist der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) zu der Auffassung gelangt, dass der Nutzen der – neuromuskulären Feedbacktherapie zur Behandlung von querschnittgelähmten Patientinnen und Patienten

zwar noch nicht als hinreichend belegt anzusehen ist, die Methode aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. In seiner Sitzung am 16. Dezember 2021 hat der G-BA beschlossen, die Beratungen über eine Richtlinie zur Erprobung dieser Methode gemäß § 137e SGB V aufzunehmen. In dieser Richtlinie wird die Studie konkretisiert, die die Bewertung des Nutzens dieser Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlauben soll.

Mit dieser Veröffentlichung soll insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Verbänden von Leistungserbringern und Medizinprodukteherstellern und den jeweils betroffenen Herstellern von Medizinprodukten Gelegenheit gegeben werden, durch Beantwortung eines Fragebogens eine Ersteinschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand abzugeben.

Die Einschätzungen zu dem oben genannten Beratungsthema sind in deutscher Sprache anhand des Fragebogens innerhalb einer Frist von einem Monat nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger (bis zum 29. Juli 2022) möglichst in elektronischer Form an folgende E-Mail-Adresse zu senden:

erprobung137e@g-ba.de

Den Fragebogen sowie weitere Erläuterungen finden Sie auf der Internetseite des G-BA unter:

<https://www.g-ba.de/beschluesse/5459/>

Stellungnahmeberechtigte gemäß § 91 Absatz 5 SGB V (Bundesärztekammer) und § 92 Absatz 7d SGB V (einschlägige wissenschaftliche Fachgesellschaften, Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller, betroffene Medizinproduktehersteller), die eine Ersteinschätzung abgegeben haben, erhalten zudem die Gelegenheit zur Abgabe einer mündlichen Einschätzung im Rahmen einer Anhörung zum Einschätzungsverfahren. Die Terminierung der Anhörung und die Einladung übermitteln wir Ihnen in einem gesonderten Schreiben.

2. Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller – Aufforderung zur Meldung

Der G-BA hat vor Entscheidungen über die Richtlinien nach § 135 Absatz 1, §§ 137c und 137e SGB V zu Methoden, deren technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts beruht, den jeweils betroffenen Medizinprodukteherstellern (im Folgenden: Hersteller) Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Die technische Anwendung einer Methode beruht maßgeblich auf einem Medizinprodukt, wenn ohne dessen Einbeziehung (technische Anwendung) die Methode bei der jeweiligen Indikation ihr, sie von anderen Vorgehensweisen unterscheidendes, theoretisch-wissenschaftliches Konzept verlieren würde.

Hiermit sind solche Hersteller aufgefordert sich beim G-BA zu melden, die der Auffassung sind, dass Sie von Entscheidungen des G-BA zu der in Nummer 1 genannten Methode im oben genannten Sinne betroffen sind. Der G-BA prüft dann auf der Grundlage der von Ihnen eingereichten Unterlagen, ob die gesetzlichen Voraussetzungen der Stellungnahmeberechtigung vorliegen.

Hierzu sind aussagekräftige Unterlagen einzureichen. Diese umfassen Ausführungen in deutscher Sprache zur

- Bezeichnung und Beschreibung des Medizinprodukts,
- Beschreibung der Einbindung des Medizinprodukts in die Methode und
- Zweckbestimmung, für die das Medizinprodukt in Verkehr gebracht wurde.



Es sind außerdem

- die medienproduktrechtliche Konformitätserklärung bzw. das Konformitätszertifikat des Medizinprodukts für das Inverkehrbringen in der Bundesrepublik Deutschland sowie
 - die technische Gebrauchsanweisung
- beizufügen.

Die Unterlagen sind bis zum 29. Juli 2022 der Geschäftsstelle des G-BA – nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. als Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail – zu übermitteln. Bitte teilen Sie uns Ihre Korrespondenz-Post- und E-Mail-Adresse unter Angabe einer Kontaktperson mit.

Sofern der G-BA in der Folge feststellen wird, dass Sie von geplanten Entscheidungen des G-BA zur obengenannten Methode betroffen sind, erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer mündlichen Einschätzung im Rahmen der Anhörung zum Einschätzungsverfahren und zu gegebenem Zeitpunkt zur Abgabe einer Stellungnahme zu Beschlussentwürfen.

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung & Veranlasste Leistungen
Postfach 12 06 06
10596 Berlin
E-Mail: erprobung137e@g-ba.de

Nachmeldungen zur Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller sind zulässig. Insoweit ist zu beachten, dass bis zu der Entscheidung über die Nachmeldung die Wahrnehmung des Stellungnahmerechts nicht möglich ist.

Berlin, den 23. Juni 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Methodenbewertung
Stellvertretender Vorsitzender
Vogel

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen

zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Richtlinie zur Erprobung:
Neuromuskuläre Feedbacktherapie bei Querschnittlähmung

Am 3. Februar 2022 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschlossen, Beratungen über eine Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) zur Erprobung der

neuromuskulären Feedbacktherapie zur Behandlung von querschnittgelähmten Patientinnen und Patienten

aufzunehmen.

Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der vorgenannten Methode durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c SGB V i. V. m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die zu diesem Zweck notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der UWI auf der Basis des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen.

Gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an erprobung137e@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 29. Juli 2022.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.



Fragebogen

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei querschnittgelähmten Patientinnen und Patienten mit chronischen Rückenmarksverletzungen, bei denen motorische Restfunktionen an den unteren Extremitäten erhalten sind, eine Behandlung mit neuromuskulärer Feedbacktherapie im Vergleich zur Standardversorgung bezüglich der Gehfähigkeit überlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
Population		
<p>Einzuschließen sind querschnittgelähmte Patientinnen und Patienten mit chronischen Rückenmarksverletzungen (mindestens sechs Monate nach der Verletzung), bei denen motorische Restfunktionen an den unteren Extremitäten erhalten sind</p> <p>Die genauen Ein- und Ausschlusskriterien sind im Rahmen der konkreten Studienplanung festzulegen.</p>	<p>Ist dies die aus Ihrer Sicht treffende Beschreibung der Studienpopulation?</p> <p>Gibt es zusätzlichen Kriterien (z. B. mit Blick auf Alter, Begleiterkrankungen, Funktionsstatus oder maximale Zeitdauer seit Verletzung), die Patientinnen und Patienten mit Querschnittslähmung erfüllen müssen, damit sie für den Einsatz der Feedbacktherapie geeignet erscheinen?</p> <p>Sollte eine Festlegung im Hinblick auf bestimmte Rückenmarksverletzungen (z. B. je nach Läsionshöhe, ASIA-Klassifikation und initialer Gehfähigkeit) erfolgen?</p> <p>Sollten Ausschlusskriterien (z. B. (Teil-)Amputation der unteren Extremitäten, ausgeprägte fixierte Gelenkkontrakturen, knöcherne Instabilität) definiert werden? Wenn ja, welche (mit Begründung)?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
Intervention		
Die Prüfintervention besteht in der neuromuskulären Feedbacktherapie mit willensgesteuerter bioelektrischer Regelung in Ergänzung zur konventionellen Physiotherapie (ohne Gangtherapie) an fünf Tagen pro Woche über einen Zeitraum von drei Monaten.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Vergleichsintervention/Kontrolle		
Die Vergleichsintervention ist eine Gangtherapie gemäß der AWMF-Leitlinie „Rehabilitation der unteren Extremität, der Steh- und Gehfunktion bei Menschen mit Querschnittlähmung“ ¹ , die zu Lasten der Krankenkassen erbringbar ist, in Ergänzung zur konventionellen Physiotherapie an fünf Tagen pro Woche über einen Zeitraum von drei Monaten.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Vergleichsintervention definieren?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

¹ Deutschsprachige Gesellschaft für Paraplegie. Rehabilitation der unteren Extremität, der Steh- und Gehfunktion bei Menschen mit Querschnittlähmung [online]. 2018 [Zugriff: 11.11.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/179-009l_S2e_Reha-untere-Extremitaet-Steh-Gehfunktion-Querschnittlaehmung_2019-09.pdf.



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Gangtherapien gemäß der AWMF-Leitlinie sind:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Gehtraining kombiniert mit Funktioneller Elektrostimulation2. Einsatz von Hilfsmitteln (wie z. B. Exoskelett [ohne neuronale Steuerung]) zur Unterstützung der Gehfunktion3. Laufbandtraining mit Gewichtsentlastung4. konventionelles „overground“ Training der Gehfunktion	<p>Kommen alle vier nebenstehenden, in der AWMF-Leitlinie genannten Gangtherapien als Vergleichstherapie in Frage? Falls ja, welche Gangtherapie(n) würden Sie als Vergleichstherapie auswählen (mit Begründung)?</p> <p>Sind alle vier Gangtherapien zu Lasten der Krankenkassen erbringbar? Wo und in welchem Versorgungskontext (Anschlussheilbehandlung oder (fortlaufende) Krankenbehandlung) werden diese durchgeführt?</p> <p>Gibt es aus Ihrer Sicht eine Präferenz für eine der Gangtherapien, die als alleinige Vergleichsintervention gewählt werden sollte (mit Begründung)?</p>	
Endpunkte		
<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none">• Gehfähigkeit (z. B. im Sinne von Gehstrecke oder -geschwindigkeit) nach dreimonatiger Behandlungsphase <p>Die genaue Operationalisierung des Endpunkts beinhaltet ein Responsekriterium im Sinne einer individuellen „Minimal important Difference“ und ist im Rahmen der konkreten Studienplanung festzulegen.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer Endpunkt für die Erprobungsstudie und welche validierten Erhebungsinstrumente gibt es nach Ihrer Kenntnis für diesen von Ihnen vorgeschlagenen Endpunkt?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Endpunkte zur Morbidität, einschließlich<ul style="list-style-type: none">• Gehfähigkeit (z. B. im Sinne von Gehstrecke oder -geschwindigkeit) zum Zeitpunkt sechs Monate nach Beendigung der Therapie• Körperfunktionen (z. B. Darm- und Blasenfunktion)2. gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels eines krankheitsspezifischen, validierten Instruments zu messen)3. unerwünschte Ereignisse	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Welche validierten Erhebungsinstrumente zu diesen Endpunkten halten Sie für geeignet? Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie bitte die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente.</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>
Studientyp und Beobachtungszeitraum		
<p>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen. Eine stratifizierte Randomisierung ist in Erwägung zu ziehen (z. B. nach Schweregrad der Rückenmarksverletzung).</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>
<p>Die Endpunkterhebung ist zu verblinden. Eine Verblindung der Studienteilnehmenden und behandelnden Personen ist aufgrund des Charakters der Intervention bzw. Vergleichsintervention nicht möglich.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie gegen diese Einschätzung?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Der Beobachtungszeitraum ist so zu bestimmen, dass die Gewinnung hinreichender Informationen zu Langzeiteffekten der Intervention sichergestellt ist und soll mindestens sechs Monate umfassen.</p>	<p>Eine Beobachtungszeit von sechs Monaten nach Beendigung der Intervention bzw. Vergleichsintervention wird als angemessen angesehen, um auch die Dauerhaftigkeit der Veränderungen abschätzen zu können. Stimmen Sie mit dieser Überlegung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>
Erfassung und Dokumentation bestimmter Parameter		
<p>Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung (bspw. Physiotherapie, unbeaufsichtigtes Trainingsprogramm, Medikamente gegen Spastizität) oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.</p> <p>Zudem sollte dokumentiert werden, wie viele Patientinnen und Patienten im Kontrollarm jeweils eine bestimmte Gangtherapie erhalten haben.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>



Ergänzende Fragen	
Bei welchem Anteil der Patientinnen und Patienten, die in der Versorgung eine Gangtherapie erhalten, ist die gesetzliche Krankenkasse für die Übernahme der Behandlungskosten zuständig? Zu welchem Anteil werden Gangtherapien von an der vertragsärztlichen Versorgung teilnehmenden Leistungserbringern oder nach § 108 SGB V zugelassenen Krankenhäusern erbracht?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie)	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
In beiden Studienarmen ist ergänzend die konventionelle Physiotherapie vorgesehen. Welchen zeitlichen Umfang hat diese? Welche individuellen Faktoren beeinflussen die Wahl und das Ausmaß der konventionellen Physiotherapie?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.



Ergänzende Fragen	
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>Die folgenden Ausführungen zur Fallzahlschätzung sind nicht als verbindliche Kalkulation, sondern als näherungsweise Schätzung der benötigten Fallzahlen zu verstehen [auf Basis der oben aufgeführten Überlegungen zum Studiendesign und unter Annahme einer Rekrutierungszeit von 18 Monaten].</p> <p>Zum Zwecke der vorliegenden Fallzahlschätzung wurden die vorhandenen Daten zur Gehfähigkeit aus Grasmücke 2017² und Field-Fote 2011³ sowie das in Forrest 2014⁴ vorgeschlagene Responsekriterium herangezogen. Hieraus ergäbe sich für die Interventionsgruppe eine relevante Verbesserung bei rund 50 % der Patientinnen und Patienten und für die Kontrollgruppe bei rund 15 % der Patientinnen und Patienten. Der Fallzahlschätzung lag ein konservativer Ansatz zugrunde, um die bestehenden Unsicherheiten (insbesondere mit Blick auf die Ergebnissicherheit sowie das in Forrest 2014 verwendete Responsekriterium) zu berücksichtigen. Daher</p>	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

² Grasmücke D, Zieriacks A, Jansen O et al. Against the odds: what to expect in rehabilitation of chronic spinal cord injury with a neurologically controlled Hybrid Assistive Limb exoskeleton. A subgroup analysis of 55 patients according to age and lesion level. Neurosurg Focus 2017; 42(5): E15. <https://dx.doi.org/10.3171/2017.2.FOCUS171>.

³ Field-Fote EC, Roach KE. Influence of a locomotor training approach on walking speed and distance in people with chronic spinal cord injury: a randomized clinical trial. Phys Ther 2011; 91(1): 48-60. <https://dx.doi.org/10.2522/ptj.20090359>.

⁴ Forrest GF, Hutchinson K, Lorenz DJ et al. Are the 10 meter and 6 minute walk tests redundant in patients with spinal cord injury? PLoS One 2014; 9(5): e94108. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0094108>.



Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>wurde mit Responderanteilen von 45 % und 20 % ein kleinerer Unterschied angenommen.</p> <p>Unter den üblichen statistischen Annahmen (Signifikanzniveau 5 %, 2-seitig, Power 90 %) resultiert eine Fallzahl von ca. 150 Patientinnen und Patienten, die in die Studie aufzunehmen sind. Damit liegt die Fallzahl in der Kategorie einer mittleren Studie.</p> <p>Eine exakte Fallzahlkalkulation muss im Rahmen der konkreten Studienplanung erfolgen.</p>	
Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>Für Studien mit mittlerer Fallzahl (hier ca. 150 Patientinnen und Patienten) und normalem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 5.500 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Da die geschätzte Fallzahl am unteren Ende der Kategorie mittelgroß liegt, ist dies eine eher konservative Annahme. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 825.000 € berechnen.</p> <p>Die Zahlen zur Kostenschätzung haben orientierenden Charakter und sind nicht als Grundlage für vertragliche Kostenvereinbarungen geeignet.</p>	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen

zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Richtlinie zur Erprobung:
Neuromuskuläre Feedbacktherapie bei Querschnittlähmung

Am 3. Februar 2022 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschlossen, Beratungen über eine Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) zur Erprobung der

neuromuskulären Feedbacktherapie zur Behandlung von querschnittgelähmten Patientinnen und Patienten

aufzunehmen.

Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der vorgenannten Methode durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c SGB V i. V. m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die zu diesem Zweck notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der UWI auf der Basis des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen.

Gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an erprobung137e@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 29. Juli 2022.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.



Fragebogen

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei querschnittgelähmten Patientinnen und Patienten mit chronischen Rückenmarksverletzungen, bei denen motorische Restfunktionen an den unteren Extremitäten erhalten sind, eine Behandlung mit neuromuskulärer Feedbacktherapie im Vergleich zur Standardversorgung bezüglich der Gehfähigkeit überlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
Population		
<p>Einzuschließen sind querschnittgelähmte Patientinnen und Patienten mit chronischen Rückenmarksverletzungen (mindestens sechs Monate nach der Verletzung), bei denen motorische Restfunktionen an den unteren Extremitäten erhalten sind</p> <p>Die genauen Ein- und Ausschlusskriterien sind im Rahmen der konkreten Studienplanung festzulegen.</p>	<p>Ist dies die aus Ihrer Sicht treffende Beschreibung der Studienpopulation?</p> <p>Gibt es zusätzlichen Kriterien (z. B. mit Blick auf Alter, Begleiterkrankungen, Funktionsstatus oder maximale Zeitdauer seit Verletzung), die Patientinnen und Patienten mit Querschnittslähmung erfüllen müssen, damit sie für den Einsatz der Feedbacktherapie geeignet erscheinen?</p> <p>Sollte eine Festlegung im Hinblick auf bestimmte Rückenmarksverletzungen (z. B. je nach Läsionshöhe, ASIA-Klassifikation und initialer Gehfähigkeit) erfolgen?</p> <p>Sollten Ausschlusskriterien (z. B. (Teil-)Amputation der unteren Extremitäten, ausgeprägte fixierte Gelenkkontrakturen, knöcherne Instabilität) definiert werden? Wenn ja, welche (mit Begründung)?</p>	<p>Eine Bevorzugte Studienpopulation sollten Patienten mit Rückenmarksverletzungen (mindestens ein Jahr nach der Verletzung) mit motorischen Restfunktionen der unteren Extremitäten sein.</p> <p>(Der Grund dafür ist, dass die Auswirkungen der natürlichen Genesung ausgeschlossen werden sollen.)</p> <p>Vorgeschlagene Einschluss-/Ausschlusskriterien für die Studie, unter Berücksichtigung der Eignung für die Feedback-Therapie:</p> <p>[Einschlusskriterien]</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Chronische SCI (länger als 6 oder 12 Monate) b. Läsion: C4 oder tiefer c. Patienten mit körperlichen Abmessungen, die in den vom Hersteller definierten, tragbaren Bereich passen. <p>(Gewicht und Beinlänge)</p>



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		<p>[Ausschlusskriterien]</p> <ul style="list-style-type: none">a. Patienten, bei denen keine BES (Bioelektrische Signale) erkannt werden. (Zum Ausschluss von Patienten ohne motorische Restfunktion der unteren Extremität).b. Patienten mit einem WISCI-II-Score von Null bei Einschluss. (Zum Ausschluss von Patienten, die nicht gehen können, da der primäre Endpunkt bei diesen Patienten nicht gemessen werden kann).c. Amputation der unteren Extremitäten (auch teilweise).d. Schwere Kontraktion (MAS 4)e. Folgende Komorbiditäten:<ul style="list-style-type: none">- Hautprobleme, die die Anbringung der Elektroden auf der Hautoberfläche einschränken.- Schwere Verformung der unteren Extremitäten, die die physische Anpassung des Geräts einschränkt.- Andere neurologische Erkrankungen- Andere medizinische Gründe, die den Patienten daran hindern, ein Gehtraining durchzuführen, oder die zu einer Verschlechterung des Zustands durch die Durchführung des Gehtrainings führen können.f. Patienten, die in den letzten 3 Monaten vor der Aufnahme in die Studie Folgendes erlebt haben:

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		<p>- Sie haben an anderen Studien teilgenommen. - Patienten in Behandlung - Signifikante Änderung der Medikation g. Patienten, die in der Vergangenheit dieselbe Feedback-Therapie erhalten haben.</p> <p>Einschluss-/Ausschlusskriterien sind für die folgenden Faktoren nicht erforderlich: a. ASIA-Klassifizierung b. Alter</p> <p>[Stratifizierte Randomisierung] Wir schlagen eine stratifizierte Randomisierungsmethode vor, um die Einflüsse der folgenden Kovariaten zu eliminieren (in vorrangiger Reihenfolge): a. ASIA-Klassifikation (A/B/C/D) b. Läsionsgruppe (C/T/L) c. Spastik (vorhanden/nicht vorhanden) d. Zeit seit der Verletzung (>1 Jahr*/1-3 Jahre/3+Jahre)</p>



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		<p>* nicht erforderlich, wenn das Einschlusskriterium "mehr als 1 Jahr nach der Verletzung" lautet) e. WISCI II (1-5/6-13/14-20)</p> <p>Referenz für den Vorschlag einer Stratifizierung nach der Zeit seit der Verletzung: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21777905/</p> <p>Referenz für den Vorschlag einer Stratifizierung mit Spastizität: https://www.nature.com/articles/3101757</p>



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
Intervention		
<p>Die Prüfintervention besteht in der neuromuskulären Feedbacktherapie mit willensgesteuerter bioelektrischer Regelung in Ergänzung zur konventionellen Physiotherapie (ohne Gangtherapie) an fünf Tagen pro Woche über einen Zeitraum von drei Monaten.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren?</p>	<p>Wir stimmen mit dem G-BA bei den Überlegungen zur Intervention überein.</p> <p>Im Folgenden sind einige wichtige Punkte aufgeführt, die bei der Durchführung einer Feedback-Therapie zu beachten sind:</p> <ul style="list-style-type: none">a. Die Testintervention sollte den Einsatz eines Laufbandes + Körpergewichtsunterstützung beinhalten.b. Die Patienten sollten nach Beendigung jeder Feedback-Therapie-Sitzung einige Minuten ohne das Geräts spazieren gehen, wenn ausreichende Maßnahmen zur Sturzprophylaxe getroffen wurden.c. Die Patienten sollten in der Lage sein, die Parameter während der Feedback-Therapie über den HAL Monitor zu sehen.d. Patienten mit Spastik sollten vor Beginn der Feedback-Therapie Aktivitäten zur Reduzierung/Linderung der Spastik durchführen.e. Die vom Entwickler/Hersteller bereitgestellten Anleitungen zur effektiven Nutzung des Geräts sind zu befolgen. Die Anleitung kann empfohlene Einstellungen zur Gewichtsentlastung, zur Laufbandgeschwindigkeit und zum Winkel des Laufbandes enthalten.



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
Vergleichsintervention/Kontrolle		
<p>Die Vergleichsintervention ist eine Gangtherapie gemäß der AWMF-Leitlinie „Rehabilitation der unteren Extremität, der Steh- und Gehfunktion bei Menschen mit Querschnittlähmung“¹, die zu Lasten der Krankenkassen erbringbar ist, in Ergänzung zur konventionellen Physiotherapie an fünf Tagen pro Woche über einen Zeitraum von drei Monaten.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Vergleichsintervention definieren?</p>	<p>Wir stimmen mit dem G-BA bei den Überlegungen zur Intervention überein.</p> <p>Im Folgenden sind einige wichtige Punkte aufgeführt, die bei der Durchführung der Gangtherapie zu beachten sind:</p> <ul style="list-style-type: none">a. Die Vergleichsintervention sollte den Einsatz eines Laufbandes + Körpergewichtsunterstützung beinhalten.b. Patienten mit Spastik sollten vor Beginn der Gangtherapie Aktivitäten zur Reduzierung/Linderung der Spastik durchführen. <p>Die Gerätebetreiber (Therapeuten) sollten den Patienten ermöglichen, sich während der Gangtherapie voll anzustrengen. Einige Beispiele sind:</p> <ul style="list-style-type: none">- Die Geschwindigkeit des Laufbandes sollte entsprechend der verbesserten Gangfunktion erhöht werden.- Die Unterstützung für das Körpergewicht sollte entsprechend der verbesserten Gangfunktion verringert werden.

¹ Deutschsprachige Gesellschaft für Paraplegie. Rehabilitation der unteren Extremität, der Steh- und Gehfunktion bei Menschen mit Querschnittlähmung [online]. 2018 [Zugriff: 11.11.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/179-009l_S2e_Reha-untere-Extremitaet-Steh-Gehfunktion-Querschnittlaehmung_2019-09.pdf.



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Gangtherapien gemäß der AWMF-Leitlinie sind:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gehtraining kombiniert mit Funktionaler Elektrostimulation 2. Einsatz von Hilfsmitteln (wie z. B. Exoskelett [ohne neuronale Steuerung]) zur Unterstützung der Gehfunktion 3. Laufbandtraining mit Gewichtsentslastung 4. konventionelles „overground“ Training der Gehfunktion 	<p>Kommen alle vier nebenstehenden, in der AWMF-Leitlinie genannten Gangtherapien als Vergleichstherapie in Frage? Falls ja, welche Gangtherapie(n) würden Sie als Vergleichstherapie auswählen (mit Begründung)?</p> <p>Sind alle vier Gangtherapien zu Lasten der Krankenkassen erbringbar? Wo und in welchem Versorgungskontext (Anschlussheilbehandlung oder (fortlaufende) Krankenbehandlung) werden diese durchgeführt?</p> <p>Gibt es aus Ihrer Sicht eine Präferenz für eine der Gangtherapien, die als alleinige Vergleichsintervention gewählt werden sollte (mit Begründung)?</p>	<p>Die vorgeschlagene Methode für die Vergleichstherapie ist #3 "Laufbandtraining mit Gewichtsentslastung".</p> <p><Begründung></p> <p>a. #1,2,4 sind möglicherweise nicht für die gesamte Studienpopulation geeignet, insbesondere im Hinblick auf den Schweregrad der Gangstörung. (1 und 2 sind für Patienten mit schweren Beeinträchtigungen geeignet, 4 für Patienten mit leichten Beeinträchtigungen).</p> <p>b. #Die Nummer 1 wird möglicherweise nicht von allen akzeptiert. Einige Probanden könnten sich entscheiden, den Versuch abzubrechen, je nachdem, wie gut sie die mit der elektrischen Stimulation einhergehenden Schmerzen vertragen.</p> <p>c. #Nr. 2 erfordert bestimmte Geräte (z. B. Exoskelette), die noch nicht so weit verbreitet sind wie Laufbänder. Daher kann dies die Art der Standorte, die teilnehmen können, einschränken.</p> <p>d. #Nr. 4 könnte für die Therapeuten zu anstrengend sein, insbesondere bei der Behandlung von Patienten mit schweren Beeinträchtigungen.</p>



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
Endpunkte		
<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none">• Gehfähigkeit (z. B. im Sinne von Gehstrecke oder -geschwindigkeit) nach dreimonatiger Behandlungsphase <p>Die genaue Operationalisierung des Endpunkts beinhaltet ein Responsekriterium im Sinne einer individuellen „Minimal important Difference“ und ist im Rahmen der konkreten Studienplanung festzulegen.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer Endpunkt für die Erprobungsstudie und welche validierten Erhebungsinstrumente gibt es nach Ihrer Kenntnis für diesen von Ihnen vorgeschlagenen Endpunkt?</p>	<p>Wir stimmen mit den Überlegungen des G-BA überein.</p> <p>Wir haben einige zusätzliche Kommentare.</p> <ol style="list-style-type: none">1. Es wäre hilfreich, mehrere Messzeitpunkte zu haben: vor der Intervention, nach 20 Einheiten, nach 40 Einheiten, nach 60 Einheiten, nach dem Beobachtungszeitraum.2. Das Hilfsmittel, das der Patient für die Messung verwendet, sollte gegenüber der Messung vor der Intervention (Baseline) unverändert bleiben. Wenn es akzeptabel ist, können auch zwei Messungen der Gehstrecke zum selben Zeitpunkt durchgeführt werden, eine mit demselben Hilfsmittel wie bei der Messung vor der Intervention und eine mit dem Hilfsmittel, das für die Gehfunktion der Testperson am besten geeignet ist.3. Eine validierte Endpunktmessung wäre entweder die 6-Minuten-Gehdistanz oder die 2-Minuten-Gehdistanz. Beide sind hochrelevant, aber die 2-Minuten-Gehdistanz ist einfacher zu messen und besser durchführbar, wenn unser vorheriger Vorschlag sinnvoll ist und akzeptiert wird.



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		Es wird ein minimaler klinisch wichtiger Unterschied von 36 m anerkannt.
<p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Endpunkte zur Morbidität, einschließlich <ul style="list-style-type: none"> • Gehfähigkeit (z. B. im Sinne von Gehstrecke oder -geschwindigkeit) zum Zeitpunkt sechs Monate nach Beendigung der Therapie • Körperfunktionen (z. B. Darm- und Blasenfunktion) 2. gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels eines krankheitsspezifischen, validierten Instruments zu messen) 3. unerwünschte Ereignisse 	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Welche validierten Erhebungsinstrumente zu diesen Endpunkten halten Sie für geeignet? Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie bitte die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente.</p>	<p>Ich stimme den Überlegungen des G-BA zu.</p> <p>Nachfolgend finden Sie eine Liste der vorgeschlagenen sekundären Endpunkte:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. 10-Meter-Gehgeschwindigkeit b. WISCI II-Wert c. 6 Minuten Gehstrecke nach der Beobachtungszeit d. 10 Meter Gehgeschwindigkeit nach dem Beobachtungszeitraum e. ASIA-Klassifizierung f. Blasen- und Darmfunktion g. EQ-5D-5L (hr-QOL) h. Barthel-Index (ADL) i. PRO (Zufriedenheit) j. Modifizierte Ashworth-Skala (Spastizität) k. VAS (Schmerzen) l. Unerwünschte Ereignisse m. Beendigung in % (Abbruch in %)
Studientyp und Beobachtungszeitraum		
Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden?	Ich schließe mich den Überlegungen des G-BA an.



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Eine stratifizierte Randomisierung ist in Erwägung zu ziehen (z. B. nach Schweregrad der Rückenmarksverletzung).</p>		<p><Stratifizierte Randomisierung> Wir schlagen eine stratifizierte Randomisierungsmethode vor, um Einflüsse der folgenden Kovariaten zu eliminieren (in prioritärer Reihenfolge):</p> <ul style="list-style-type: none">a. ASIA-Klassifikation (A/B/C/D)b. Läsionsgruppe (C/T/L)c. Spastik (vorhanden/nicht vorhanden)d. Zeit seit der Verletzung (>1 Jahr*/1-3 Jahre/3+Jahre) * nicht erforderlich, wenn das Einschlusskriterium "mehr als 1 Jahr nach der Verletzung" lautet)e. WISCI II (1-5/6-13/14-20) <p>Referenz für den Vorschlag einer Stratifikation mit der Zeit seit der Verletzung:</p> <p>Referenz für den Vorschlag einer Stratifizierung mit der Zeit seit der Verletzung: https://www.nature.com/articles/3101757</p>



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Die Endpunkterhebung ist zu verblinden. Eine Verblindung der Studienteilnehmenden und behandelnden Personen ist aufgrund des Charakters der Intervention bzw. Vergleichsintervention nicht möglich.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie gegen diese Einschätzung?</p>	<p>Ich schließe mich den Überlegungen des G-BA an.</p>
<p>Der Beobachtungszeitraum ist so zu bestimmen, dass die Gewinnung hinreichender Informationen zu Langzeiteffekten der Intervention sichergestellt ist und soll mindestens sechs Monate umfassen.</p>	<p>Eine Beobachtungszeit von sechs Monaten nach Beendigung der Intervention bzw. Vergleichsintervention wird als angemessen angesehen, um auch die Dauerhaftigkeit der Veränderungen abschätzen zu können. Stimmen Sie mit dieser Überlegung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Ich stimme mit der Argumentation des G-BA überein.</p>
<p>Erfassung und Dokumentation bestimmter Parameter</p>		
<p>Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung (bspw. Physiotherapie, unbeaufsichtigtes Trainingsprogramm, Medikamente gegen Spastizität) oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden. Zudem sollte dokumentiert werden, wie viele Patientinnen und Patienten im Kontrollarm jeweils eine bestimmte Gangtherapie erhalten haben.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Ich stimme mit der Argumentation des G-BA überein.</p> <p>Anmerkungen zu den Parametern für die Erfassung und Dokumentation:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Physiotherapie b. Unüberwachtes Übungsprogramm c. Medikation d. Stationäre oder ambulante Behandlung



		e. Art des Hilfsmittels
--	--	-------------------------



Ergänzende Fragen	
Bei welchem Anteil der Patientinnen und Patienten, die in der Versorgung eine Gangtherapie erhalten, ist die gesetzliche Krankenkasse für die Übernahme der Behandlungskosten zuständig? Zu welchem Anteil werden Gangtherapien von an der vertragsärztlichen Versorgung teilnehmenden Leistungserbringern oder nach § 108 SGB V zugelassenen Krankenhäusern erbracht?	Keine Kommentare
Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?	3-5 Standorte
Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen?	<p>4 Patienten pro Tag für jede Laufbandspur. 3 Monate Intervention pro Patienten. >> maximale Kapazität von 16 Patienten pro Jahr für jede Laufbandspur.</p> <p>Wir sind davon ausgegangen, dass ein Laufband maximal vier Personen pro Tag aufnehmen kann und bei vollem Betrieb für bis zu vier Personen in drei Monaten und bis zu 16 Personen in einem Jahr genutzt werden kann.</p> <p>Wenn die Patientenrekrutierung an allen Standorten reibungslos verläuft, würde die Anzahl der Standorte, die erforderlich sind, um die Behandlung in einem Jahr abzuschließen, zwischen 3 Standorten (je 3 Laufbandspuren) und 5 Standorten (1-2 Laufbandspuren) liegen. In der Realität wird die Patientenrekrutierung nicht ideal verlaufen, so dass wir von 1,5 Jahren ausgehen können, wobei eine Marge von 50 % berücksichtigt wird.</p>
Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?	Übernachtungsmöglichkeiten und Transport zum Studienort.



Ergänzende Fragen	
	Methoden, um chronischen Patienten, die nicht regelmäßig in die Klinik kommen, die Existenz der Studie zu vermitteln.
Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie)	<p>Die größte Sorge ist die Zahl der Studienabbrecher. Möglicherweise müssen einige Ideen entwickelt werden, um Studienabbrüche zu verhindern, aber auch, um sich auf diese vorzubereiten.</p> <p>Eine Idee zur Verhinderung von Studienabbrüchen besteht darin, Patienten, die der Vergleichstherapiegruppe zugewiesen wurden, die Möglichkeit zu bieten, zusätzliche Sitzungen der Feedback-Therapie zu erhalten, so dass sie, wenn sie die Studie bis zum Beobachtungszeitraum abschließen, das Gerät nutzen können.</p> <p>Eine Idee zur Vorbereitung auf Dropouts ist die Verwendung der LOCF-Methode (Last observation carried forward) in der abschließenden statistischen Analyse.</p>
Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen?	<ol style="list-style-type: none">1. Ein Laufband mit Körpergewichtsunterstützung ist für beide Gruppen unerlässlich.2. Ein Bereich für die Durchführung von Gangmessungen (10m-Gehtest und 2-Minuten- oder 6-Minuten-Gehtest) ist erforderlich.3. Das Gerät für die Feedback-Therapie wird vom Hersteller zur Verfügung gestellt. (Das Gerät beinhaltet einen HAL Monitor zur Anzeige der Parameter)4. Eine Schulung zur Verwendung des Geräts ist ebenfalls erforderlich, wenn die ausgewählten Standorte nicht mit dem Gerät vertraut sind.
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	Ja.



Ergänzende Fragen	
In beiden Studienarmen ist ergänzend die konventionelle Physiotherapie vorgesehen. Welchen zeitlichen Umfang hat diese? Welche individuellen Faktoren beeinflussen die Wahl und das Ausmaß der konventionellen Physiotherapie?	Ein Vorschlag wäre eine 40-minütige Interventions- und Vergleichsbehandlung sowie eine 20-minütige konventionelle Physiotherapie.
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	Wir schlagen vor, die Studie streng nach GCP durchzuführen. Außerdem schlagen wir vor, eine Zwischenanalyse zu planen, die eine vorzeitige Beendigung der Studie ermöglichen könnte, wenn die Zwischenergebnisse die Sicherheit und Wirksamkeit der Interventionsbehandlung positiv unterstützen.

Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
Die folgenden Ausführungen zur Fallzahlschätzung sind nicht als verbindliche Kalkulation, sondern als näherungsweise Schätzung der benötigten Fallzahlen zu verstehen [auf Basis der oben aufgeführten Überlegungen zum Studiendesign und unter Annahme einer Rekrutierungszeit von 18 Monaten]. Zum Zwecke der vorliegenden Fallzahlschätzung wurden die vorhandenen Daten zur Gehfähigkeit aus Grasmücke 2017 ² und Field-Fote 2011 ³ sowie das in Forrest 2014 ⁴ vorgeschlagene Responsekriterium herangezogen.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

² Grasmücke D, Zieriacks A, Jansen O et al. Against the odds: what to expect in rehabilitation of chronic spinal cord injury with a neurologically controlled Hybrid Assistive Limb exoskeleton. A subgroup analysis of 55 patients according to age and lesion level. Neurosurg Focus 2017; 42(5): E15. <https://dx.doi.org/10.3171/2017.2.FOCUS171>.

³ Field-Fote EC, Roach KE. Influence of a locomotor training approach on walking speed and distance in people with chronic spinal cord injury: a randomized clinical trial. Phys Ther 2011; 91(1): 48-60. <https://dx.doi.org/10.2522/ptj.20090359>.

⁴ Forrest GF, Hutchinson K, Lorenz DJ et al. Are the 10 meter and 6 minute walk tests redundant in patients with spinal cord injury? PLoS One 2014; 9(5): e94108. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0094108>.



Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>Hieraus ergäbe sich für die Interventionsgruppe eine relevante Verbesserung bei rund 50 % der Patientinnen und Patienten und für die Kontrollgruppe bei rund 15 % der Patientinnen und Patienten. Der Fallzahlschätzung lag ein konservativer Ansatz zugrunde, um die bestehenden Unsicherheiten (insbesondere mit Blick auf die Ergebnissicherheit sowie das in Forrest 2014 verwendete Responsekriterium) zu berücksichtigen. Daher wurde mit Responderanteilen von 45 % und 20 % ein kleinerer Unterschied angenommen.</p> <p>Unter den üblichen statistischen Annahmen (Signifikanzniveau 5 %, 2-seitig, Power 90 %) resultiert eine Fallzahl von ca. 150 Patientinnen und Patienten, die in die Studie aufzunehmen sind. Damit liegt die Fallzahl in der Kategorie einer mittleren Studie.</p> <p>Eine exakte Fallzahlkalkulation muss im Rahmen der konkreten Studienplanung erfolgen.</p>	
Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>Für Studien mit mittlerer Fallzahl (hier ca. 150 Patientinnen und Patienten) und normalem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 5.500 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Da die geschätzte Fallzahl am unteren Ende der Kategorie mittelgroß liegt, ist dies eine eher konservative Annahme. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 825.000 € berechnen.</p> <p>Die Zahlen zur Kostenschätzung haben orientierenden Charakter und sind nicht als Grundlage für vertragliche Kostenvereinbarungen geeignet.</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen

zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Richtlinie zur Erprobung:
Neuromuskuläre Feedbacktherapie bei Querschnittlähmung

Am 3. Februar 2022 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschlossen, Beratungen über eine Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) zur Erprobung der

neuromuskulären Feedbacktherapie zur Behandlung von querschnittgelähmten Patientinnen und Patienten

aufzunehmen.

Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der vorgenannten Methode durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c SGB V i. V. m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die zu diesem Zweck notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der UWI auf der Basis des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen.

Gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an erprobung137e@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 29. Juli 2022.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.



Fragebogen

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Leistungserbringer

Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei querschnittgelähmten Patientinnen und Patienten mit chronischen Rückenmarksverletzungen, bei denen motorische Restfunktionen an den unteren Extremitäten erhalten sind, eine Behandlung mit neuromuskulärer Feedbacktherapie im Vergleich zur Standardversorgung bezüglich der Gehfähigkeit überlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
Population		
<p>Einzuschließen sind querschnittgelähmte Patientinnen und Patienten mit chronischen Rückenmarksverletzungen (mindestens sechs Monate nach der Verletzung), bei denen motorische Restfunktionen an den unteren Extremitäten erhalten sind</p> <p>Die genauen Ein- und Ausschlusskriterien sind im Rahmen der konkreten Studienplanung festzulegen.</p>	<p>Ist dies die aus Ihrer Sicht treffende Beschreibung der Studienpopulation?</p> <p>Gibt es zusätzlichen Kriterien (z. B. mit Blick auf Alter, Begleiterkrankungen, Funktionsstatus oder maximale Zeitdauer seit Verletzung), die Patientinnen und Patienten mit Querschnittslähmung erfüllen müssen, damit sie für den Einsatz der Feedbacktherapie geeignet erscheinen?</p> <p>Sollte eine Festlegung im Hinblick auf bestimmte Rückenmarksverletzungen (z. B. je nach Läsionshöhe, ASIA-Klassifikation und initialer Gehfähigkeit) erfolgen?</p> <p>Sollten Ausschlusskriterien (z. B. (Teil-)Amputation der unteren Extremitäten, ausgeprägte fixierte Gelenkkontrakturen, knöcherne Instabilität) definiert werden? Wenn ja, welche (mit Begründung)?</p>	<p>Wir würden eher Patient*innen mit einer chronischen Rückenmarkverletzung nach 12 bis 18 Monaten einschließen.</p>



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
Intervention		
Die Prüfintervention besteht in der neuromuskulären Feedbacktherapie mit willensgesteuerter bioelektrischer Regelung in Ergänzung zur konventionellen Physiotherapie (ohne Gangtherapie) an fünf Tagen pro Woche über einen Zeitraum von drei Monaten.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren?	Die Prüfintervention ist richtig dargestellt, eine evtl. begleitend durchgeführte Physiotherapie sollte in unveränderter Form weitergeführt werden. Eine zusätzliche Physiotherapie sollte nicht begonnen werden, damit unterschieden werden kann zwischen dem Effekt der additiven Gangtherapie. Eine zusätzlich neu aufgenommene begleitende Physiotherapie würde dazu führen, dass die Effektivität der Gangschulung, egal ob mit oder ohne Exoskelett nicht beurteilt werden könnte.
Vergleichsintervention/Kontrolle		
Die Vergleichsintervention ist eine Gangtherapie gemäß der AWMF-Leitlinie „Rehabilitation der unteren Extremität, der Steh- und Gehfunktion bei Menschen mit Querschnittlähmung“ ¹ , die zu Lasten der Krankenkassen erbringbar ist, in Ergänzung zur konventionellen Physiotherapie an fünf Tagen pro Woche über einen Zeitraum von drei Monaten.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Vergleichsintervention definieren?	Die Vergleichsintervention ist richtig definiert.

¹ Deutschsprachige Gesellschaft für Paraplegie. Rehabilitation der unteren Extremität, der Steh- und Gehfunktion bei Menschen mit Querschnittlähmung [online]. 2018 [Zugriff: 11.11.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/179-009l_S2e_Reha-untere-Extremitaet-Steh-Gehfunktion-Querschnittlaehmung_2019-09.pdf.



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Gangtherapien gemäß der AWMF-Leitlinie sind:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Gehtraining kombiniert mit Funktioneller Elektrostimulation2. Einsatz von Hilfsmitteln (wie z. B. Exoskelett [ohne neuronale Steuerung]) zur Unterstützung der Gehfunktion3. Laufbandtraining mit Gewichtsentslastung4. konventionelles „overground“ Training der Gehfunktion	<p>Kommen alle vier nebenstehenden, in der AWMF-Leitlinie genannten Gangtherapien als Vergleichstherapie in Frage? Falls ja, welche Gangtherapie(n) würden Sie als Vergleichstherapie auswählen (mit Begründung)?</p> <p>Sind alle vier Gangtherapien zu Lasten der Krankenkassen erbringbar? Wo und in welchem Versorgungskontext (Anschlussheilbehandlung oder (fortlaufende) Krankenbehandlung) werden diese durchgeführt?</p> <p>Gibt es aus Ihrer Sicht eine Präferenz für eine der Gangtherapien, die als alleinige Vergleichsintervention gewählt werden sollte (mit Begründung)?</p>	<p>Je nachdem wie die Vergleichstherapie definiert wird, kommen alle vier im Prinzip als Vergleichstherapie in Frage. Durch die funktionelle Elektrostimulation, insbesondere bei komplett Gelähmten die Muskulatur stimuliert um Schreitfunktion zu erreichen. Bei Einsetzen von anderen Exoskeletten ohne neuronale Steuerung werden primär auch senso-motorisch komplette querschnittgelähmte Patientin*innen adressiert. Ein stationäres Exoskelett, wie z.B. der Lokomat, wäre zur Therapie auch bei Restfunktionen an den unteren Extremitäten indiziert. Laufbandtraining mit Gewichtsentslastung und konventionelles Overgroundtraining sind die etablierten Therapien zur Restauration der Geh- und Stehfunktion bei Querschnittgelähmten. Insofern wäre insbesondere das Laufbandtraining mit Gewichtsentslastung der HAL-Therapie am nächsten kommend und die optimale Vergleichstherapie. Auch ein Vergleich mit einer z.B. Lokomattherapie, welche ebenfalls auf dem Laufband unter Gewichtsentsnahme stattfindet, wäre ebenfalls als Vergleichstherapie möglich. Alle vier Gangtherapien sind im Rahmen von stationären Behandlungen Querschnittgelähmter in den jeweiligen Tagessätzen abgebildet. Auch in Anschlussheilbehandlungen</p>



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		<p>oder Rehabilitationsbehandlungen nach Abschluss der akuten Therapie werden diese Gangschulungen durchgeführt und von den jeweiligen Kosten gedeckt. Eine direkte Verordnung von Lokomotionstherapie im weiteren Sinne ist unseres Wissens im ambulanten Bereich nicht möglich und wird üblicherweise durch die Verordnung von Physiotherapieeinheiten abgedeckt.</p> <p>Wie oben genannt, würden wir ein Laufbandtraining mit Gewichtsentlastung als am besten geeignet für einen Vergleich ansehen, alternativ wäre eine Therapie mit dem Lokomaten oder einem anderen Endeffektorgerät als Vergleichstherapie möglich.</p> <p>Dies begründet sich darin, dass hierdurch die Rahmenbedingungen (Laufband plus Körpergewichtentlastung) für das neuromuskuläre Feedbacktraining als auch für das normale Laufbandtraining gleich wären.</p>
Endpunkte		
<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gehfähigkeit (z. B. im Sinne von Gehstrecke oder -geschwindigkeit) nach dreimonatiger Behandlungsphase 	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer Endpunkt für die Erprobungsstudie und welche vali-</p>	<p>Der primäre Endpunkt ist die Gehfähigkeit. Die Gehfähigkeit kann jedoch einerseits in Punkto Geschwindigkeit, auf der anderen Seite in Punkto Ausdauer sowie in Punkto Gangqualität (Notwendigkeit von Hilfsmitteln zum Gehen)</p>



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Die genaue Operationalisierung des Endpunkts beinhaltet ein Responsekriterium im Sinne einer individuellen „Minimal important Difference“ und ist im Rahmen der konkreten Studienplanung festzulegen.</p>	<p>dierten Erhebungsinstrumente gibt es nach Ihrer Kenntnis für diesen von Ihnen vorgeschlagenen Endpunkt?</p>	<p>beschrieben werden. Entsprechend wäre ein primärer Endpunkt der 6-Minuten-Gehtest, ein zweiter der 10-Meter-Walk-Test sowie der 10-Meter-Walk-Test unter Berücksichtigung des WISCI II score. Hierzu sind entsprechende Publikationen einerseits zur Anwendung einer neuromuskulären Feedbacktherapie und andererseits zur Bemessung des konventionellen Lokomat-training bei Pubmed erhältlich. Die wesentlichen Publikationen hierzu sind von Aach et al., Cruciger et al., Grasmücke et.al und Citak et. al bezüglich HAL erhältlich. Bezüglich der Lokomat-Therapie sind die Publikationen von Colombo et al. maßgeblich. Bezüglich der sekundären Endpunkte ist die Gehfähigkeit, z.B. im Sinne von Gehstrecke oder Geschwindigkeit eher als primärer Endpunkt zu sehen. Die Beurteilung als Präpostbeobachtung greift zu kurz, da insbesondere innerhalb des 3-monatigen Rhythmus Auswertungen werden sollten, um einen Zeitzusammenhang zwischen möglichen funktionellen Verbesserungen innerhalb des 3-monatigen Trainingszeitraums erkennen zu können. Ein Nachbeobachtungszeitraum bezüglich der Gehfähigkeit nach 6 Monaten wäre als sekundärer Endpunkt sicherlich sinnvoll. Weitere sekundäre Endpunkte sind die Funktionen von Blase und</p>



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		<p>Mastdarm, wobei dezidierte Scores zur Beurteilungen dieser noch nicht zur Verfügung stehen. Des Weiteren könnte z.B. eine Auswirkung auf den neuropathischen Schmerz erfolgen. Hierzu ist die visuelle Analogskala bei vorliegenden Schmerzen etabliert. Somit wäre der neuropathische Schmerz respektive der Einfluss auf neuropathische Schmerzen als sekundärer Endpunkt im Studiendesign hinzuzufügen.</p> <p>Die Lebensqualität kann mit Quality of Life Erhebungsbögen untersucht werden. Natürlich sind unerwünschte Ereignisse zu dokumentieren. Hierzu kommen z.B. Frakturen oder auch Überlastungserscheinungen an den Gelenken der oberen Extremitäten und der unteren Extremitäten als mögliche unerwünschte Ereignisse in Frage.</p>
<p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Endpunkte zur Morbidität, einschließlich<ul style="list-style-type: none">• Gehfähigkeit (z. B. im Sinne von Gehstrecke oder -geschwindigkeit) zum Zeitpunkt sechs Monate nach Beendigung der Therapie• Körperfunktionen (z. B. Darm- und Blasenfunktion)	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Welche validierten Erhebungsinstrumente zu diesen Endpunkten halten Sie für geeignet? Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie bitte die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente.</p>	<p>Mit Einschränkungen, s.o.</p>



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>2. gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels eines krankheitsspezifischen, validierten Instruments zu messen)</p> <p>3. unerwünschte Ereignisse</p>		
Studientyp und Beobachtungszeitraum		
<p>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen.</p> <p>Eine stratifizierte Randomisierung ist in Erwägung zu ziehen (z. B. nach Schweregrad der Rückenmarksverletzung).</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden?</p>	<p>Die Beobachtungsstudie ist als randomisierte kontrollierte Studie multizentrisch durchzuführen. Aufgrund der Heterogenität nach Rückenmarkverletzungen ist jedoch eine stratifizierte Randomisierung in Erwägung zu ziehen, um die Interventions- und Vergleichsgruppe möglichst homogen aufstellen zu können.</p> <p>Für eine stratifizierte Randomisierung wäre z.B. eine ASIA-Klassifikation in Erwägung zu ziehen inklusive Läsionshöhe und Geschlecht sowie Alter zu Beginn der Intervention.</p>
<p>Die Endpunkterhebung ist zu verblinden.</p> <p>Eine Verblindung der Studienteilnehmenden und behandelnden Personen ist aufgrund des Charakters der Intervention bzw. Vergleichsintervention nicht möglich.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie gegen diese Einschätzung?</p>	<p>Eine Verblindung der Studienteilnehmenden und behandelnden Personen ist nicht möglich und auch nicht notwendig. Vielmehr kann darüber nachgedacht werden, der Kontrollgruppe, welche z.B. ein Laufbandtraining unter Körpergewichtsentlastung ohne neuromuskuläre Feedbacktherapie initial durchführt, die neuromuskuläre Feedbacktherapie im Anschluss noch</p>



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		angeboten wird. Dies würde auch noch mal zeigen, ob nach ausgiebigem Laufbandtraining durch das neuromuskuläre Feedbacktraining ein weiterer Therapieerfolg zu erzielen wäre.
Der Beobachtungszeitraum ist so zu bestimmen, dass die Gewinnung hinreichender Informationen zu Langzeiteffekten der Intervention sichergestellt ist und soll mindestens sechs Monate umfassen.	Eine Beobachtungszeit von sechs Monaten nach Beendigung der Intervention bzw. Vergleichsintervention wird als angemessen angesehen, um auch die Dauerhaftigkeit der Veränderungen abschätzen zu können. Stimmen Sie mit dieser Überlegung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	Eine Nachbeobachtungszeit von sechs Monaten nach Beendigung der Intervention ist als angemessen anzusehen. Hierdurch kann abgeschätzt werden, in wie weit die Therapien nachhaltig sind und eine Verbesserung der Funktionen dauerhaft erhalten werden kann.
Erfassung und Dokumentation bestimmter Parameter		
Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung (bspw. Physiotherapie, unbeaufsichtigtes Trainingsprogramm, Medikamente gegen Spastizität) oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden. Zudem sollte dokumentiert werden, wie viele Patientinnen und Patienten im Kontrollarm jeweils eine bestimmte Gangtherapie erhalten haben.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	Wir stimmen zu, dass die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung dokumentiert werden sollen. Hier sind neben Medikamenten gegen eine spinale Spastik oder zur Therapie einer Detrusorüberaktivität auch Medikamente zu nennen, die neuropathische Schmerzen beeinflussen. Gleichzeitig muss eine professionell begleitende Physiotherapie dokumentiert werden oder auch sportliche Aktivitäten der Teilnehmer.



Ergänzende Fragen	
Bei welchem Anteil der Patientinnen und Patienten, die in der Versorgung eine Gangtherapie erhalten, ist die gesetzliche Krankenkasse für die Übernahme der Behandlungskosten zuständig? Zu welchem Anteil werden Gangtherapien von an der vertragsärztlichen Versorgung teilnehmenden Leistungserbringern oder nach § 108 SGB V zugelassenen Krankenhäusern erbracht?	Eine seriöse Zuordnung ist nicht möglich, da die Anzahl der bislang behandelten Patienten zu gering und nahezu ausschließlich auf Versicherte der PKV und UVT beschränkt ist. Anhand der Unfallzahlen einhergehend mit neurogenen Gangstörungen könnte ein Anteil von ca. 30 % angenommen werden.
Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?	Derzeit existieren in Deutschland 26 Querschnittgelähmte Zentren, welche in der Deutschsprachigen Medizinischen Gesellschaft für Paraplegie DMGP zertifiziert sind. Diese Zentren wären im Prinzip alle geeignet für diese Studie in Frage zu kommen.
Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen?	Es sollten 6 größere Querschnittgelähmten-Zentren als Studienzentren initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen. Hier sollte darauf geachtet werden, dass die Zentren so verteilt werden, dass geographisch in allen Teilen der Bundesrepublik ein Zentrum in relativer Nähe zu den Teilnehmenden zur Verfügung stehen würden. Hierzu würde sich das BG Klinikum in Hamburg, das BG Klinikum in Berlin, das BG Klinikum in Frankfurt, das BG Klinikum in Murnau sowie das BG Klinikum in Bochum anbieten. Zusätzlich die Universitätsklinik mit entsprechendem Querschnittgelähmten-Zentrum in Heidelberg.
Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?	Um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten, müssten die Zentren ihre jeweiligen Patientenakten durcharbeiten und dann potentielle Teilnehmende direkt informieren und anfragen, ob die Bereitschaft bestünde, an der Studie teilzunehmen.
Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie)	Es gibt Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten. Hierzu kommt einerseits die pandemische Situation zum Tragen. Auf der anderen Seite muss in den jeweiligen Zentren genügend therapeutische Kapazität vorhanden sein, um die in der Regel nicht stationären Patienten auch auf entsprechenden Laufbändern



Ergänzende Fragen	
	zu behandeln. Laufende Studien in den Zentren, die insbesondere chronisch Querschnittgelähmte adressieren, sind uns nicht bekannt.
Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen?	Zur Durchführung der Studie müssen qualifizierte Physiotherapeut*innen vorhanden sein. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass für ein konventionelles Laufbandtraining unter Gewichtsentlastung mitunter zwei Physiotherapeut*innen einen Teilnehmenden behandeln müssen. Hierzu ist entsprechend ein Laufband mit Körpergewichtsentlastung und Befahrbarkeit mit einem Rollstuhl erforderlich. Diese Geräte sind normalerweise in den Querschnittgelähmten-Zentren vorhanden. Des Weiteren sind in den teilnehmenden/ zu initiierenden Zentren wissenschaftliche Mitarbeiter in Form von Studienärzt*innen notwendig. Bei multizentrischen Studien muss auf eine entsprechende Datenakquise und Pflege und ein Monitoring geachtet werden. Entsprechend ist ein Monitoring zu initiieren.
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	Bei den genannten Eckpunkten wird die Versorgungsrealität im Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt.
In beiden Studienarmen ist ergänzend die konventionelle Physiotherapie vorgesehen. Welchen zeitlichen Umfang hat diese? Welche individuellen Faktoren beeinflussen die Wahl und das Ausmaß der konventionellen Physiotherapie?	Ein großer Teil der chronisch querschnittgelähmten Patient*innen führt eine lebenslang erhaltene Physiotherapie durch. Dies wird als ergänzende konventionelle Physiotherapie beschrieben. Diese findet in der Regel zweimal wöchentlich statt. Hierbei steht in der Regel eine Detonierung der Muskulatur, ein Erhalt der Gelenkbeweglichkeit an den gelähmten Extremitäten sowie eine Kräftigung der voll innervierten Muskulatur im Vordergrund. Die Therapien werden durchgeführt, um sekundäre Schädigungen einer Querschnittlähmung möglichst weit in die Zukunft zu verschieben. Um den isolierten Effekt einer Laufbandtherapie/einer Gangschulung zu bemessen, sollte die konventionelle Physiotherapie, sofern sie durchgeführt wird, im Rahmen der Intervention in



Ergänzende Fragen	
	gleicher Art und Weise beibehalten werden. In keinem Fall sollte zusätzlich zum Zeitpunkt der Intervention eine konventionelle Physiotherapie begonnen oder abgesetzt werden.
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	K.A.

Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>Die folgenden Ausführungen zur Fallzahlschätzung sind nicht als verbindliche Kalkulation, sondern als näherungsweise Schätzung der benötigten Fallzahlen zu verstehen [auf Basis der oben aufgeführten Überlegungen zum Studiendesign und unter Annahme einer Rekrutierungszeit von 18 Monaten].</p> <p>Zum Zwecke der vorliegenden Fallzahlschätzung wurden die vorhandenen Daten zur Gehfähigkeit aus Grasmücke 2017² und Field-Fote 2011³ sowie das in Forrest 2014⁴ vorgeschlagene Responsekriterium herangezogen. Hieraus ergäbe sich für die Interventionsgruppe eine relevante Verbesserung bei rund 50 % der Patientinnen und Patienten und für die Kontrollgruppe bei rund 15 % der Patientinnen und Patienten. Der Fallzahlschät-</p>	<p>Unserer Ansicht nach ist die Einschätzung des G-BA bezüglich der Fallzahl korrekt. Bei einer Fallzahl von 150 Patient*innen wären in der Interventionsgruppe 75 Patient*innen und in der Kontrollgruppe ebenfalls 75 Patient*innen zu therapieren.</p>

- ² Grasmücke D, Zierjacks A, Jansen O et al. Against the odds: what to expect in rehabilitation of chronic spinal cord injury with a neurologically controlled Hybrid Assistive Limb exoskeleton. A subgroup analysis of 55 patients according to age and lesion level. Neurosurg Focus 2017; 42(5): E15. <https://dx.doi.org/10.3171/2017.2.FOCUS171>.
- ³ Field-Fote EC, Roach KE. Influence of a locomotor training approach on walking speed and distance in people with chronic spinal cord injury: a randomized clinical trial. Phys Ther 2011; 91(1): 48-60. <https://dx.doi.org/10.2522/ptj.20090359>.
- ⁴ Forrest GF, Hutchinson K, Lorenz DJ et al. Are the 10 meter and 6 minute walk tests redundant in patients with spinal cord injury? PLoS One 2014; 9(5): e94108. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0094108>.



Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>zung lag ein konservativer Ansatz zugrunde, um die bestehenden Unsicherheiten (insbesondere mit Blick auf die Ergebnissicherheit sowie das in Forrest 2014 verwendete Responsekriterium) zu berücksichtigen. Daher wurde mit Responderanteilen von 45 % und 20 % ein kleinerer Unterschied angenommen.</p> <p>Unter den üblichen statistischen Annahmen (Signifikanzniveau 5 %, 2-seitig, Power 90 %) resultiert eine Fallzahl von ca. 150 Patientinnen und Patienten, die in die Studie aufzunehmen sind. Damit liegt die Fallzahl in der Kategorie einer mittleren Studie.</p> <p>Eine exakte Fallzahlkalkulation muss im Rahmen der konkreten Studienplanung erfolgen.</p>	
Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>Für Studien mit mittlerer Fallzahl (hier ca. 150 Patientinnen und Patienten) und normalem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 5.500 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Da die geschätzte Fallzahl am unteren Ende der Kategorie mittelgroß liegt, ist dies eine eher konservative Annahme. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 825.000 € berechnen.</p> <p>Die Zahlen zur Kostenschätzung haben orientierenden Charakter und sind nicht als Grundlage für vertragliche Kostenvereinbarungen geeignet.</p>	<p>Für konventionelles Laufbandtraining mit Gewichtsentlastung sind für die tägliche Intervention zwei Physiotherapeut*innen einzuplanen. Bei der neuromuskulären Feedback-Therapie sind 1 bis 2 Physiotherapeut*innen einzuplanen plus entsprechende Kosten für das Gerät respektive für Verbrauchsmaterialien (insbesondere Klebeelektroden). Des Weiteren sind wissenschaftliche Mitarbeitende und ein Monitoring zu berechnen. Zusätzlich sind Overhead-Kosten einzubeziehen. Es ist davon auszugehen, dass die konventionelle Lauftherapie mit Gewichtsentlastung pro Einheit etwa 120 bis 150 Euro kosten wird. Das ganze Mal 60 über die dreimonatigen Trainingszeitraum x 75 Teilnehmende wäre ein entsprechend höherer Betrag. Rechnet man dann die Verbrauchsmaterialien für die neuromuskuläre Feedback-Therapie und evtl. Gerätekosten noch dazu, ist für die neuromuskuläre Feedback-Therapie sicherlich</p>



Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
	mit einem Preis von 200 bis 250 Euro Minimum pro Einheit zu rechnen. Insofern ist die Kostenschätzung als zu gering anzusehen.

Literaturliste

Einschätzung zum Thema „Neuromuskuläre Feedbacktherapie zur Behandlung von querschnittgelähmten Patientinnen und Patienten“

Literaturliste [Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU)]

[Exoskeletons for rehabilitation of patients with spinal cord injuries. Options and limitations.](#)

Aach M, Meindl RC, Geßmann J, Schildhauer TA, Citak M, Cruciger O. *Unfallchirurg.* 2015 Feb;118(2):130-7. doi: 10.1007/s00113-014-2616-1.

[Hybrid Assistive Limb Exoskeleton HAL in the Rehabilitation of Chronic Spinal Cord Injury: Proof of Concept; the Results in 21 Patients.](#)

Jansen O, Grasmuecke D, Meindl RC, Tegenthoff M, Schwenkreis P, Sczesny-Kaiser M, Wessling M, Schildhauer TA, Fisahn C, **Aach M**.

[Against the odds: what to expect in rehabilitation of chronic spinal cord injury with a neurologically controlled Hybrid Assistive Limb exoskeleton. A subgroup analysis of 55 patients according to age and lesion level.](#)

Grasmücke D, Zierjacks A, Jansen O, Fisahn C, Sczesny-Kaiser M, Wessling M, Meindl RC, Schildhauer TA, **Aach M**. *Neurosurg Focus.* 2017 May;42(5):E15. doi: 10.3171/2017.2.FOCUS171.

[Voluntary driven exoskeleton as a new tool for rehabilitation in chronic spinal cord injury: a pilot study.](#)

Aach M, Cruciger O, Sczesny-Kaiser M, Höffken O, Meindl RCh, Tegenthoff M, Schwenkreis P, Sankai Y, Schildhauer TA. *Spine J.* 2014 Dec 1;14(12):2847-53. doi: 10.1016/j.spinee.2014.03.042. Epub 2014 Apr 4.

[Robotic orthosis lokomat: a rehabilitation and research tool.](#)

Jezernik S, Colombo G, Keller T, Frueh H, Morari M. *Neuromodulation.* 2003 Apr;6(2):108-15. doi: 10.1046/j.1525-1403.2003.03017.x. Epub 2003 Jun 16. PMID: 22150969

We first illustrate the primary use of **Lokomat** in rehabilitation and focus on control aspects and algorithms associated with robotic rehabilitation of locomotion. ...This model was used to derive a neural locomotion controller for the **Lokomat**...

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen

zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Richtlinie zur Erprobung:
Neuromuskuläre Feedbacktherapie bei Querschnittlähmung

Am 3. Februar 2022 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschlossen, Beratungen über eine Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) zur Erprobung der

neuromuskulären Feedbacktherapie zur Behandlung von querschnittgelähmten Patientinnen und Patienten

aufzunehmen.

Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der vorgenannten Methode durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c SGB V i. V. m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die zu diesem Zweck notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der UWI auf der Basis des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen.

Gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an erprobung137e@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 29. Juli 2022.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Fragebogen

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Fachgesellschaft: Deutschsprachige Medizinische Gesellschaft für Paraplegiologie e.V. (DMGP)

Die Stellungnahme wurde durch den Arbeitskreis EMSCI/Forschung der DMGP erarbeitet, mit den Arbeitskreisen Ärzte, Physiotherapie, und Sporttherapie diskutiert und abschließend mit dem Vorstand der DMGP abgestimmt.

Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei querschnittgelähmten Patientinnen und Patienten mit chronischen Rückenmarksverletzungen, bei denen motorische Restfunktionen an den unteren Extremitäten erhalten sind, eine Behandlung mit neuromuskulärer Feedbacktherapie im Vergleich zur Standardversorgung bezüglich der Gehfähigkeit überlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
Population		
<p>Einzuschließen sind querschnittgelähmte Patientinnen und Patienten mit chronischen Rückenmarksverletzungen (mindestens sechs Monate nach der Verletzung), bei denen motorische Restfunktionen an den unteren Extremitäten erhalten sind</p> <p>Die genauen Ein- und Ausschlusskriterien sind im Rahmen der konkreten Studienplanung festzulegen.</p>	<p>Ist dies die aus Ihrer Sicht treffende Beschreibung der Studienpopulation?</p> <p>Gibt es zusätzlichen Kriterien (z. B. mit Blick auf Alter, Begleiterkrankungen, Funktionsstatus oder maximale Zeitdauer seit Verletzung), die Patientinnen und Patienten mit Querschnittslähmung erfüllen müssen, damit sie für den Einsatz der Feedbacktherapie geeignet erscheinen?</p> <p>Sollte eine Festlegung im Hinblick auf bestimmte Rückenmarksverletzungen (z. B. je nach Läsionshöhe, ASIA-Klassifikation und initialer Gehfähigkeit) erfolgen?</p> <p>Sollten Ausschlusskriterien (z. B. (Teil-)Amputation der unteren Extremitäten, ausgeprägte fixierte Gelenkkontrakturen, knöcherne Instabilität) definiert werden? Wenn ja, welche (mit Begründung)?</p>	<p>Es ist eine Vielzahl von Lokomotionsstudien mit den typischen Ausschlusskriterien vorhanden. Wir verweisen hier auf die entsprechende Literatur.</p> <p>Es sollten Mindestanforderungen hinsichtlich Rumpfstabilität und ggfs. erhaltene Funktionen der oberen Extremitäten definiert werden.</p> <p>Speziell bei Menschen mit motorisch inkompletter Lähmungssituation kann noch eine Spontanerholung im Zeitraum 6 Monate – 12 Monate stattfinden. Für eine stabile Baseline sollten Patienten erst 12 Monate nach Trauma eingeschlossen werden.</p> <p>Generell sollten nur Patienten mit einer traumatischen oder ggfs. einzeitigen ischämischen Querschnittslähmung eingeschlossen werden, weil im Gegensatz zu Patienten mit nichttraumatischen Lähmungsursachen bei diesen zum</p>



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		<p>Zeitpunkt des Studieneinschluss von einer stabilen neurologischen Situation ausgegangen werden kann.</p> <p>Ein mögliches Problem könnte ein Ceiling-Effekt darstellen, wenn Patienten mit annähernd normaler Gehfunktion eingeschlossen werden. Ein Ceiling-Effekt sollte über ein entsprechendes Einschlusskriterium abgefangen werden.</p>



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
Intervention		
Die Prüfintervention besteht in der neuromuskulären Feedbacktherapie mit willensgesteuerter bioelektrischer Regelung in Ergänzung zur konventionellen Physiotherapie (ohne Gangtherapie) an fünf Tagen pro Woche über einen Zeitraum von drei Monaten.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren?	Die Intensitäten (Dauer der einzelnen Trainingseinheit) von Prüfintervention und ergänzender Physiotherapie (ohne Gangtherapie) und Vergleichsintervention bestehend aus Gangtherapie und konventioneller Physiotherapie (ohne Gangtherapie) sollten jeweils identisch sein.
Vergleichsintervention/Kontrolle		
Die Vergleichsintervention ist eine Gangtherapie gemäß der AWMF-Leitlinie „Rehabilitation der unteren Extremität, der Steh- und Gehfunktion bei Menschen mit Querschnittlähmung“ ¹ , die zu Lasten der Krankenkassen erbringbar ist, in Ergänzung zur konventionellen Physiotherapie an fünf Tagen pro Woche über einen Zeitraum von drei Monaten.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Vergleichsintervention definieren?	Die Vergleichsintervention muss den gleichen Umfang in Bezug auf Dauer einer Therapiesitzung, Anzahl der Sitzungen pro Woche und Zeitraum in Wochen besitzen.

¹ Deutschsprachige Gesellschaft für Paraplegie. Rehabilitation der unteren Extremität, der Steh- und Gehfunktion bei Menschen mit Querschnittlähmung [online]. 2018 [Zugriff: 11.11.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/179-009l_S2e_Reha-untere-Extremitaet-Steh-Gehfunktion-Querschnittlaehmung_2019-09.pdf.



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Gangtherapien gemäß der AWMF-Leitlinie sind:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gehtraining kombiniert mit Funktioneller Elektrostimulation 2. Einsatz von Hilfsmitteln (wie z. B. Exoskelett [ohne neuronale Steuerung]) zur Unterstützung der Gehfunktion 3. Laufbandtraining mit Gewichtsentlastung 4. konventionelles „overground“ Training der Gehfunktion 	<p>Kommen alle vier nebenstehenden, in der AWMF-Leitlinie genannten Gangtherapien als Vergleichstherapie in Frage? Falls ja, welche Gangtherapie(n) würden Sie als Vergleichstherapie auswählen (mit Begründung)?</p> <p>Sind alle vier Gangtherapien zu Lasten der Krankenkassen erbringbar? Wo und in welchem Versorgungskontext (Anschlussheilbehandlung oder (fortlaufende) Krankenbehandlung) werden diese durchgeführt?</p> <p>Gibt es aus Ihrer Sicht eine Präferenz für eine der Gangtherapien, die als alleinige Vergleichsintervention gewählt werden sollte (mit Begründung)?</p>	<p>Es gibt Evidenz für die Wirksamkeit all dieser Verfahren, daher sollten alle diese als Vergleichstherapie (Gangtraining) zugelassen sein. Allerdings können diese Therapien realistischerweise nur bedingt aufgrund der im ambulanten Setting leider nur sehr eingeschränkten Verfügbarkeit der technischen Voraussetzungen als Kassenleistung erbracht werden.</p> <p>Eine stationäre Durchführung von Interventions- und Vergleichstherapie erscheint aus Kosten- und Patientenakzeptanzgründen wenig realistisch.</p>
Endpunkte		
<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gehfähigkeit (z. B. im Sinne von Gehstrecke oder -geschwindigkeit) nach dreimonatiger Behandlungsphase <p>Die genaue Operationalisierung des Endpunkts beinhaltet ein Responsekriterium im Sinne einer individuellen „Minimal important Difference“ und ist im Rahmen der konkreten Studienplanung festzulegen.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer Endpunkt für die Erprobungsstudie und welche validierten Erhebungsinstrumente gibt es nach Ihrer Kenntnis für diesen von Ihnen vorgeschlagenen Endpunkt?</p>	<p>Wir stimmen mit der Einschätzung überein.</p>



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Endpunkte zur Morbidität, einschließlich<ul style="list-style-type: none">• Gehfähigkeit (z. B. im Sinne von Gehstrecke oder -geschwindigkeit) zum Zeitpunkt sechs Monate nach Beendigung der Therapie• Körperfunktionen (z. B. Darm- und Blasenfunktion)2. gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels eines krankheitsspezifischen, validierten Instruments zu messen)3. unerwünschte Ereignisse	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Welche validierten Erhebungsinstrumente zu diesen Endpunkten halten Sie für geeignet? Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie bitte die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente.</p>	<p>Wir stimmen mit der Einschätzung überein.</p>
Studientyp und Beobachtungszeitraum		
<p>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen. Eine stratifizierte Randomisierung ist in Erwägung zu ziehen (z. B. nach Schweregrad der Rückenmarksverletzung).</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden?</p>	<p>Wir stimmen mit der Einschätzung überein.</p>
<p>Die Endpunkterhebung ist zu verblinden. Eine Verblindung der Studienteilnehmenden und behandelnden Personen ist aufgrund des Charakters der Intervention bzw. Vergleichsintervention nicht möglich.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie gegen diese Einschätzung?</p>	<p>Wir stimmen mit der Einschätzung überein.</p>



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Der Beobachtungszeitraum ist so zu bestimmen, dass die Gewinnung hinreichender Informationen zu Langzeiteffekten der Intervention sichergestellt ist und soll mindestens sechs Monate umfassen.</p>	<p>Eine Beobachtungszeit von sechs Monaten nach Beendigung der Intervention bzw. Vergleichsintervention wird als angemessen angesehen, um auch die Dauerhaftigkeit der Veränderungen abschätzen zu können. Stimmen Sie mit dieser Überlegung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Wir stimmen mit der Einschätzung überein.</p>
Erfassung und Dokumentation bestimmter Parameter		
<p>Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung (bspw. Physiotherapie, unbeaufsichtigtes Trainingsprogramm, Medikamente gegen Spastizität) oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.</p> <p>Zudem sollte dokumentiert werden, wie viele Patientinnen und Patienten im Kontrollarm jeweils eine bestimmte Gangtherapie erhalten haben.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Wir stimmen mit der Einschätzung überein.</p>



Ergänzende Fragen

Bei welchem Anteil der Patientinnen und Patienten, die in der Versorgung eine Gangtherapie erhalten, ist die gesetzliche Krankenkasse für die Übernahme der Behandlungskosten zuständig? Zu welchem Anteil werden Gangtherapien von an der vertragsärztlichen Versorgung teilnehmenden Leistungserbringern oder nach § 108 SGB V zugelassenen Krankenhäusern erbracht?

Ein signifikanter Teil von Patienten mit traumatischer Querschnittlähmung kann nicht eingeschlossen werden, da die Leistungserbringung im Rahmen der gesetzlichen Unfallversicherung erfolgt. Lt. Zahlen des Hamburger Querschnittgelähmtenregisters (unpublished data) und des seit Juli 2020 in den Produktivbetrieb gegangenen DMGP ParaReg-Registers sind ca. 30% aller frisch traumatisch gelähmten Patienten entweder versichert über die DGUV (20%) oder einer privaten Krankenversicherung (10%).

Leistungserbringer, die an der vertragsärztlichen Versorgung teilnehmen (Physiotherapie-Praxen), sind nicht in der Lage, Gangtherapien im geforderten Ausmaß zu erbringen. Gemäß der Einschlusskriterien müssten auch Menschen mit inkompletter Querschnittlähmung eingeschlossen werden, die auch mit Hilfsmitteln noch nicht selbständig gehfähig sind. Bei diesen Menschen kann die Gangtherapie nur unter Körpergewichts-entlastung durchgeführt werden. Eine Geräte-gestützte Therapie in dieser Form wird in Physiotherapie-Praxen nicht regelhaft vorgehalten. Idealerweise müsste auch die zu prüfende Intervention in einer heimatnahen Physiotherapiepraxis durchgeführt werden, was jedoch auch unrealistisch ist, da in einem derartigen Setting keine aufwändigen Studien in dieser Art durchgeführt werden können. Eine stationäre Behandlung in einem Querschnittgelähmtenzentrum über den Zeitraum von 3 Monaten, nur um eine entsprechende klinische Studie durchzuführen, ist nicht abbildbar. Inwieweit alle von der DMGP akkreditierte Querschnittgelähmtenzentren nach § 108 SGB V zugelassen sind, kann nicht abschließend beurteilt werden, da es hier sehr uneinheitliche Regelungen gibt. Die meisten Querschnittgelähmtenzentren sind an BG Unfallkliniken angeschlossen. So ist das BG Klinikum Hamburg als Plankrankenhaus geführt, das BG Klinikum Murnau wiederum nicht. Die Klinik für Paraplegi-



Ergänzende Fragen	
	<p>ologie am Universitätsklinikum Heidelberg ist nach § 108 SGB V zugelassen. Das Universitätsklinikum Heidelberg hat auch eine Zulassung für ambulanten Heilmittelerbringung bei GKV Patienten. Es ist davon auszugehen, dass fast alle anderen Querschnittgelähmtenzentren keine derartige Zulassung haben. Die Durchführung einer aufwändigen Studie wie intendiert ist im ambulanten Setting (niedergelassene Physiotherapiepraxen, wenige an Kliniken angegliederte ambulante Physiotherapien mit Zulassung für GKV-Patienten) realistisch nicht durchführbar.</p>
Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?	s. Antworten zur Frage zuvor.
Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen?	Geht man von 150 Studienteilnehmern und einer Studiendauer von 2 Jahren aus, kann folgendes Szenario skizziert werden: Pro Zentrum werden aus Kapazitätsgründen voraussichtlich 2 Patienten gleichzeitig behandelt. Daraus ergeben sich bei 3 Monaten Behandlungsdauer 8 Studienteilnehmer pro Jahr, 16 in 2 Jahren. Daraus ergibt sich, dass mindestens 10 Zentren initiiert werden müssten. Aus o.g. Gründen erscheint diese hohe Zahl von Studienzentren nicht realistisch.
Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?	Wie die bisher genannten Aspekte verdeutlichen, erscheint aus unserer Sicht ein Studienabschluss in einer überschaubaren Zeit von 2 Jahren allenfalls unter Einbindung einer hohen Zahl von Studienzentren zu erreichen. Allerdings erfüllen nur wenige Einrichtungen die Voraussetzungen für eine Teilnahme an der Studie, so dass eine Durchführbarkeit der Studie höchst fragwürdig erscheint.
Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie)	Aktuell sind uns keine Studien mit größeren Rekrutierungszahlen bekannt, die der Studiendurchführung entgegenstehen.



Ergänzende Fragen	
Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen?	Es muss sichergestellt sein, dass sowohl das Training in der Interventionsgruppe als auch der Vergleichsgruppe auf hohem Niveau in einer möglichst standardisierten, vergleichbaren Art und Weise stattfindet. Dafür werden an allen rekrutierenden Zentren die gleichen Voraussetzungen benötigt.
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	In der Studie sollen an Patienten mit einer chronischen (Lähmungseintritt > 6 Mon. zurückliegend) Querschnittlähmung an fünf Tagen pro Woche eine Therapiesitzung über einen Zeitraum von drei Monaten stattfinden. Diese Therapieintensität ist wesentlich höher als die übliche Heilmittelversorgung und entspricht in keinster Weise der Versorgungsrealität.
In beiden Studienarmen ist ergänzend die konventionelle Physiotherapie vorgesehen. Welchen zeitlichen Umfang hat diese? Welche individuellen Faktoren beeinflussen die Wahl und das Ausmaß der konventionellen Physiotherapie?	Es ist davon auszugehen, dass der zeitliche Umfang der Physiotherapie unter den Studienteilnehmenden erheblich variiert. Beeinflussende Faktoren sind der Kostenträger, Hausarzt, Verfügbarkeit von Physiotherapiepraxen und die generelle individuelle Motivation der Patienten.
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	-

Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
Die folgenden Ausführungen zur Fallzahlschätzung sind nicht als verbindliche Kalkulation, sondern als näherungsweise Schätzung der benötigten Fallzahlen zu verstehen [auf Basis der oben aufgeführten Überlegungen zum Studiendesign und unter Annahme einer Rekrutierungszeit von 18 Monaten].	Als primärer Endpunkt soll in der geplanten Studie die Gehfähigkeit (z. B. im Sinne von Gehstrecke oder -geschwindigkeit) nach dreimonatiger Behandlungsphase in Interventions- und Kontrollgruppe herangezogen werden. In der Studie von Grasmücke et al. von 2017 wird von einer mittleren Verbesserung der Geschwindigkeit im 10 Meter Gehstest und der Gehstrecke gemessen mit dem 6-Min. Gehstest von 50% nach Abschluss der



<p>Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung</p>	<p>Wie lautet Ihre Einschätzung?</p>
<p>Zum Zwecke der vorliegenden Fallzahlschätzung wurden die vorhandenen Daten zur Gehfähigkeit aus Grasmücke 2017² und Field-Fote 2011³ sowie das in Forrest 2014⁴ vorgeschlagene Responsekriterium herangezogen. Hieraus ergäbe sich für die Interventionsgruppe eine relevante Verbesserung bei rund 50 % der Patientinnen und Patienten und für die Kontrollgruppe bei rund 15 % der Patientinnen und Patienten. Der Fallzahlschätzung lag ein konservativer Ansatz zugrunde, um die bestehenden Unsicherheiten (insbesondere mit Blick auf die Ergebnissicherheit sowie das in Forrest 2014 verwendete Responsekriterium) zu berücksichtigen. Daher wurde mit Responderanteilen von 45 % und 20 % ein kleinerer Unterschied angenommen.</p> <p>Unter den üblichen statistischen Annahmen (Signifikanzniveau 5 %, 2-seitig, Power 90 %) resultiert eine Fallzahl von ca. 150 Patientinnen und Patienten, die in die Studie aufzunehmen sind. Damit liegt die Fallzahl in der Kategorie einer mittleren Studie.</p> <p>Eine exakte Fallzahlkalkulation muss im Rahmen der konkreten Studienplanung erfolgen.</p>	<p>mit dem Gerät durchgeführten neuromuskulären Feedbacktherapie berichtet.</p> <p>Allerdings sind Verbesserungen in einer vergleichbaren Größenordnung auch von anderen Lokomotionsstudien (mit und ohne robotische Unterstützung) mit Patienten mit chronisch inkompletter Querschnittlähmung bei teilweise kürzeren Therapiedauern bekannt (Harkema 2012; Wirz et al. 2003, Rupp et al. 2015, Bach Baunsgaard et al. 2018).</p> <p>Unter Berücksichtigung dieser Literatur ist eine realistische Fallzahlplanung nicht durchführbar bzw. nicht sinnvoll.</p> <p>Die in Forester 2014 angegebenen Schwellwerte für Gehgeschwindigkeit im 10 Meter Gehtest und Gehstrecke im 6 Min. Gehtest zur Umsetzung einer außerhäuslichen Mobilität sind aufgrund des Observationscharakters der Studie mit z.T widersprüchlichen Angaben zum Start des Trainings nach Eintritt der Querschnittlähmung und der extremen Heterogenität des Behandlungsprogramms (Anzahl Sessions und Gesamttherapiedauer) mit größter Vorsicht zu behandeln.</p>
<p>Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)</p>	<p>Wie lautet Ihre Einschätzung?</p>
<p>Für Studien mit mittlerer Fallzahl (hier ca. 150 Patientinnen und Patienten) und normalem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in</p>	<p>Wie dargelegt ist eine vernünftige Fallzahlabeschätzung nicht möglich. Eine Beurteilung des studienspezifischen Aufwandes ist deswegen sowie</p>

² Grasmücke D, Zierjacks A, Jansen O et al. Against the odds: what to expect in rehabilitation of chronic spinal cord injury with a neurologically controlled Hybrid Assistive Limb exoskeleton. A subgroup analysis of 55 patients according to age and lesion level. Neurosurg Focus 2017; 42(5): E15. <https://dx.doi.org/10.3171/2017.2.FOCUS171>.

³ Field-Fote EC, Roach KE. Influence of a locomotor training approach on walking speed and distance in people with chronic spinal cord injury: a randomized clinical trial. Phys Ther 2011; 91(1): 48-60. <https://dx.doi.org/10.2522/ptj.20090359>.

⁴ Forrest GF, Hutchinson K, Lorenz DJ et al. Are the 10 meter and 6 minute walk tests redundant in patients with spinal cord injury? PLoS One 2014; 9(5): e94108. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0094108>.

Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>Höhe von etwa 5.500 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Da die geschätzte Fallzahl am unteren Ende der Kategorie mittelgroß liegt, ist dies eine eher konservative Annahme. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 825.000 € berechnen.</p> <p>Die Zahlen zur Kostenschätzung haben orientierenden Charakter und sind nicht als Grundlage für vertragliche Kostenvereinbarungen geeignet.</p>	<p>aufgrund des Fehlens von Informationen zur Länge der einzelnen Behandlungseinheiten nicht möglich.</p>

Literaturliste

Einschätzung zum Thema „Neuromuskuläre Feedbacktherapie zur Behandlung von querschnittgelähmten Patientinnen und Patienten“

Literaturliste Deutschsprachige Medizinische Gesellschaft für Paraplegiologie e.V.

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Alexeeva N, Sames C, Jacobs PL, Hobday L, Distasio MM, Mitchell SA, Calancie B.
	TI:	Comparison of training methods to improve walking in persons with chronic spinal cord injury: a randomized clinical trial.
	SO:	J Spinal Cord Med. 2011; 34(4):362-79. doi: 10.1179/2045772311Y.0000000018. PMID: 21903010; PMCID: PMC3152808.
2	AU:	Harkema SJ, Schmidt-Read M, Lorenz DJ, Edgerton VR, Behrman AL.
	TI:	Balance and ambulation improvements in individuals with chronic incomplete spinal cord injury using locomotor training-based rehabilitation.
	SO:	Arch Phys Med Rehabil. 2012; 93(9):1508-17. doi: 10.1016/j.apmr.2011.01.024 PMID: 21777905
3	AU:	Wirz M, Zemon DH, Rupp R, Scheel A, Colombo G, Dietz V, Hornby TG.
	TI:	Effectiveness of automated locomotor training in patients with chronic incomplete spinal cord injury: a multicenter trial.
	SO:	Arch Phys Med Rehabil. 2005; 86(4):672-80. doi: 10.1016/j.apmr.2004.08.004. PMID: 15827916.
4	AU:	Rupp R, Schließmann D, Plewa H, Schuld C, Gerner HJ, Weidner N, Hofer EP, Knestel M.
	TI:	Safety and efficacy of at-home robotic locomotion therapy in individuals with chronic incomplete spinal cord injury: a prospective, pre-post intervention, proof-of-concept study.
	SO:	PLoS One. 2015; 10(3):e0119167. doi: 10.1371/journal.pone.0119167. Erratum in: PLoS One. 2015;10(4):e0126999. PMID: 25803577; PMCID: PMC4372343.
5	AU:	Bach Baunsgaard C, Vig Nissen U, Katrin Brust A, Frotzler A, Ribeill C, Kalke YB, León N, Gómez B, Samuelsson K, Antepohl W, Holmström U, Marklund N, Glott T, Opheim A, Benito J, Murillo N, Nachtegaal J, Faber W, Biering-Sørensen F.
	TI:	Gait training after spinal cord injury: safety, feasibility and gait function following 8 weeks of training with the exoskeletons from Ekso Bionics.
	SO:	Spinal Cord. 2018; 56(2):106-116. doi: 10.1038/s41393-017-0013-7.
6	AU:	
	TI:	
	SO:	

7	AU:	
	TI:	
	SO:	
8	AU:	
	TI:	
	SO:	
9	AU:	
	TI:	
	SO:	
10	AU:	
	TI:	
	SO:	
11	AU:	
	TI:	
	SO:	
12	AU:	
	TI:	
	SO:	

Beschlussentwurf

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e des Fünften Buches Sozialgesetzbuch: Neuromuskuläre Feedbacktherapie bei Querschnittlähmung

Vom T. Monat JJJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ folgende Richtlinie zur Erprobung beschlossen:

I. Die Richtlinie zur Erprobung wird wie folgt gefasst:

„Richtlinie zur Erprobung der neuromuskulären Feedbacktherapie zur Behandlung von querschnittgelähmten Patientinnen und Patienten (Erprobungs-Richtlinie Feedbacktherapie)

§ 1 Zielsetzung

¹Um den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der neuromuskulären Feedbacktherapie zur Behandlung von querschnittgelähmten Patientinnen und Patienten durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) in Verbindung mit den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (Verfo) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. ²Die für die Beantwortung dieser Frage in ihrer Konkretisierung nach § 2 notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. ³Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der UWI auf der Basis des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen. ⁴Bei der Erstellung des Studienprotokolls ist das Wirtschaftlichkeitsprinzip zu beachten.

§ 2 Fragestellung

Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei querschnittgelähmten Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit der neuromuskulären Feedbacktherapie im Vergleich zu den in der AMWF-Leitlinie¹ empfohlenen Gangtherapien bezüglich des Endpunkts Gehfähigkeit überlegen ist.

1 Deutschsprachige Gesellschaft für Paraplegie. Rehabilitation der unteren Extremität, der Steh- und Gehfunktion bei Menschen mit Querschnittlähmung. 2018.

§ 3 Population

¹In die Erprobungsstudie einzuschließen sind querschnittgelähmte Patientinnen und Patienten mit chronischen Rückenmarksverletzungen (mindestens

KBV u. PatV	GKV-SV
sechs Monate	zwölf Monate

nach der Verletzung), bei denen motorische Restfunktionen an den unteren Extremitäten erhalten sind und unter leitliniengerechter konventioneller Therapie keine Verbesserung der Gehfähigkeit mehr erwartbar ist.

²Die weiteren Ein- und konkreten Ausschlusskriterien (z. B. Komorbiditäten, maximale Zeitdauer seit Verletzung, knöcherne Instabilität) sind so festzulegen, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation gemäß Satz 1 ermöglicht wird.

§ 4 Intervention und Vergleichsintervention

(1) ¹Die Prüfindervention besteht in der neuromuskulären Feedbacktherapie mit willensgesteuerter bioelektrischer Regelung.

GKV-SV mit Ergänzung:
als ärztliche Leistung.

²Die bisherige konventionelle Therapie gemäß Heilmittel-Richtlinie (ohne Gangtraining) soll fortgeführt werden.

(2) ¹Die Vergleichsintervention ist eine der folgenden zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erbringbaren Gangtherapien:

- a) Gangtraining kombiniert mit funktioneller Elektrostimulation,
- b) Einsatz von Hilfsmitteln (wie z. B. Exoskelett [ohne neuronale Steuerung]) zur Unterstützung der Gehfunktion,
- c) Laufbandtraining mit Gewichtsentlastung, oder
- d) konventionelles Overground-Training der Gehfunktion.

²Das jeweils anzuwendende Gangtraining richtet sich nach der individuellen Situation.

³Die bisherige konventionelle Therapie gemäß Heilmittel-Richtlinie (ohne Gangtraining) soll fortgeführt werden.

(3) Die Häufigkeit und die Dauer der Vergleichsintervention und der Prüfindervention sollen vergleichbar sein.

§ 5 Endpunkte

(1) ¹Primärer Endpunkt ist die Gehfähigkeit (z. B. im Sinne von Gehstrecke oder -geschwindigkeit) nach dreimonatiger Behandlungsphase. ²Die genaue Operationalisierung des Endpunkts beinhaltet ein Responsekriterium im Sinne einer individuellen „Minimal important Difference“ und ist im Rahmen der konkreten Studienplanung festzulegen.

- (2) ¹Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erheben:
- Endpunkte zur Morbidität, einschließlich Gehfähigkeit (z. B. im Sinne von Gehstrecke oder -geschwindigkeit) zum Zeitpunkt sechs Monate nach Beendigung der Therapie, Körperfunktionen (z. B. Darm- und Blasenfunktion, Spastizität) und neuropathischer Schmerz
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels eines krankheitsspezifischen, validierten Instruments zu messen)
 - unerwünschte Ereignisse
- ²Die Operationalisierung der Endpunkte sowie die Erhebung und die Operationalisierung weiterer Endpunkte sind jeweils zu begründen.
- (3) Sofern vorhanden, sind für alle Endpunkte validierte Erhebungsinstrumente zu verwenden.

§ 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

- (1) ¹Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen. ²Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden. ³Eine stratifizierte Randomisierung ist in Erwägung zu ziehen.
- (2) Die Endpunkterhebung ist zu verblinden.
- (3) Die patientenindividuelle (Nach-)Beobachtungszeit ist so zu bestimmen, dass die Gewinnung hinreichender Informationen zu Langzeiteffekten der Intervention sichergestellt ist, und soll mindestens sechs Monate nach Ende der Therapie betragen.
- (4) Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Querschnittlähmung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sind zu dokumentieren. Zudem ist die Art der Gangtherapie in der Vergleichsgruppe zu dokumentieren.

§ 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung

Es ist in jedem Studienzentrum sicherzustellen, dass die Behandlung gemäß dem Studienprotokoll unter Berücksichtigung aller erforderlichen, anerkannten, nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestellten Regeln für die Durchführung von klinischen Studien erfolgt.

§ 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung

- (1) Im Auftrag an die UWI ist diese – unabhängig davon, ob die Erprobung durch den G-BA oder Hersteller oder Unternehmen durchgeführt wird – insbesondere zu verpflichten,
- a) ein Studienprotokoll zu erstellen und dieses sowie gegebenenfalls die Amendments unverzüglich nach Fertigstellung an den G-BA zur weitergehenden Information zu übersenden,
 - b) die Konformität des Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie und bei Abweichungen gegenüber diesen Vorgaben eine Begründung bei Übersendung des Studienprotokolls darzulegen,

- c) die Studie in einem einschlägigen, von der World Health Organization akkreditierten Register klinischer Studien zu registrieren und den Eintrag regelmäßig zu aktualisieren und den G-BA hierüber zu informieren,
- d) zur Durchführung der Erprobung nach den Anforderungen der Richtlinie und nach Maßgabe des Auftrags, einschließlich der datenschutzkonformen Erhebung, Speicherung und Nutzung der Daten und der Einholung von erforderlichen Genehmigungen,
- e) Bericht zu erstatten an den G-BA bei Abweichungen von den Vorgaben in der Erprobungs-Richtlinie,
- f) zur Auswahl der Leistungserbringer, Festsetzung und Auszahlung der angemessenen Aufwandsentschädigung an diese,
- g) zur Auswertung der Studie,
- h) unverzüglich nach Abschluss der Studie den Studienbericht, der entsprechend der International Council for Harmonisation (ICH)-E3-Richtlinie zu erstellen ist, zusammen mit dem statistischen Analyseplan an den G-BA zu übermitteln,
- i) dem G-BA das Recht einzuräumen, ihm auf seine Kosten eine nachträgliche Datenauswertung zur Verfügung zu stellen und
- j) dem G-BA das Recht zur Veröffentlichung zumindest der Synopse des Studienberichts sowie weitergehender für seine Entscheidung relevanter Informationen aus dem Studienbericht und aus den nachträglichen Datenauswertungen einzuräumen.

(2) ¹Wird die Studie vom G-BA durchgeführt, ist die UWI in diesem Fall zu verpflichten, an den G-BA zu festgelegten Meilensteinen Bericht zu erstatten. ¹Außerdem ist die UWI in Ergänzung der Verpflichtung nach Absatz 1 Buchstabe j zu beauftragen, dass sie die Studienergebnisse spätestens 3 Monate nach Abnahme des Studienberichts durch den G-BA zur Veröffentlichung in einer Fachzeitschrift mit wissenschaftlichem Begutachtungsprozess einreicht und dem G-BA das Recht einräumt, im Anschluss an deren Veröffentlichung oder nach Ablauf eines Jahres nach Einreichung der Studienergebnisse den Studienbericht zu veröffentlichen. ²Die UWI arbeitet vertrauensvoll mit der mit dem Projektmanagement beauftragten Stelle zusammen und hat dieser die zur Ausübung ihrer Aufgabe erforderlichen Informationen und Unterlagen zur Verfügung zu stellen.

(3) ¹Wird die Studie durch Medizinproduktehersteller oder Unternehmen durchgeführt, sind diese verpflichtet, die Anforderungen dieser Richtlinie an die Durchführung und Auswertung der Erprobung zu beachten. ²Um sicherzustellen, dass eine durchgeführte Studie den Anforderungen dieser Richtlinie entspricht und geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse des Nutzens der Methode zu gewinnen, haben die durchführenden Medizinproduktehersteller und Unternehmen dem G-BA das Studienkonzept zur Prüfung vorzulegen und zu erklären, dass der Vertrag mit der UWI den Anforderungen nach Absatz 1 entspricht und eine Einflussnahme durch den Sponsor auf das Ergebnis der Studie vertraglich ausgeschlossen ist. ³Bei positivem Ergebnis der Überprüfung bescheinigt der G-BA die Konformität des vorgelegten Studienkonzepts mit den Anforderungen dieser Richtlinie und dass damit die im Rahmen der Erprobung erbrachten Leistungen von der GKV übernommen werden; andernfalls teilt er die bestehenden Defizite mit.“

II. Die Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den T. Monat JJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe

zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e des Fünften
Buches Sozialgesetzbuch:

Neuromuskuläre Feedbacktherapie bei Querschnittlähmung

Vom T. Monat JJJJ

Inhalt

Tragende Gründe	1
1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1 Hintergrund.....	2
2.2 Zu § 1 Zielsetzung	2
2.3 Zu § 2 Fragestellung.....	3
2.4 Zu § 3 Population.....	3
2.5 Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention	4
2.6 Zu § 5 Endpunkte.....	5
2.7 Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum	5
2.8 Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung	6
2.9 Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung	6
3. Würdigung der Stellungnahmen.....	8
4. Bürokratiekostenermittlung	8
5. Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 Satz 4 Verfo	8
6. Verfahrensablauf.....	9
7. Fazit	9

1. Rechtsgrundlage

Gemäß § 137e Absatz 7 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) können unabhängig von einem Beratungsverfahren nach § 135 oder § 137c SGB V Hersteller eines Medizinprodukts, auf dessen Einsatz die technische Anwendung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode maßgeblich beruht und Unternehmen, die in sonstiger Weise als Anbieter einer neuen Methode ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zulasten der Krankenkassen haben, beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beantragen, dass dieser eine Richtlinie zur Erprobung der neuen Methode nach § 137e Absatz 1 SGB V beschließt.

Der G-BA regelt in der Richtlinie nach § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V die in die Erprobung einbezogenen Indikationen und die sächlichen, personellen und sonstigen Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung. Er legt zudem Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung fest (§ 137e Absatz 2 Satz 1 und 2 SGB V).

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Hintergrund

Der G-BA hat am 16. Dezember 2021 den Antrag auf Erprobung der neuromuskulären Feedbacktherapie zur Behandlung von querschnittgelähmten Patientinnen und Patienten positiv beschieden. Danach weist die Methode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative im Vergleich zur Gangtherapie auf, da die Ergebnisse zur Gehgeschwindigkeit aus den antragsbegründenden Studien darauf hindeuten, dass die neuromuskuläre Feedbacktherapie im Vergleich zu anderen gemäß AWMF-Leitlinie¹ empfohlenen Gangtherapien zu einer besseren Gehfähigkeit führt.

2.2 Zu § 1 Zielsetzung

Die in Satz 1 formulierte Zielsetzung dieser Erprobungs-Richtlinie verdeutlicht, dass die entsprechend den Vorgaben dieser Erprobungs-Richtlinie zu konzipierende Erprobungsstudie geeignet sein muss, die in § 2 konkretisierte Fragestellung zu beantworten. Damit wird dem G-BA eine Bewertung des Nutzens dieser Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt.

Mit Satz 2 wird vorgeschrieben, dass eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) mit der Planung, Durchführung und Auswertung einer Studie beauftragt werden soll, die den Vorgaben dieser Erprobungs-Richtlinie entspricht.

Die UWI wird mit Satz 3 verpflichtet, aus Gründen der Objektivierbarkeit und Nachvollziehbarkeit sämtliche Festlegungen der Parameter des Studiendesigns nach wissenschaftlichen Kriterien zu treffen; damit wird sichergestellt, dass die Zielsetzung nach § 1 Satz 1 erreicht werden kann.

1 Deutschsprachige Gesellschaft für Paraplegie. Rehabilitation der unteren Extremität, der Steh- und Gehfunktion bei Menschen mit Querschnittlähmung [online]. 2018 [Zugriff: 04.01.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/179-009l_S2e_Reha-untere-Extremitaet-Steh-Gehfunktion-Querschnittlaehmung_2019-09-verlaengert.pdf.

Das Wirtschaftlichkeitsprinzip ist gemäß § 1 Satz 4 bereits bei der Erstellung des Studienprotokolls zu beachten, da sich die späteren Studienkosten unmittelbar oder mittelbar aus den im Studienprotokoll spezifizierten Eckdaten und Parametern (z. B. der benötigten Patientenzahl, der Studiendauer, der Anzahl der Studienzentren, der Studienvisiten und der Qualitätssicherung) ergeben. Darüber hinaus ist gemäß 2. Kapitel § 25 Absatz 3 Spiegelstrich 3 Verfo neben der fachlichen Eignung sowie der Geeignetheit des Angebots der angebotene Preis der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung ein Kriterium für die Beauftragung der UWI.

2.3 Zu § 2 Fragestellung

Mit der hier definierten Fragestellung adressiert der G-BA die am 16. Dezember 2021 im Rahmen der Potenzialbescheidung festgestellte Erkenntnislücke. Die potenzialbegründenden Studien ließen erkennen, dass die neuromuskuläre Feedbacktherapie bei querschnittgelähmten Patientinnen und Patienten mit chronischer Rückenmarksverletzung, bei denen motorische Restfunktionen an den unteren Extremitäten erhalten sind, ein hinreichendes Potenzial für eine Erprobung gemäß § 137e SGB V bietet, da die Studienergebnisse mit der Erwartung verbunden sind, dass die neuromuskuläre Feedbacktherapie einer Gangtherapie, wie in der AWMF-Leitlinie¹ empfohlen, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen erbringbar ist, bezüglich des Endpunkts Gehfähigkeit überlegen ist. Die in der Leitlinie beschriebenen Möglichkeiten einer Gangtherapie sind: Gangtraining kombiniert mit funktioneller Elektrostimulation, Einsatz von Hilfsmitteln (wie z. B. Exoskelett [ohne neuronale Steuerung]) zur Unterstützung der Gehfunktion, Laufbandtraining mit Gewichtsentlastung oder konventionelles Overground-Training der Gehfunktion.

Mit der geplanten Erprobungsstudie soll die benötigte Erkenntnissicherheit im Sinne der Zielsetzung von § 1 erreicht werden.

Die Begründungen zu den einzelnen Komponenten der Fragestellung (Population, Intervention, Vergleichsintervention, Endpunkt) sind in den nachfolgenden Kapiteln abgebildet.

2.4 Zu § 3 Population

Zu Satz 1

Die Studienpopulation baut auf der im Erprobungsantrag durch die Antragstellerin definierten Patientenpopulation auf. Für eine stabile Baseline sollten Patientinnen und Patienten

KBV u. PatV	GKV-SV
frühestens sechs Monate	entsprechend den potentialbegründenden Studien sowie den Einschätzungen der Fachgesellschaften im Rahmen des Einschätzungsverfahrens frühestens zwölf Monate

nach der Verletzung eingeschlossen werden. Zudem ist sicherzustellen, dass unter leitliniengerechter konventioneller Therapie keine Verbesserung der Gehfähigkeit mehr zu erwarten ist. Speziell bei Menschen mit motorisch inkompletter Lähmungssituation kann noch eine Spontanerholung im Zeitraum bis zwölf Monate stattfinden.

KBV u. PatV

Gemäß AWMF-Leitlinie¹ werden Rückenmarksverletzungen in der Phase ab sechs Monate nach der Verletzung als chronisch definiert. Der G-BA folgte bei der Feststellung des Potenzials einer erforderlichen Behandlungsalternative den Angaben des Antragsstellers, dass dies auch der Beginn des relevanten Zeitintervalls für klinische Studien in dieser Patientengruppe sei und konkretisierte das Anwendungsgebiet entsprechend. Daher wird auch für die Population der Erprobungsstudie der Zeitraum nach der Verletzung auf mindestens sechs Monate festgelegt.

Zu Satz 2

Bei der Studienplanung können weitere Ein- und Ausschlusskriterien, wie z. B. Begleiterkrankungen, maximale Zeitdauer seit Verletzung, knöcherner Instabilität oder andere Einflussfaktoren auf den Endpunkt Gehfähigkeit festgelegt werden. Dabei ist darauf zu achten, dass die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation (gemäß § 3 Satz 1) nicht gefährdet wird.

2.5 Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention

Zu Absatz 1

Für das für die Prüfintervention eingesetzte Medizinprodukt muss eine Verkehrsfähigkeit vorliegen und die Studienpopulation von der Zweckbestimmung umfasst sein. Die Intervention besteht in einer Behandlung mit der neuromuskulären Feedbacktherapie mit willensgesteuerter bioelektrischer Regelung. Die Feedbacktherapie darf nur durch Ärztinnen und Ärzte, also nicht eigenverantwortlich durch nichtärztliche Leistungserbringer, erbracht werden. Die bisherige konventionelle Therapie im Sinne des langfristigen Heilmittelbedarfs bei Querschnittslähmung gemäß Heilmittel-Richtlinie² (ohne Gangtraining) soll fortgeführt werden. Die konventionelle Therapie umfasst u.a. Physio- und auch Ergotherapie.

Zu Absatz 2

Als Vergleichsintervention soll eine der vier Möglichkeiten einer Gangtherapie angewendet werden (Gangtraining kombiniert mit funktioneller Elektrostimulation, Einsatz von Hilfsmitteln (wie z. B. Exoskelett [ohne neuronale Steuerung]) zur Unterstützung der Gehfunktion, Laufbandtraining mit Gewichtsentlastung oder konventionelles Overground-Training der Gehfunktion). Diese Gangtrainings sind im Rahmen einer Krankengymnastik gemäß Heilmittel-Richtlinie zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erbringbar. Das jeweils anzuwendende Gangtraining richtet sich nach der individuellen Situation. Da sich die individuelle Situation im Laufe der Behandlung ändern kann, ist grundsätzlich ein Wechsel des angewendeten Gangtrainings möglich.

Zu Absatz 3

Die Häufigkeit und die Dauer der Vergleichsintervention und der Prüfintervention sollen vergleichbar sein. In den potentialbegründenden Studien wurden diese an fünf Tagen pro Woche über einen Zeitraum von 12 Wochen durchgeführt.

2 Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung [online]. In der Fassung vom 19. Mai 2011 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 96 (S. 2247) vom 30. Juni 2011 in Kraft getreten am 1. Juli 2011 zuletzt geändert am 15. September 2022 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 08.12.2022 B2) in Kraft getreten am 1. Januar 2023 [Zugriff: 04.01.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3010/HeilM-RL_2022-09-15_iK-2023-01-01.pdf.

2.6 Zu § 5 Endpunkte

Zu Absatz 1

Der primäre Endpunkt ist die Gehfähigkeit (z. B. im Sinne von Gehstrecke oder -geschwindigkeit) nach dreimonatiger Behandlungsphase. Damit schließt sich der G-BA den Erkenntnissen aus der potenzialbegründenden Evidenz an, wonach der zu erwartende patientenrelevante Nutzen der Feedbacktherapie die Verbesserung der Gehfähigkeit ist. Dazu sollte die Gehfähigkeit mittels eines validen Instruments erfasst werden.

Zu Absatz 2

Die gewählten sekundären Endpunkte ergänzen den primären Endpunkt durch weitere patientenrelevante Endpunkte und dienen zur weiteren Beurteilung möglicher Effekte. Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte wie auch die Festlegung zusätzlicher Endpunkte obliegt der UWI, die diese jeweils zu begründen hat.

Zu Absatz 3

Grundsätzlich sind, wo immer möglich, in der betreffenden Indikation validierte Instrumente zur Erhebung der Endpunkte einzusetzen. Von besonderer Bedeutung ist dies bei subjektiven Endpunkten, d. h. solchen, die auf Befragung von Studienteilnehmenden, an der Behandlung beteiligten Personen oder Dritten beruhen.

2.7 Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

Zu Absatz 1

In Satz 1 ist geregelt, dass die Erprobungsstudie als eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen ist, da jedenfalls dieser Studientyp ein ausreichend sicheres Erkenntnisniveau für eine spätere Methodenbewertung bietet. Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden, da die Aussagekraft multizentrischer Studien im Allgemeinen höher ist als bei monozentrischen Studien. Das liegt vornehmlich daran, dass der Einfluss lokaler Besonderheiten auf das Ergebnis reduziert wird. Zudem können schneller höhere Patientenzahlen rekrutiert werden.

Weitere Konkretisierungen des Designs, insbesondere relevante Kriterien, nach denen in der Randomisierung ggf. stratifiziert werden sollte (wie z. B. nach Schweregrad der Rückenmarksverletzung inklusive Läsionshöhe, Spastik, Zeit seit der Verletzung), sollen von der UWI vorgenommen und begründet werden.

Zu Absatz 2

Um mögliche Verzerrungen des Studienergebnisses zu vermeiden, die aufgrund der Kenntnis der Gruppenzuordnung entstehen können, sind die Personen, die die Endpunkte erheben, gegen die Intervention zu verblinden.

Eine Verblindung der Studienteilnehmenden und behandelnden Personen ist aufgrund des Charakters der Intervention bzw. Vergleichsintervention nicht möglich.

Zu Absatz 3

Dieser Absatz regelt, dass eine ausreichend lange patientenindividuelle (Nach-) Beobachtungszeit für die Studie eingeplant werden soll, um hinreichende Informationen zu den Effekten der Intervention zu erhalten. Nach Einschätzung des G-BA ist dies jedenfalls nicht bei einer patientenindividuellen Beobachtungszeit von weniger als sechs Monaten

gewährleistet. Aus der Literatur (Studie Bochum³ und Field-Fote 2011⁴) zeigte sich nach 12 Wochen eine Verbesserung der Gehfähigkeit. Eine Beobachtungszeit von mindestens sechs Monaten nach Beendigung der Intervention bzw. Vergleichsintervention wird als angemessen angesehen, um auch die Dauerhaftigkeit der Veränderungen abschätzen zu können.

Zu Absatz 4

Um eine mögliche Verzerrung bzw. das Ausmaß der Verzerrung auf den Effekt in beiden Gruppen abschätzen zu können, ist die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte zu dokumentieren. Hierzu gehören bspw. Physiotherapie, Ergotherapie, unbeaufsichtigtes Trainingsprogramm, Medikamente gegen Spastizität oder neuropathische Schmerzen, stationäre Behandlung, Art des Hilfsmittels.

2.8 Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung

Bei der Durchführung von Erprobungsstudien des G-BA mit Medizinprodukten soll die Gute Klinische Praxis gemäß ISO 14155 (Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen - Gute Klinische Praxis) angewendet werden.

Die Gute Klinische Praxis ist ein internationaler ethischer und wissenschaftlicher Standard für Planung, Durchführung, Dokumentation und Berichterstattung von klinischen Studien am Menschen. Die Einhaltung dieses Standards schafft öffentliches Vertrauen, dass die Rechte, die Sicherheit und das Wohl der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer gemäß der Deklaration von Helsinki geschützt werden und die bei der klinischen Studie erhobenen Daten glaubhaft sind.

2.9 Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung

Zu Absatz 1

Absatz 1 beschreibt die notwendigen Inhalte des Auftrags an die UWI. Die in Absatz 1 aufgeführten Auftragsinhalte gelten sowohl für die durch Hersteller oder Unternehmen als auch durch den Gemeinsamen Bundesausschuss beauftragte wissenschaftliche Begleitung und Auswertung der Erprobung. Nur bei Vorliegen eines den Anforderungen dieses Absatzes genügenden Vertrages mit der UWI ist die Erprobung als konform mit der Erprobungs-Richtlinie anzusehen und kann damit als Erprobung im Sinne des § 137e SGB V gewertet und im Leistungsanteil von der GKV finanziert werden.

Nach Buchstabe a) soll die Übersendung des Studienprotokolls und der Amendements die rasche Abklärung von Zweifelsfragen ermöglichen; eine Gesamtprüfung auf Konformität des Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie wird vom Gemeinsamen Bundesausschuss nicht von Amts wegen vorgenommen.

3 BG Universitätsklinikum Bochum. Funktionelles Outcome Querschnittgelähmter nach exoskeletaler Neurorehabilitation mit dem Hybrid assistive limb (HAL) Exoskelett [online]. [Zugriff: 04.01.2023]. URL: <https://drks.de/search/de/trial/DRKS00010250>.

4 Field-Fote EC, Roach KE. Influence of a locomotor training approach on walking speed and distance in people with chronic spinal cord injury: a randomized clinical trial. Phys Ther 2011; 91(1): 48-60.

In Buchstabe b) wird die UWI verpflichtet, die Konformität des Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie gegenüber dem Gemeinsamen Bundesausschuss zur weitergehenden Information mit Übersendung des Studienprotokolls darzulegen. Zeitgleich hat die UWI Abweichungen von den Vorgaben zu begründen. Dies eröffnet nicht die Möglichkeit, von der Erprobungs-Richtlinie abzuweichen.

Nach Buchstabe c) ist die Studie in einem einschlägigen, von der World Health Organization (WHO) akkreditierten Register klinischer Studien zu registrieren und der Eintrag regelmäßig zu aktualisieren. Der Gemeinsame Bundesausschuss ist hierüber zu informieren. Zu den akkreditierten Registern zählen derzeit insbesondere das Deutsche Register Klinischer Studien (DRKS) und das ClinicalTrials.gov; eine vollständige Übersicht findet sich auf der Homepage der WHO (<https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/data-providers>) Durch die Registrierung wird der weltweite Überblick über laufende Studien unterstützt, der für die Transparenz der Studiendurchführung und auch für den Gemeinsamen Bundesausschuss insbesondere bei Methodenbewertungen wichtig ist.

Nach Buchstabe e) ist vorgesehen, dass Abweichungen von den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie im Laufe der Erprobung durch die UWI dem Gemeinsamen Bundesausschuss mitzuteilen sind.

Nach den Buchstaben f) und g) ist die UWI verpflichtet, die Leistungserbringer auszuwählen, die angemessene Aufwandsentschädigung festzusetzen und an diese auszuzahlen sowie die Studie auszuwerten.

Nach Buchstabe h) ist nach Abschluss der Studie der Studienbericht zusammen mit dem statistischen Analyseplan an den Gemeinsamen Bundesausschuss ohne schuldhaftes Zögern zu übermitteln. Es wird zwingend vorgegeben, dass dieser entsprechend der International Council for Harmonisation (ICH)-E3-Richtlinie zu erstellen ist.

Gemäß Buchstabe i) ist dem Gemeinsamen Bundesausschuss die Möglichkeit einzuräumen, auf eigene Kosten Datenauswertungen bei der UWI durchführen zu lassen. Die Datenhoheit verbleibt bei den durch Unternehmen und Hersteller durchgeführten Erprobungen grundsätzlich bei diesen Sponsoren. Da jedoch gesichert sein muss, dass die Bewertung der Studie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss dadurch nicht beeinträchtigt wird, muss er die durch den Studienbericht nicht eindeutig beantworteten relevanten Fragen aufklären können.

Synopse im Sinne des Buchstaben j) meint eine der ICH-E3-Leitlinie Annex I entsprechende Übersicht zu den wesentlichen Eckdaten und Ergebnissen der Studie. Durch die in Buchstabe j) vorgesehene Regelung sichert der Gemeinsame Bundesausschuss die Verwertbarkeit der Erprobungsstudie, weil die Qualität der Studie sowie Einzelfragen unter Umständen nur mit den angeforderten Daten oder deren spezifischer Auswertung geprüft werden können. Der Gemeinsame Bundesausschuss geht davon aus, dass die Studienergebnisse zeitnah nach der Übermittlung des Studienberichts an den Gemeinsamen Bundesausschuss zur Veröffentlichung in einer referenzierten Fachzeitschrift eingereicht werden.

Zu Absatz 2

Absatz 2 legt erweiterte Verpflichtungen für die UWI fest, die gelten, wenn die Beauftragung der UWI durch den G-BA erfolgt:

Die UWI hat über die vereinbarten Meilensteine dem Gemeinsamen Bundesausschuss gegenüber Bericht zu erstatten. Über Absatz 1 Buchstabe j) hinausgehend, hat der Gemeinsame Bundesausschuss im Auftrag mit der UWI festzulegen, dass diese die Studienergebnisse spätestens 3 Monate nach Abnahme des Studienberichts zur Veröffentlichung in einer Fachzeitschrift mit wissenschaftlichem Begutachtungsprozess

einreicht. Sie hat dem Gemeinsamen Bundesausschuss im Anschluss an deren Veröffentlichung oder nach Ablauf eines Jahres nach Einreichung der Studienergebnisse das Recht zur Veröffentlichung des Studienberichts einzuräumen. Satz 3 legt fest, dass die UWI vertrauensvoll mit der mit dem Projektmanagement beauftragten Stelle zusammenzuarbeiten und dieser die zur Ausübung ihrer Aufgabe erforderlichen Informationen und Unterlagen zur Verfügung zu stellen hat. Die Verpflichtung ist ebenso im Vertrag mit der UWI zu regeln.

Zu Absatz 3

Absatz 3 stellt klar, dass die beteiligten Hersteller und Unternehmen sämtliche Anforderungen der Erprobungs-Richtlinie zu beachten haben, damit ihre Studie als Erprobung im Sinne des § 137e SGB V gewertet und im Leistungsanteil von der GKV finanziert wird.

Die Regelungen sehen vor, dass Medizinproduktehersteller und Unternehmen gehalten sind, in Abstimmung mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss sicherzustellen, dass die Vorgaben nach § 137e Absatz 2 Satz 2 SGB V beachtet werden. Dem Gemeinsamen Bundesausschuss ist daher nach Absatz 3 Satz 2 das Studienkonzept und eine Erklärung, dass der Vertrag mit der UWI den Anforderungen nach Absatz 1 entspricht und eine Einflussnahme durch den Sponsor auf das Ergebnis der Studie vertraglich ausgeschlossen ist, vor Beauftragung einer UWI in deutscher Sprache vorzulegen. Damit erfolgt nicht erst nach Studienabschluss eine Prüfung der Konformität von Inhalt der Erprobungs-Richtlinie und Studiendurchführung und die Finanzierung im Leistungsanteil von der GKV wird bestätigt. Der Gemeinsame Bundesausschuss bescheinigt nach positivem Prüfergebnis die Konformität. Weisen die vorgelegten Unterlagen hingegen noch Defizite auf, weil die Studie ausweislich der vorgelegten Unterlagen den Anforderungen der Richtlinie nach § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V nicht entspricht oder nicht geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse des Nutzens der Methode zu gewinnen, wird dies dem vorlegenden Unternehmen oder Hersteller mitgeteilt, das beziehungsweise der daraufhin die verbesserten Unterlagen erneut zur Prüfung einreichen kann.

3. Würdigung der Stellungnahmen

Wird nach dem Stellungnahmeverfahren ergänzt.

4. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

5. Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 Satz 4 VerFO

Die folgenden Ausführungen zur Fallzahlschätzung sind nicht als verbindliche Kalkulation, sondern als näherungsweise Schätzung der benötigten Fallzahlen zu verstehen [auf Basis der oben aufgeführten Überlegungen zum Studiendesign und unter Annahme einer Rekrutierungszeit von 18 Monaten].

Zum Zwecke der vorliegenden Fallzahlschätzung wurden die vorhandenen Daten zur Gehfähigkeit aus Grasmücke 2017 und Field-Fote 2011 sowie das in Forrest 2014 vorgeschlagene Responsekriterium herangezogen. Hieraus ergäbe sich für die Interventionsgruppe eine relevante Verbesserung bei rund 50 % der Patientinnen und Patienten und für die Kontrollgruppe bei rund 15 % der Patientinnen und Patienten. Der

Fallzahlschätzung lag ein konservativer Ansatz zugrunde, um die bestehenden Unsicherheiten (insbesondere mit Blick auf die Ergebnissicherheit sowie das in Forrest 2014 verwendete Responsekriterium) zu berücksichtigen. Daher wurde mit Responderanteilen von 45 % und 20 % ein kleinerer Unterschied angenommen.

Unter den üblichen statistischen Annahmen (Signifikanzniveau 5 %, 2-seitig, Power 90 %) resultiert eine Fallzahl von ca. 150 Patientinnen und Patienten, die in die Studie aufzunehmen sind. Damit liegt die Fallzahl in der Kategorie einer mittleren Studie.

Eine exakte Fallzahlkalkulation muss im Rahmen der konkreten Studienplanung erfolgen.

Für Studien mit mittlerer Fallzahl (hier ca. 150 Patientinnen und Patienten) und normalem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 5.500 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Da die geschätzte Fallzahl am unteren Ende der Kategorie mittelgroß liegt, ist dies eine eher konservative Annahme. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 825.000 € berechnen.

Die Zahlen zur Kostenschätzung haben orientierenden Charakter und sind nicht als Grundlage für vertragliche Kostenvereinbarungen geeignet.

6. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/ Verfahrensschritt
16.12.2021	Plenum	Einleitung des Beratungsverfahrens zur Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V
23.06.2022	UA MB	Beschluss zur Ankündigung des Beratungsverfahrens im Bundesanzeiger und Freigabe des Fragenkatalogs zur strukturierten Einholung von ersten Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Beratungsverfahrens (gemäß 2. Kapitel § 6 VerFO)
30.06.2022		Ankündigung des Beratungsverfahrens im Bundesanzeiger
	UA MB	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
	UA MB	Mündliche Anhörung und Würdigung der Stellungnahmen
	UA MB	Beratung der Beschlussempfehlung
	Plenum	Abschließende Beratung und Beschlussfassung

7. Fazit

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt die Richtlinie zur Erprobung der neuromuskulären Feedbacktherapie zur Behandlung von querschnittgelähmten Patientinnen und Patienten.

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Stellungnahme zur Erprobungs-Richtlinie: Neuromuskuläre Feedbacktherapie bei Querschnittlähmung (ER-21-006)

Deutschsprachige Medizinische Gesellschaft für Paraplegiologie e.V. (DMGP), Berlin
09.02.2023

Zu §1 Zielsetzung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
keine	

Zu §2 Fragestellung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Unter Berücksichtigung der einschlägigen Literatur erscheint der Nachweis einer Überlegenheit der mit der neuromuskulären Feedbacktherapie nicht realistisch.</p>	<p>Als primärer Endpunkt soll in der geplanten Studie die Gehfähigkeit (z. B. im Sinne von Gehstrecke oder -geschwindigkeit) nach dreimonatiger Behandlungsphase in Interventions- und Kontrollgruppe herangezogen werden.</p> <p>Leider sind die „potentialbegründenden Studien“ nicht explizit genannt. In der Studie von Grasmücke et al. von 2017 wird von einer mittleren Verbesserung der Geschwindigkeit im 10 Meter Gehstest und der Gehstrecke gemessen mit dem 6-Min. Gehstest von 50% nach Abschluss der mit dem Gerät durchgeführten neuromuskulären Feedbacktherapie berichtet.</p> <p>Allerdings sind Verbesserungen in einer vergleichbaren Größenordnung auch von anderen Lokomotionsstudien (mit und ohne robotische Unterstützung) mit Patienten mit chronisch inkompletter Querschnittlähmung bei teilweise kürzeren Therapiedauern bekannt (Harkema 2012; Wirz et al. 2003, Rupp et al. 2015, Bach Baunsgaard et al. 2018).</p> <p>Die alleinige Heranziehung der Studien von Field-Fote 2011 und Forester 2014 zur Abschätzung der Verbesserungen der Vergleichsinterventionen ist nicht ausreichend, da diese Studien nicht repräsentativ sind. Vor allem die in Forester 2014 angegebenen Schwellwerte für Gehgeschwindigkeit im 10 Meter Gehstest und Gehstrecke im 6 Min. Gehstest zur Umsetzung einer außerhäuslichen Mobilität sind aufgrund des Observationscharakters der Studie mit z.T widersprüchlichen Angaben zum Start des Trainings nach Eintritt der</p>

	<p>Querschnittlähmung und der extremen Heterogenität des Behandlungsprogramms (Anzahl Sessions und Gesamttherapiedauer) mit größter Vorsicht zu behandeln.</p> <p>Insgesamt ist bei der Heterogenität der Studienpopulation nicht vom erfolgreichen Nachweis der Überlegenheit einer der untersuchten Therapieverfahren auszugehen. Die Fallzahl von 150 Studienteilnehmern ist unter Einbeziehung der o.g. Literatur als nicht ausreichend anzusehen.</p>
--	--

Zu §3 Population	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>In die Erprobungsstudie einzuschließen sind querschnittgelähmte Patientinnen und Patienten mit chronischen Rückenmarksverletzungen (mindestens <u>zwölf Monate</u> nach der Verletzung), bei denen <u>sensomotorische</u> Restfunktionen an den unteren Extremitäten erhalten sind und <u>keine neurologische Spontanerholung und damit</u> unter leitliniengerechter konventioneller Therapie keine Verbesserung der Gehfähigkeit mehr erwartbar ist.</p>	<p>Speziell bei Menschen mit motorisch inkompletter Lähmungssituation kann noch eine Spontanerholung im Zeitraum 6 Monate – 12 Monate stattfinden. Für eine stabile Baseline (abgeschlossene neurologische Erholung) sollten Patienten frühestens 12 Monate nach Trauma eingeschlossen werden. In der Studie von Grasmücke et al. 2017 (potentialbegründende Studie?) wurden Patienten erst nach mindestens 1 Jahr nach Eintritt der Querschnittlähmung - meistens jedoch deutlich später - eingeschlossen.</p>
<p>Es sollten Mindestanforderungen hinsichtlich Rumpfstabilität und ggfs. erhaltene Funktionen der oberen Extremitäten definiert werden.</p> <p>Generell sollten nur Patienten mit einer traumatischen oder ggfs. einzeitigen ischämischen Querschnittlähmung eingeschlossen werden, weil im Gegensatz zu Patienten mit nichttraumatischen Lähmungsursachen bei diesen zum Zeitpunkt des Studieneinschluss von einer stabilen neurologischen Situation ausgegangen werden kann.</p> <p>Ein mögliches Problem könnte ein Ceiling-Effekt darstellen, wenn Patienten mit annähernd normaler Gehfunktion eingeschlossen werden. Ein Ceiling-Effekt sollte über ein entsprechendes Einschlusskriterium abgefangen werden.</p>	

Zu §4 Intervention und Vergleichsintervention	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>(4) Es muss gewährleistet sein, dass die Prüf- und Vergleichsintervention bei jedem Leistungserbringer durchgeführt wird.</p> <p>Um eine bestmögliche Vergleichbarkeit zu erzielen und unter Berücksichtigung der zitierten AWMF-Leitlinie „Rehabilitation der unteren Extremität, der Steh- und Gehfunktion bei Menschen mit Querschnittlähmung“ müsste als Vergleichsintervention auf jeden Fall Körpergewichtsentlastende Laufbandtherapie (ohne HAL-System) gewählt werden, da in der vermutlich potentialbegründenden Studie (Grasmücke et al 2017) das HAL-System zu 100% in Kombination mit körpergewichtsentlastender Laufbandtherapie eingesetzt wurde. Auf die Problematik dieser Form der Gerätegestützten Therapie, die nicht im Heilmittelkatalog abgebildet ist, wird weiter unten hingewiesen.</p>	<p>Zur Vermeidung eines Bias in den Studiengruppen muss jede leistungserbringende Einrichtung sowohl die Prüf- als auch die Vergleichsintervention durchführen. Es ist durch die Implementierung eines geeigneten Randomisierungsverfahrens sicherzustellen, dass bei jedem Leistungserbringer Studienteilnehmer sowohl der Prüfinterventions- als auch der Vergleichsintervention zugeführt werden.</p>
<p>(3) Die Häufigkeit und die Dauer der Vergleichsintervention, und der Prüfintervention <u>und der konventionellen Therapie</u> (wobei unklar ist, was unter „konventioneller Therapie“ zu verstehen ist. Besser wäre hier Therapie gemäß Heilmittelkatalog, die jedoch wie weiter unten ausgeführt im Bereich Physiotherapie kein körpergewichtsentlastendes Laufband enthält) sollen vergleichbar sein.</p>	<p>Da Umfang und Intensität jeglicher physiotherapeutischer Maßnahmen einen Einfluss auf die Endpunkte haben kann, sollte neben Vergleichs- und Prüfintervention auch die Häufigkeit, Dauer und ggfs. Inhalt der konventionellen Therapie vergleichbar sein.</p>
	<p>Ein signifikanter Teil von Patienten mit traumatischer Querschnittlähmung kann nicht eingeschlossen werden, da die Leistungserbringung im Rahmen der gesetzlichen Unfallversicherung erfolgt. Lt. Zahlen des Hamburger Querschnittgelähmtenregisters (unpublished data) und des seit Juli 2020 in den Produktivbetrieb gegangenen</p>

DMGP ParaReg-Registers sind ca. 30% aller frisch traumatisch gelähmten Patienten entweder versichert über die DGUV (20%) oder einer privaten Krankenversicherung (10%).

Leistungserbringer, die an der vertragsärztlichen Versorgung teilnehmen (Physiotherapie-Praxen), sind nicht in der Lage, Gangtherapien im geforderten Ausmaß zu erbringen. Gemäß der Einschlusskriterien müssten auch Menschen mit inkompletter Querschnittslähmung eingeschlossen werden, die auch mit Hilfsmitteln noch nicht selbständig gehfähig sind. Bei diesen Menschen kann die Gangtherapie nur unter Körpergewichtsentlastung (üblicherweise auf dem Laufband) durchgeführt werden. Eine Geräte-gestützte Therapie in dieser Form wird in Physiotherapie-Praxen nicht regelhaft vorgehalten und ist nicht im Heilmittelkatalog abgebildet. Für erwachsene Menschen mit Querschnittslähmung kommt gemäß Heilmittelkatalog aus physiotherapeutischer Sicht keine Anwendung in Frage, die den in der AWMF-Leitlinie genannten Maßnahmen entspricht. Gleichzeitig ist aber auch zu berücksichtigen, dass sich der Geltungsbereich der genannten Leitlinie ausschließlich auf den „Akut- und Rehabilitationsbereich“ beschränkt. Der Geltungsbereich der Leitlinie erstreckt sich nicht auf den ambulanten Sektor (6 bzw. 12 Monate nach Eintritt der Querschnittslähmung). Außerdem ist die deutliche erhöhte Behandlungsfrequenz, die im Rahmen der Studie auch für Vergleichsinterventionen angezeigt wäre, nicht durch den Heilmittelkatalog abgebildet. Gemäß „Diagnoseliste besonderer Verordnungsbedarf“ (Stand 1.1.2023), der eine erhöhte Behandlungsfrequenz ermöglichen würde, darf „ZN“ (KG-ZNS - ... unter Einsatz der Techniken nach Bobath, Vojta oder PNF...) und „AT“ (KG-Atemtherapie) bei Verletzungen des Rückenmarks „längstens 1 Jahr nach Akutereignis“ in besonderem Umfang verordnet werden. Keine der genannten Maßnahmen inkludieren körpergewichtsentlastendes Laufbandtraining.

Dies widerspricht der Feststellung in Anhang 2 („Tragende Gründe“) Seite 4: „Diese Gangtrainings sind im Rahmen einer Krankengymnastik gemäß Heilmittel-Richtlinie zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erbringbar“.

Idealerweise müsste auch die zu prüfende Intervention in einer heimatnahen Physiotherapiepraxis durchgeführt werden, was jedoch auch unrealistisch ist, da in einem derartigen Setting keine aufwändigen Studien in dieser Art durchgeführt werden können. Eine stationäre Behandlung in einem Querschnittgelähmtenzentrum über den Zeitraum von 3 Monaten, nur um eine entsprechende klinische Studie durchzuführen, ist nicht abbildbar. Inwieweit alle von der DMGP akkreditierte Querschnittgelähmtenzentren nach § 108 SGB V zugelassen sind, kann nicht abschließend beurteilt werden, da es hier sehr uneinheitliche Regelungen gibt. Die meisten Querschnittgelähmtenzentren sind an BG Unfallkliniken angeschlossen. So ist das BG Klinikum Hamburg als Plankrankenhaus geführt, das BG Klinikum Murnau wiederum nicht. Die Klinik für Paraplegiologie am Universitätsklinikum Heidelberg ist nach § 108 SGB V zugelassen. Das Universitätsklinikum Heidelberg hat auch eine Zulassung für ambulanten Heilmittelerbringung bei GKV Patienten. Es ist davon auszugehen, dass fast alle anderen Querschnittgelähmtenzentren keine derartige Zulassung haben. Die Durchführung einer aufwändigen Studie wie intendiert ist im ambulanten Setting (niedergelassene Physiotherapiepraxen, wenige an Kliniken angegliederte ambulante Physiotherapien mit Zulassung für GKV-Patienten) sehr wahrscheinlich nicht durchführbar.

Zu §5 Endpunkte	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Endpunkte zur <u>Mobilität</u> , einschließlich Gehfähigkeit (z. B. im Sinne von Gehstrecke oder -geschwindigkeit)	Endpunkte sollten sich auf Mobilität und nicht auf Morbidität beziehen.

Zu §6 Studientyp und Beobachtungszeitraum	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Eine stratifizierte Randomisierung ist in Erwägung zu ziehen.	<p>Es ist nicht klar, auf welcher Basis eine Stratifizierung bei dem einzuschließenden Patientenkollektiv vorgenommen werden soll.</p> <p>Es ist zu befürchten, dass die in den beteiligten Einrichtungen zur Verfügung stehenden Therapieverfahren und Technologien bei der Randomisierung eine Rolle spielen. Dieses würde einen erheblichen Bias in der Qualität der Therapiedurchführung und der Assessments darstellen, da Einrichtungen, die über die Möglichkeiten zu einer gerätegestützten Lokomotionstherapie verfügen generell über einen höheren Ausbildungsstand des Personals hinsichtlich GCP besitzen.</p>
(1) Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden, <u>wobei eine Randomisierung für jede leistungserbringende Einrichtung getrennt vorgenommen werden muss.</u>	Um einen Zentrumseffekt bzw. -bias zu vermeiden, muss eine Randomisierung auf Einrichtungsebene vorgenommen werden. Eine Möglichkeit wäre eine Blockrandomisierung pro leistungserbringender Einrichtung.
(4) Die Art und Anzahl der <u>Vergleichsintervention</u> und weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Querschnittlähmung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sind zu dokumentieren. Zudem ist die Art der Gangtherapie in der Vergleichsgruppe zu dokumentieren.	<p>Da Umfang und Intensität jeglicher physiotherapeutischer Maßnahmen einen Einfluss auf die Endpunkte haben kann, sollte die Art und Anzahl aller physio- und ergotherapeutischer Maßnahmen dokumentiert werden. Hierzu zählt auch die Hilfsmittelversorgung.</p> <p>Konventionelle Therapie ist zu spezifizieren. Wie bereits angemerkt, kommt als Vergleichsintervention im ambulanten Setting unmittelbar nur körpergewichtsentlastendes Laufbandtraining in Frage. Ggf. bei Festlegung von „Dosisuntergrenzen“ kann diese Vergleichsintervention mit Gehtraining über ebenen Grund kombiniert werden.</p>

Zu §7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Keine	

Zu §8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Keine	

Zusammenfassend ist festzustellen, dass nicht davon auszugehen ist, dass die Prüfintervention (HAL-System mit körperrgewichtsentlastender Laufbandtherapie) mit hoher Wahrscheinlichkeit einen signifikanten Benefit in Bezug auf die genannten primären Endpunkte bei Menschen mit chronischer Querschnittlähmung erbringen wird. Dies ergibt sich allein daraus, dass vergleichbare Interventionen (s. entsprechende Referenzen) bei chronisch Querschnittgelähmten, z.B. Anwendung der körperrgewichtsentlastenden Laufbandtherapie, zu vergleichbaren Verbesserungen (vorher-nachher) geführt haben. Es ist nicht ersichtlich, dass das HAL-System (Exoskelett mit Feedback-Funktion), welches in der geplanten Untersuchung ebenfalls nur zusammen mit körperrgewichtsentlastender Laufbandtherapie eingesetzt werden soll, über das Laufbandtraining hinaus zusätzliche signifikante Verbesserungen erzielen wird. Wenn man nichtsdestotrotz eine Studie durchführen möchte, muss die Vergleichsintervention zwingend körperrgewichtsentlastende Laufbandtherapie in identischer Intensität beinhalten. Bei Festlegung von „Dosisuntergrenzen“ die zurückgelegte Gehstrecke betreffend, kann und sollte auch Gehtraining über ebenen Grund hinzugefügt werden. Zu bedenken ist allerdings, dass 1) die Inhalt der Vergleichsintervention (körperrgewichtsentlastendes Laufbandtraining) sowie 2) die intendierte Intensität der Vergleichsintervention jenseits des 1. Jahres nach Eintritt der Querschnittlähmung nicht im Heilmittelkatalog abgebildet sind.

Referenzen

- Grasmücke D, Zierjacks A, Jansen O et al. Against the odds: what to expect in rehabilitation of chronic spinal cord injury with a neurologically controlled Hybrid Assistive Limb exoskeleton. A subgroup analysis of 55 patients according to age and lesion level. *Neurosurg Focus* 2017; 42(5): E15. doi: 10.3171/2017.2.FOCUS171.
- Field-Fote EC, Roach KE. Influence of a locomotor training approach on walking speed and distance in people with chronic spinal cord injury: a randomized clinical trial. *Phys Ther* 2011; 91(1): 48-60. <https://dx.doi.org/10.2522/ptj.20090359>.
- Forrest GF, Hutchinson K, Lorenz DJ et al. Are the 10 meter and 6 minute walk tests redundant in patients with spinal cord injury? *PLoS One* 2014; 9(5): e94108. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0094108>.
- Alexeeva N, Sames C, Jacobs PL, Hobday L, Distasio MM, Mitchell SA, Calancie B. Comparison of training methods to improve walking in persons with chronic spinal cord injury: a randomized clinical trial. *J Spinal Cord Med*. 2011; 34(4):362-79. doi: 10.1179/2045772311Y.0000000018. PMID: 21903010; PMCID: PMC3152808.
- Harkema SJ, Schmidt-Read M, Lorenz DJ, Edgerton VR, Behrman AL. Balance and ambulation improvements in individuals with chronic incomplete spinal cord injury using locomotor training-based rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2012; 93(9):1508–17. doi: 10.1016/j.apmr.2011.01.024 PMID: 21777905
- Wirz M, Zemon DH, Rupp R, Scheel A, Colombo G, Dietz V, Hornby TG. Effectiveness of automated locomotor training in patients with chronic incomplete spinal cord injury: a multicenter trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005; 86(4):672-80. doi: 10.1016/j.apmr.2004.08.004. PMID: 15827916.
- Rupp R, Schließmann D, Plewa H, Schuld C, Gerner HJ, Weidner N, Hofer EP, Knestel M. Safety and efficacy of at-home robotic locomotion therapy in individuals with chronic incomplete spinal cord injury: a prospective, pre-post intervention, proof-of-concept study. *PLoS One*. 2015; 10(3):e0119167. doi: 10.1371/journal.pone.0119167. Erratum in: *PLoS One*. 2015;10(4):e0126999. PMID: 25803577; PMCID: PMC4372343.
- Bach Baunsgaard C, Vig Nissen U, Katrin Brust A, Frotzler A, Ribeill C, Kalke YB, León N, Gómez B, Samuelsson K, Antepohl W, Holmström U, Marklund N, Glott T, Opheim A, Benito J, Murillo N, Nachtegaal J, Faber W, Biering-Sørensen F. Gait training after spinal cord injury: safety, feasibility and gait function following 8 weeks of training with the exoskeletons from Ekso Bionics. *Spinal Cord*. 2018; 56(2):106-116. doi: 10.1038/s41393-017-0013-7.

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Deutschsprachige Medizinische Gesellschaft für Paraplegiologie e.V. (DMGP), Berlin		
Die Anhörung findet voraussichtlich im März/April 2023 statt.		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil.
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	

Gemeinsamer Bundesausschuss

Frau Martina Sommer

Postfach 12 06 06
10596 Berlin

Kontaktperson: Motoaki Komiya
Telefon: 02 34 / 587 300-0
Telefax: 02 34 / 587 300-1
Date: 08.02.2023

Anschreiben zur Einreichung der Stellungnahme:

Stellungnahme zur Erprobungs-Richtlinie: Neuromuskuläre Feedbacktherapie bei Querschnittslähmung (ER-21-006)

Bochum, 08.02.2023

Sehr geehrte Martina Sommer,

hiermit möchte die Cyberdyne Care Robotics GmbH sich Bedanken bei dem Gemeinsamen Bundesausschuss für die Anerkennung des Erprobungs-Verfahrens für die Neuromuskuläre Feedbacktherapie bei Querschnittslähmung (ER-21-006) und die Möglichkeit eine schriftliche Stellungnahme der vorliegenden Richtlinien einreichen zu können.

Diesbezüglich ist zu sagen:

Wir sind mit den angekündigten Inhalten der Richtlinien im Allgemeinen einverstanden. Unsere Stellungnahme ist dem Formular zur Abgabe einer Stellungnahme zu entnehmen. Als Referenzinformation möchten wir hinzufügen, dass die neuromuskuläre Feedbacktherapie seit 2013 von der gesetzlichen Unfallversicherung der Berufsgenossenschaften mit 500 Euro/Sitzung übernommen wird.

Wir werden bei der Ausarbeitung der Details des Studienprotokolls so weit wie möglich mit dem UWI zusammenarbeiten, sollte dies gewünscht sein.

Bei Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung

Mit freundlichen Grüßen

Cyberdyne Care Robotics GmbH
Geschäftsführer

Motoaki Komiya



CYBERDYNE
Care Robotics
GmbH

Hunscheidtstr. 34
D-44789 Bochum

Tel.: +49/234/587 300-0

Fax: +49/234/587 300-1

E-Mail: bochum@ccr-deutschland.de

www.ccr-deutschland.de

Hunscheidtstraße 34
44789 Bochum

Tel. + (49) 234 / 587 300-0

Fax + (49) 234 / 587 300-1

Homepage: www.ccr-deutschland.de

E-Mail: bochum@ccr-deutschland.de

Commerzbank Bochum

Konto-Nr. 394167100

BLZ 430 400 36

Swift COBADEFFXXX

IBAN DE78 4304 0036

0204 1671 00

HRB 14574

Amtsgericht Bochum

Steuernummer: 306/5873/1286

UST.ID-Nr.: DE291204009

Geschäftsführer:

Dr Yoshiyuki Sankai

Motoaki Komiya

Shinji Uga

Yohei Suzuki



**Stellungnahme zur Erprobungs-Richtlinie: Neuromuskuläre Feedbacktherapie bei
Querschnittlähmung (ER-21-006)**

Cyberdyne Care Robotics GmbH
08.02.2023

Zu §1 Zielsetzung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Kein Änderungsvorschlag

Zu §2 Fragestellung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Kein Änderungsvorschlag

Zu §3 Population	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Kein Änderungsvorschlag

Zu §4 Intervention und Vergleichsintervention	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Kein Änderungsvorschlag

Zu §5 Endpunkte	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Kein Änderungsvorschlag

Zu §6 Studientyp und Beobachtungszeitraum	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Kein Änderungsvorschlag

Zu §7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Kein Änderungsvorschlag

Zu §8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
	<p>Therapeuten, die von den Studienzentren für die Teilnahme an der Studie gestellt werden, müssen/sollten auf die Behandlung von den Probanden vorbereitet werden, indem sie folgende Punkte erfüllen:</p> <p>a. Spezielles Schulungsprogramm zur Erlernung der Bedienung des für die neuromuskuläre Feedbacktherapie verwendeten Studiengeräts sowie Überprüfung der Gerätebedienung(obligatorisch);</p> <p>b. Eine gewisse Erfahrung mit der Anwendung des Geräts bei geeigneten Patienten vor dem Eingriff des ersten Studienteilnehmers.</p> <p>Um die Therapeuten während der Studie zu unterstützen, wird der Antragsteller in Zusammenarbeit mit dem Hersteller des Geräts entweder vor Ort oder aus der Ferne Unterstützung</p>

	leisten, um die ordnungsgemäße und ausreichende Verwendung des Studiengeräts sicherzustellen.
--	---

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Cyberdyne Care Robotic GmbH		
Die Anhörung findet voraussichtlich im März/April 2023 statt.		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	„Wir nehmen teil.“
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	„Wir nehmen teil.“
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	„Wir nehmen nicht teil.“



Bundesärztekammer
Arbeitsgemeinschaft der deutschen Ärztekammern

Berlin, 31.01.2023

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin
www.baek.de

Dezernat 3
Qualitätsmanagement,
Qualitätssicherung und
Patientensicherheit

Fon +49 30 400 456-430
Fax +49 30 400 456-455
E-Mail dezernat3@baek.de

Diktatzeichen: Zo/Wd
Aktenzeichen: 872.010

Bundesärztekammer | Postfach 12 08 64 | 10598 Berlin

per E-Mail

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung und
veranlasste Leistungen
Frau Martina Sommer
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

Stellungnahme der Bundesärztekammer gem. § 91 Abs. 5 SGB V zur Richtlinie zur Erprobung: Neuromuskuläre Feedbacktherapie bei Querschnittlähmung
Ihr Schreiben vom 13.01.2023

Sehr geehrte Frau Sommer,

vielen Dank für Ihr Schreiben vom 13.01.2023, in welchem der Bundesärztekammer Gelegenheit zur Stellungnahme gem. § 91 Abs. 5 SGB V zum Thema „Neuromuskuläre Feedbacktherapie bei Querschnittlähmung“ (Erp-RL) gegeben wird.

Die Bundesärztekammer wird in dieser Angelegenheit von ihrem Stellungnahmerecht keinen Gebrauch machen.

Mit freundlichen Grüßen
i. A.

Dr. rer. nat. Ulrich Zorn, MPH
Leiter Dezernat 3



Geschäftsstelle der
Bundesärztekammer
in Berlin

Balance and Ambulation Improvements in Individuals With Chronic Incomplete Spinal Cord Injury Using Locomotor Training–Based Rehabilitation

Susan J. Harkema, PhD, Mary Schmidt-Read, MS, DPT, Douglas J. Lorenz, PhD, V. Reggie Edgerton, PhD, Andrea L. Behrman, PhD, PT

ABSTRACT. Harkema SJ, Schmidt-Read M, Lorenz DJ, Edgerton VR, Behrman AL. Balance and ambulation improvements in individuals with chronic incomplete spinal cord injury using locomotor training–based rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 2012;93:1508-17.

Objective: To evaluate the effects of intensive locomotor training on balance and ambulatory function at enrollment and discharge during outpatient rehabilitation after incomplete SCI.

Design: Prospective observational cohort.

Setting: Seven outpatient rehabilitation centers from the Christopher and Dana Reeve Foundation NeuroRecovery Network (NRN).

Participants: Patients (N=196) with American Spinal Injury Association Impairment Scale (AIS) grade C or D SCI who received at least 20 locomotor training treatment sessions in the NRN.

Interventions: Intensive locomotor training, including step training using body-weight support and manual facilitation on a treadmill followed by overground assessment and community integration.

Main Outcome Measures: Berg Balance Scale; Six-Minute Walk Test; 10-Meter Walk Test.

Results: Outcome measures at enrollment showed high variability between patients with AIS grades C and D. Significant improvement from enrollment to final evaluation was observed in balance and walking measures for patients with AIS grades C and D. The magnitude of improvement significantly differed between AIS groups for all measures. Time since SCI was not associated significantly with outcome measures at enrollment, but was related inversely to levels of improvement.

Conclusions: Significant variability in baseline values of functional outcome measures is evident after SCI in individuals with AIS grades C and D and significant functional recovery can continue to occur even years after injury when provided with locomotor training. These results indicate that rehabilitation, which provides intensive activity-based therapy, can result in functional improvements in individuals with chronic incomplete SCI.

Key Words: Gait disorders, neurologic; Locomotion; Rehabilitation; Spinal cord injuries; Walking.

© 2012 by the American Congress of Rehabilitation Medicine

LOCOMOTOR TRAINING is a rehabilitation strategy designed to enhance the recovery of postural control, balance, standing, walking, health, and quality of life after neurologic injury or disease based on scientific and clinical evidence.¹⁻⁶ As an activity-based therapy, locomotor training is a therapeutic intervention that results in neuromuscular activation below the level of the lesion to promote recovery of motor function with the goal of retraining the nervous system to recover a specific task.⁷⁻¹¹ Activation of the neuromuscular system occurs during repetitive and progressive practice of the desired task; “activity-dependent plasticity” promotes functional reorganization of the neuromuscular system.

The loss of balance and ambulation after neurologic injury has been attributed primarily to the dominance of supraspinal over spinal mechanisms.^{6,12} Thus, the role of the spinal cord and importance of afferent input in the recovery of function has not been considered predominantly during rehabilitation. However, there is extensive evidence in vertebrates that through interaction with task-specific afferent input, the spinal neural circuitry can support recovery of standing and stepping.¹³⁻¹⁵ Evidence suggests that the human spinal circuitry has maintained properties similar to those of other vertebrates.^{7,10,16}

However, many therapeutic interventions have not taken full advantage of these properties and focus primarily on using the uninjured components of the neuromuscular system to accommodate and compensate for neurologic deficits.¹⁷⁻²¹ For example, during the rehabilitation process, therapists will use assistive devices (eg, braces to support weak limbs, a wheelchair for mobility) or alternative behavioral strategies that tend to minimize the use of the injured components of the neuromuscular system as the means for patients to achieve a functional goal. Such strategies do not capitalize on the significant functional

From the Department of Neurological Surgery, Kentucky Spinal Cord Research Center, University of Louisville, Louisville (Harkema); Frazier Rehab Institute, Louisville, KY (Harkema); Magee Rehabilitation Hospital, Philadelphia, PA (Schmidt-Read); Department of Bioinformatics and Biostatistics, School of Public Health and Information Science, University of Louisville, Louisville, KY (Lorenz); Departments of Integrative Biology and Physiology and Neurobiology and the Brain Research Institute, University of California, Los Angeles, CA (Edgerton); Department of Physical Therapy, University of Florida, Gainesville (Behrman); and Brain Rehabilitation Research Center, Malcom Randall Veterans Affairs Medical Center, Gainesville, FL (Behrman).

Supported by the Centers for Disease Control and Prevention and the Christopher and Dana Reeve Foundation (grant/cooperative agreement no. U10/CCU220379).

No commercial party having a direct financial interest in the results of the research supporting this article has or will confer a benefit on the authors or on any organization with which the authors are associated.

The contents of this article are solely the responsibility of the authors and do not necessarily represent the official views of the Christopher and Dana Reeve Foundation or Centers for Disease Control and Prevention, Department of Veterans Affairs, and the U.S. Government.

Reprint requests to Susan J. Harkema, PhD, 220 Abraham Flexner Way, Ste 1506, Louisville, KY 40202, e-mail: susan.harkema@jhsmh.org.

In-press corrected proof published online on Jul 20, 2011, at www.archives-pmr.org.

0003-9993/12/9309-0059\$36.00/0

doi:10.1016/j.apmr.2011.01.024

List of Abbreviations

AIS	American Spinal Injury Association Impairment Scale
NRN	NeuroRecovery Network

potential remaining below the lesion after SCI. Determinations of the progress of neurologic rehabilitation then may rely on therapists' subjective and objective reports (eg, FIM) and assessment of the success of the compensatory strategies, which may not be consistent with the patients' expectations of recovery.²² Locomotor training focuses on task-specific training of the injured components to return functioning as closely as possible to preinjury levels of neuromuscular control.^{2,23}

Although the objective is to reach the highest level of functioning that can be regained to benefit the patient, the cost of the intervention also must be considered. Presently, the number of physical therapy outpatient visits is dictated by insurance coverage annual limits, which are based on traditional compensatory interventions, or the patient's ability to self-pay with little consideration of the number of visits that may result in therapeutic and meaningful benefit. Justifying insurance reimbursement for therapy sessions that focus on recovery of neuromuscular control for achieving balance and walking is critically important. Thus, it is important to define the efficacy and effectiveness of locomotor training for a given number of training sessions by providing clear evidence of functional improvements gained in specific populations.²⁴⁻²⁶

Despite the prevalence of activity-based interventions in the literature, there is a remarkable lack of standardization for techniques and methods of assessment.²⁵⁻²⁷ Some studies have emphasized the body-weight support and treadmill environment as the sole training environment, whereas others have identified a need to transfer skills from the treadmill environment to over ground and to home and community.^{2,28-31} The number and duration of rehabilitative sessions differ between studies. Additionally, the combination of lack of standardization of outcome measures used to determine efficacy and the often small sample sizes have resulted in critically underpowered studies from a statistical perspective.^{25,26} The largest population of individuals with SCI studied to date is the acute SCI-Locomotor Training trial with an intent-to-treat analysis of 117 participants, 58 receiving locomotor training with 26 individuals classified with upper motor neuron injuries as American Spinal Injury Association Impairment Scale (AIS) grade C and 1 classified as AIS grade D compared with control participants receiving usual care (26 with AIS grade C, 1 with AIS grade D).³² Most other studies have assessed outcomes in cohorts of fewer than 20 patients.^{11,25,30,33} Thus, there is a need to evaluate the effectiveness of locomotor training by using a standardized protocol and outcomes with a large sample of participants with upper motor neuron incomplete SCI.

The NeuroRecovery Network (NRN) has provided a means to enroll, evaluate, and train a sufficiently large number of individuals with incomplete SCI with a focus on recovery to begin to establish the functional consequences of locomotor training under well-controlled conditions (see the article "Establishing the NeuroRecovery Network: Multisite Rehabilitation Centers That Provide Activity-Based Therapies and Assessments for Neurologic Disorders" earlier in this issue). The purpose of this study was to examine balance and walking outcomes in a large number of individuals (N=196) across the 7 NRN centers by using a standardized locomotor training protocol and standardized assessments of balance and gait outcomes with the Berg Balance Scale, Six-Minute Walk Test, and 10-Meter Walk Test. Our aim was to assess whether individuals with clinically incomplete SCI could respond to task-specific training that focuses on providing appropriate afferent input to facilitate the functional reorganization of spinal circuitry to improve functional outcomes. We hypothesized that individuals with motor-incomplete SCI would benefit from 20 or more sessions of locomotor training with significantly im-

proved walking speed and distance and higher scores when assessing balance.

METHODS

Participants

Consecutive patients (N=196) with incomplete SCI were enrolled from February 2005 through June 2009 across 7 outpatient clinical sites in the Christopher and Dana Reeve Foundation NRN. These centers include Boston Medical Center, Boston, MA; Frazier Rehab Institute, Louisville, KY; Kessler Institute for Rehabilitation, West Orange, NJ; Magee Rehabilitation Hospital, Philadelphia, PA; Ohio State University Medical Center, Columbus, OH; Shepherd Center, Atlanta, GA; and The Institute for Rehab and Research, Houston, TX. Patients were selected for participation in the NRN locomotor training program and data evaluation based on (1) the presence of a nonprogressive spinal cord lesion above T11, (2) no current participation in an inpatient rehabilitation program, (3) no use of onabotulinumtoxinA or other medications for chemodeneration for spasticity for the prior 3 months, (4) some lower-limb movement or visible voluntary contraction, (5) the capacity to generate a lower-limb reciprocal alternating flexion/extension stepping pattern in the step-training environment, (6) medical referral by a physician for physical therapy, and (7) had received a minimum of 20 locomotor training therapy sessions. Patients using antispasticity medications were weaned from their use during participation in the NRN program and as directed by the NRN physician according to the standardized NRN protocol.

Outcome Measures

Physicians or physical therapists conducted the International Standards for the Neurological Classification of SCI examination and classification to determine AIS^{34,35} designation when the individual enrolled in the program. Therapists assessed patients using the Berg Balance Scale,³⁶⁻³⁸ Six-Minute Walk Test,³⁹⁻⁴² and 10-Meter Walk Test^{40,41} for baseline evaluation, interim testing approximately every 20 therapy sessions (17±5 sessions), and postintervention evaluation upon discharge with a median of 4 (minimum, 2; maximum, 14) evaluations per patient. The 10-Meter Walk and Six-Minute Walk Tests were conducted according to defined standardized procedures for these measures,^{40,42} with the patient instructed to walk "as fast as you can." The patient was tested by using the same assistive device used on the initial evaluation for every reevaluation even if they had advanced to another assistive device in the home and community. No bracing, facilitation, or physical assistance was allowed during the tests. If the individual was unable to walk or required physical assistance during the tests, scores for the 10-Meter Walk and Six-Minute Walk Tests were recorded as zero.

Intervention

Patients received a median of 47 (minimum, 20; maximum, 251) total treatment sessions of a standardized protocol of locomotor training, with a median of 112 (minimum, 28; maximum, 649) days of enrollment. Locomotor training includes 3 components: (1) 1 hour of step training in the body-weight support on a treadmill environment, followed by 30 minutes of (2) overground assessment and (3) community integration. The step-training component consists of task-specific activities to retrain standing and walking with appropriate posture and kinematics using the body-weight support, treadmill, and manual facilitation of trainers, as well as verbal, visual, and tactile

cues. The overground assessment provides the therapist and patient with the opportunity to assess carryover from gains made in the body-weight support on a treadmill environment^a to the patient's postural and mobility strategy over ground and is a means to identify areas of focus for further retraining. The community integration component consists of instruction and discussion regarding how patients can implement the principles of locomotor training and integrate the therapeutic goals into their daily routines. Locomotor training guiding principles are followed in all 3 components and are to (1) maximize weight bearing in the legs, (2) optimize sensory cues appropriate for the specific motor task, (3) optimize posture and kinematics for each motor task, and (4) maximize recovery and minimize compensation. The equipment used included a closed-loop computer-controlled body-weight support system that controls treadmill speeds from 0.5 to 10mph and seating systems that include ergonomically appropriate support design for staff safety, harnesses of various sizes, front and side mirrors that provide visual feedback, and a variety of assistive devices, including rolling walkers, bilateral or unilateral crutches or canes, or trekking poles while avoiding the use of bracing. Discharge was standardized using an NRN discharge algorithm that considered functionally related changes other than balance and walking outcomes so that a patient could stay enrolled in the program without improving in these outcomes. Discharge also could occur due to the unavailability of resources or other patient-related considerations (see the article "Establishing the NeuroRecovery Network: Multisite Rehabilitation Centers That Provide Activity-Based Therapies and Assessments for Neurologic Disorders" earlier in this issue).

Data Analysis

Demographic and clinical characteristics were summarized by using mean \pm SD values for continuous data, median and minima and maxima or interquartile extrema values for skewed continuous and ordinal data, and counts and percentages for categorical data. Our statistical analyses evaluated improvements from NRN enrollment to last evaluation for the Berg Balance Scale, Six-Minute Walk Test, and 10-Meter Walk Test. We used nonparametric methods in evaluating our hypotheses to provide sufficient generality against violations of assumptions for parametric tests, such as the normality assumption. Enrollment to final evaluation changes for all patients and within the AIS grades C and D groups were tested nonparametrically by using Wilcoxon signed-rank test. Enrollment measurements and enrollment to final evaluation changes were compared between AIS groups by using the Wilcoxon rank-sum test regardless of the total number of therapy sessions. Associations between time since SCI and performance at enrollment and improvement from enrollment to the last evaluation were tested nonparametrically by using the Spearman rank-correlation coefficient. Analyses were conducted using the open-source R software program,^{43,b} and all hypothesis tests were conducted at the .05 level.

RESULTS

Demographic and Clinical Characteristics

Patients enrolled (N=196) in the NRN primarily were men with AIS grade D and cervical lesions (table 1). Most patients'

Table 1: Demographic and Clinical Characteristics at Enrollment of NRN Sample

Demographic and Clinical Characteristics	Full Sample (N=196)	AIS Grade C (n=66)	AIS Grade D (n=130)
Sex			
Men	148 (76)	53 (80)	95 (73)
Women	48 (24)	13 (20)	35 (27)
Age (y)	41 \pm 15	36 \pm 14	44 \pm 16
Injury level			
Cervical	138 (70)	38 (58)	100 (77)
Thoracic	58 (30)	28 (42)	30 (23)
Mechanism of injury			
Motor vehicle collision	68 (35)	24 (36)	44 (34)
Fall	45 (23)	18 (27)	27 (21)
Sporting accident	32 (16)	9 (14)	23 (18)
Nontrauma	19 (10)	4 (6)	15 (12)
Medical/surgical	18 (9)	7 (11)	11 (8)
Violence	11 (6)	4 (6)	7 (5)
Assistive walking device*			
Nonambulatory	71 (36)	49 (74)	22 (17)
Walker	71 (36)	15 (23)	56 (43)
Cane(s)/crutch(es)	41 (21)	2 (3)	39 (30)
None	13 (7)	0 (0)	13 (10)
Time since SCI (y)	0.9 (0.1, 25.8)	0.8 (0.2, 25.8)	1 (0.1, 21.6)
<1	101 (52)	36 (55)	65 (50)
1-3	43 (22)	18 (27)	25 (19)
\geq 3	52 (27)	12 (18)	40 (31)
Treatment and enrollment characteristics			
Time of NRN enrollment (d)	112 (28, 649)	166 (35, 649)*	95 (28, 562)*
Cumulative treatment sessions received	47 (20, 251)	60 (20, 251)*	40 (20, 213)*
Cumulative no. of evaluations	4 (2, 14)	5 (2, 14)*	4 (2, 12)*
Treatment intensity (treatment/evaluation)	17 \pm 5	17 \pm 5	16 \pm 5

NOTE. Values expressed as count (%) for categorical variables and mean \pm SD or median (minimum, maximum) for continuous variables. *Patients with AIS grades C and D significantly differed (Wilcoxon rank-sum test, $P<.001$).

injuries occurred traumatically, whether from motor vehicle collisions, falls, sports-related injuries, or violence. A notable characteristic of the NRN sample was the wide distribution of time since SCI, ranging from months to more than 2 decades. Patients' enrollment times and number of sessions ranged over a wide distribution from weeks to months. Patients with AIS grade C were enrolled longer, received more cumulative treatment sessions, and were evaluated on more occasions than those with AIS grade D (Wilcoxon rank-sum test, $P < .001$ for each), indicative of those with more severe impairment receiving more substantial treatment. The median time since injury and intensity of treatment per evaluation were not different between patients with AIS grades C and D.

Functional Ability at Enrollment

At enrollment into the NRN, values from the 3 functional outcome measures were highly variable across patients (figs 1–3, table 2). One hundred sixty-eight (86%) NRN patients (66 of 66 AIS grade C, 102 of 130 AIS grade D) scored lower than 45, the reported threshold for risk for falls for the Berg Balance Scale⁴⁴ (see fig 1D). Patients with AIS grade C SCI had significantly lower scores at enrollment than those with AIS grade D classification (Wilcoxon rank-sum test, $P < .001$).

Initial Six-Minute Walk Test distances and 10-Meter Walk Test speeds spanned a very wide range (see figs 1A–C, 2A–C; see table 2). Most patients with AIS grade C were unable to complete the Six-Minute Walk Test or 10-Meter Walk Test evaluations (see fig 2C) without therapist assistance at enrollment (see table 2). In contrast, most patients with AIS grade D were able to complete the Six-Minute Walk Test and 10-Meter Walk Test at enrollment (see fig 2D, see table 2). Patients with AIS grade D SCI walked significantly farther than those with AIS grade C SCI (rank-sum test, $P < .001$).

Functional Improvement

There was statistically significant functional improvement over time for NRN patients measured by using the Berg Balance Scale, Six-Minute Walk Test, and 10-Meter Walk Test (figs 1–4, see table 2). Fifty-seven percent of NRN patients improved on all 3 outcome measures, 87% improved on at least 1 outcome measure, 83% improved or remained stable on all 3 of these outcome measures, and 99% improved or were stable on at least 1 outcome measure.

Scores on the Berg Balance Scale significantly improved by an average of 9.6 points (see table 2) (Wilcoxon signed-rank test, $P < .001$). Increases were significant for patients with AIS

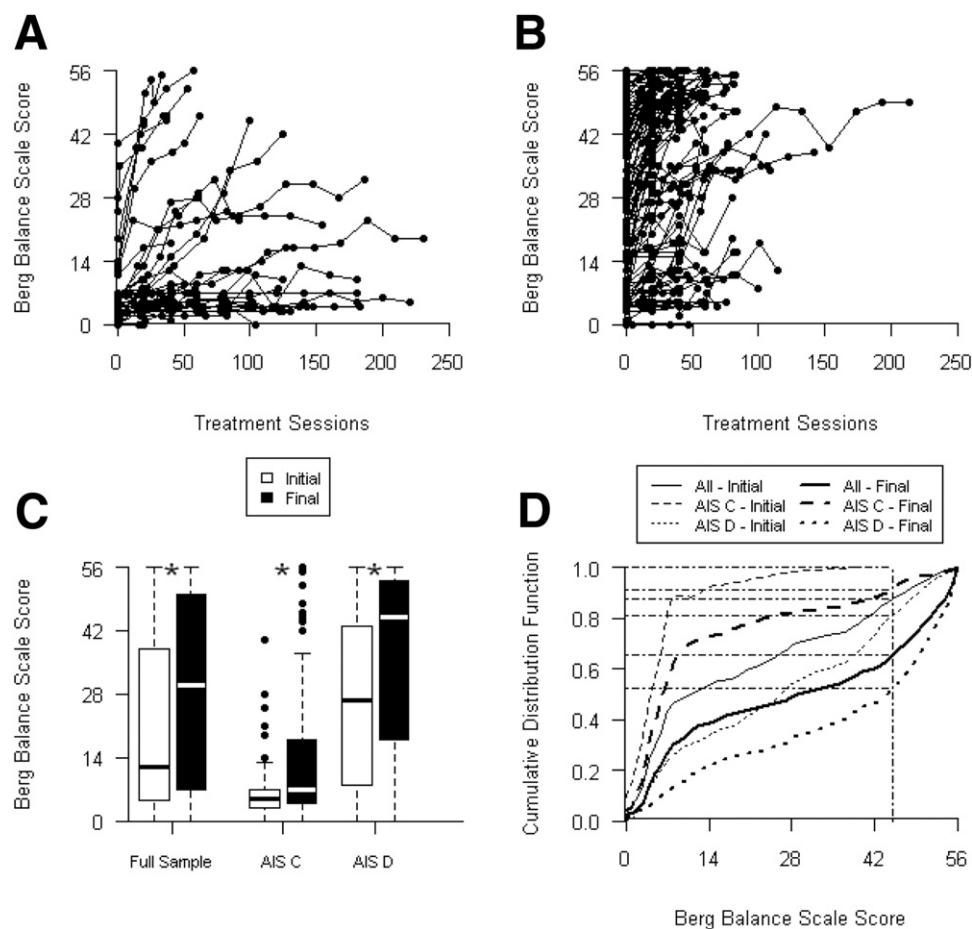


Fig 1. Plots of the Berg Balance Scale for NRN patients: Line plot of individual patient progress in patients with (A) AIS grade C (n=66) and (B) AIS grade D (n=130). (C) Box plot of initial and final evaluations for the full sample and by AIS grade. *Significant improvement from initial to final evaluation (Wilcoxon rank-sum test, $P < .001$). (D) Cumulative distribution functions (smoothed by a cubic spline) of initial and final evaluations for the full sample and patients with AIS grades C and D. Dash-dotted vertical line at Berg score of 45 indicates the threshold for fall risk, and dash-dotted horizontal lines provide the empirical cumulative distribution functions at 45.

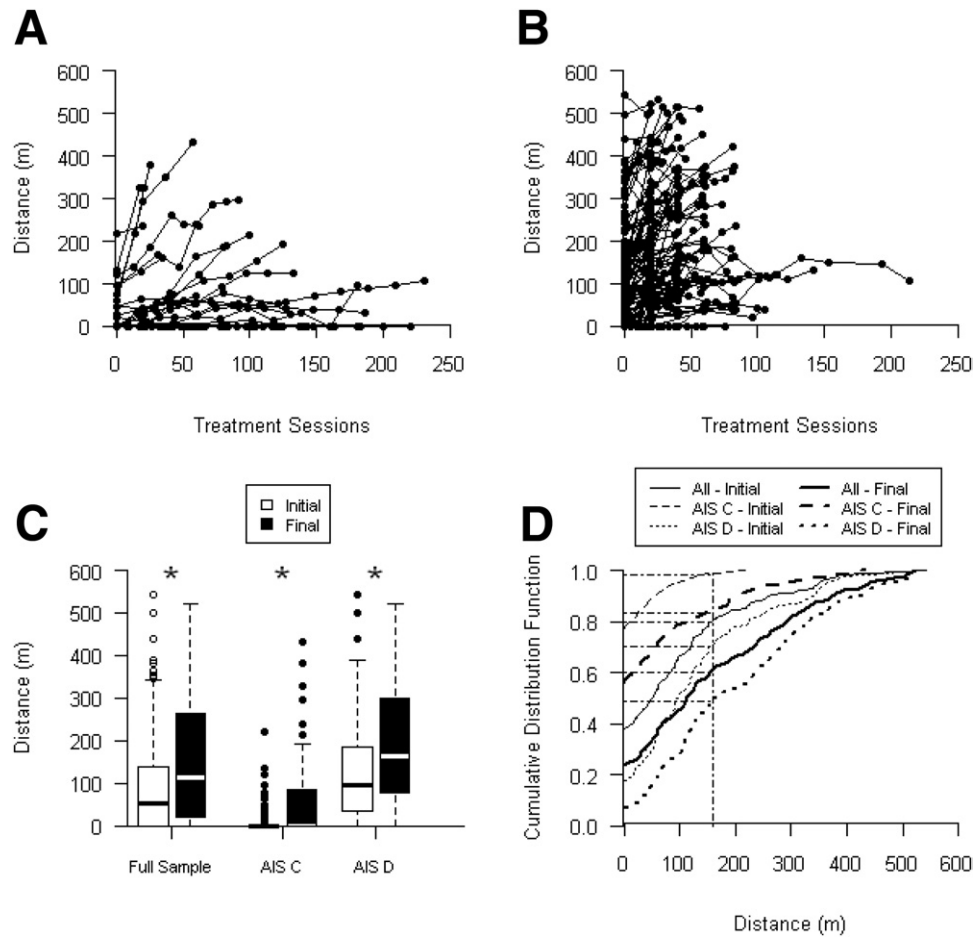


Fig 2. Plots of the Six-Minute Walk Test for NRN patients. Line plots of individual patient progress in patients with (A) AIS grade C (n=66) and (B) AIS grade D (n=130). (C) Box plot of initial and final evaluations for the full sample and by AIS grade. *Significant improvement from initial to final evaluation (Wilcoxon rank-sum test, $P < .001$). (D) Cumulative distribution functions (smoothed by a cubic spline) of initial and final evaluations for the full sample and patients with AIS grades C and D. Dash-dotted vertical line at distance of 158.4m indicates a threshold equivalent to a safe speed for community ambulation (0.44m/s), and dash-dotted horizontal lines provide the empirical cumulative distribution functions at 158.4m.

grades C and D, and the amount of improvement was significantly different between these groups (see fig 1C) (rank-sum test, $P = .008$). Of the 168 patients classified as at risk for falls at enrollment, 27% improved their scores to a value reflecting minimal risk for falls (11% AIS grade C, 37% AIS grade D) (see fig 1D).

The Six-Minute Walk Test distances and 10-Meter Walk Test speeds of all NRN patients significantly improved by an average of 63m and 0.20m/s, respectively (signed-rank test, $P < .001$). Significant increases also occurred in the AIS grade C and AIS grade D groups (signed-rank test, $P < .001$) and were significantly different from each other (rank-sum test, $P < .001$). Twenty-eight (41%) of the 69 patients who were unable to complete the Six-Minute Walk Test and 10-Meter Walk Test became ambulatory by completing 1 of the walk tests at their last evaluation, with 15 of 50 patients with AIS grade C (30%) and 13 of 19 with AIS grade D (68%).

Time Since SCI, Functional Ability, and Functional Improvement

Time since SCI was distributed widely among NRN patients, ranging from 32 days to more than 25 years (see table

1). Performances at enrollment on the 3 outcome measures were not associated with time since SCI for Berg Balance Scale scores, Six-Minute Walk Test distances, or 10-Meter Walk Test speeds ($\rho = -.06, P = .43; \rho = .001, P = .98; \rho = .01, P = .90$ for each measure, respectively). Conversely, patients further removed from their injury improved to a lesser degree than those enrolled sooner after injury because improvements from enrollment to last evaluation significantly correlated negatively with time for Berg Balance Scale scores, Six-Minute Walk Test distances, and 10-Meter Walk Test speeds (SCI: $\rho = -.35, P < .001; \rho = -.46, P < .001; \rho = -.43, P < .001$ for each measure, respectively). Improvements in the 3 outcome measures were significantly different (Kruskal-Wallis test, $P < .001$, all measures) for the 3 groups defined by time since SCI: (1) less than 1 year from injury, (2) 1 to 3 years from injury, and (3) 3 or more years since injury (table 3). Improvements from enrollment to the last evaluation were significant within each group (signed-rank test, $P < .001$), indicating that although patients further removed from SCI did not improve as much, they still improved significantly.

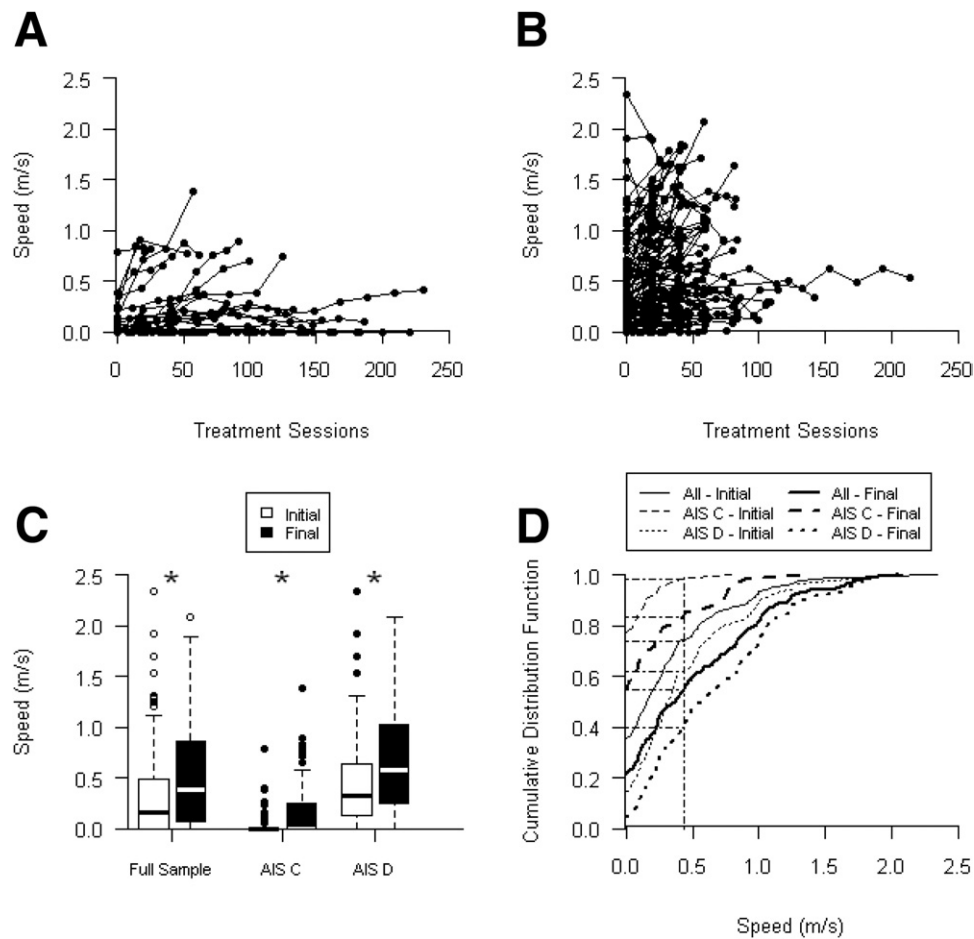


Fig 3. Plots of the 10-Meter Walk Test for NRN patients. Line plots of individual patient progress in patients with (A) AIS grade C (n=66) and (B) AIS grade D (n=130). (C) Box plot of initial and final evaluations for the full sample and by AIS grade. *Significant improvement from initial to final evaluation (Wilcoxon rank-sum test, $P<.001$). (D) Cumulative distribution functions (smoothed by a cubic spline) of initial and final evaluations for the full sample and patients with AIS grades C and D. Dash-dotted vertical line at speed of 0.44m/s indicates a threshold equivalent to a safe speed for community ambulation, and dash-dotted horizontal lines provide the empirical cumulative distribution functions at 0.44m/s.

Nonresponders

Twenty-four (12%) NRN patients failed to respond to locomotor training treatment, for which nonresponse was defined as showing no change or a decrease in each of the 3 functional outcome measures. Twenty-two of these 24 patients were nonambulatory at enrollment and could not perform the Six-Minute Walk and 10-Meter Walk Tests without therapist as-

sistance at their last evaluation. Each of these 22 patients showed low Berg Balance Scale scores (≤ 7) and either did not improve or experienced decreases in Berg Balance Scale scores. Nineteen of these 22 nonambulatory patients had AIS grade C SCI, but there were no other definitively identifying characteristics of these nonresponders. Average age was 38 years, 10 had injuries in the cervical region, 12 had injuries in

Table 2: Summary Statistics for Initial and Final Evaluations of the Berg Balance Scale, Six-Minute Walk Test, and 10-Meter Walk Test in NRN Patients

Outcome	Evaluation	Full Sample	AIS Grade C	AIS Grade D
Berg Balance Scale score	Initial	20±17.7; 12 (4.8, 38)	6.4±6.9; 5 (3, 7)*	26.8±17.5; 26.5 (8.2, 43)
	Final	29.1±20.6; 30 (7, 50) [†]	14.3±16; 7 (4, 17.8) ^{†‡}	36.6±18.5; 45 (18.2, 52.8) [†]
Six-Minute Walk Test (m)	Initial	91±116; 53 (0, 137)	15±39; 0 (0, 0)*	130±123; 96 (36, 185)
	Final	154±148; 114 (20, 261) [†]	60±102; 0 (0, 81) ^{†‡}	202±145; 163 (81, 300) [†]
10-Meter Walk Test (m/s)	Initial	0.31±0.41; 0.15 (0, 0.48)	0.05±0.13; 0 (0, 0)*	0.44±0.44; 0.32 (0.12, 0.63)
	Final	0.51±0.5; 0.38 (0.07, 0.85) [†]	0.18±0.3; 0 (0, 0.24) ^{†‡}	0.68±0.51; 0.57 (0.25, 1.02) [†]

NOTE. Values expressed as mean ± SD or median (25th, 75th percentiles).

*Initial evaluation significantly different between patients with AIS grades C and D (Wilcoxon rank-sum test, $P<.001$).

[†]Final evaluation represents statistically significant improvement from initial results (Wilcoxon signed-rank test, $P<.001$).

[‡]Improvement from initial to final evaluation significantly different between patients with AIS grades C and D (rank-sum test, $P<.01$).

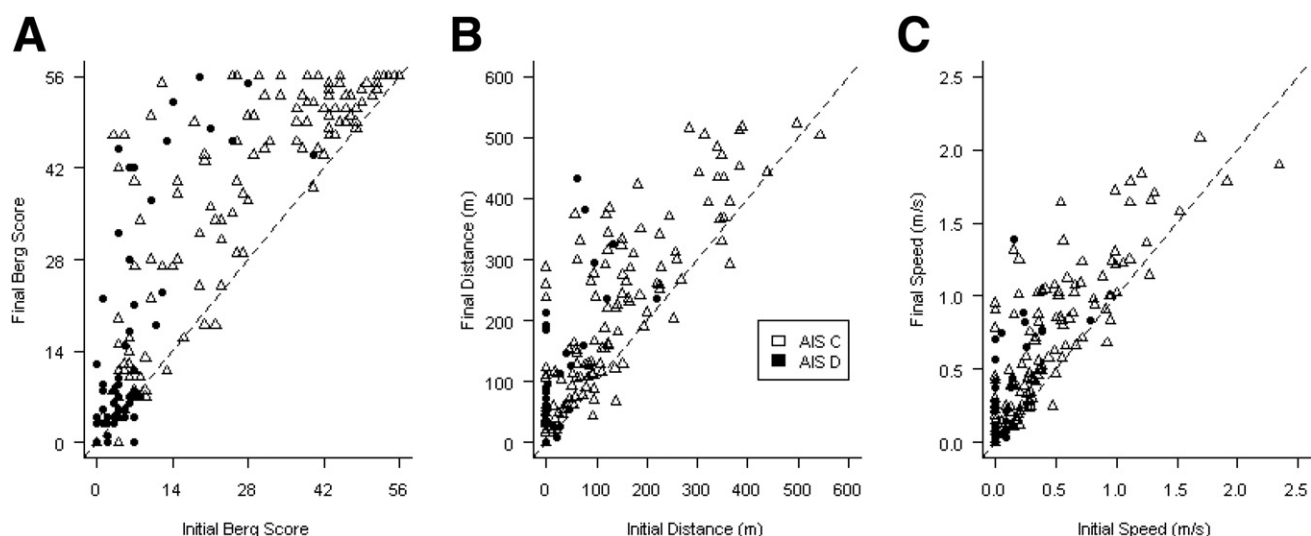


Fig 4. Initial versus final performance. Scatterplot of final evaluation (y-axis) against initial evaluation (x-axis) for the (A) Berg Balance Scale, (B) Six-Minute Walk Test, and (C) 10-Meter Walk Test for patients with AIS grades C (n=66) and D (n=130) enrolled in the NRN. Significant improvement from initial to final evaluation occurred for each measure ($P<.001$), reflected in the plot as points lying in the left upper half of the plane.

the thoracic region, and time since SCI was well distributed among them. These 22 patients received an average of 55 ± 41 locomotor training sessions, with a median of 41 (minimum, 20; maximum, 180) sessions.

Two ambulatory nonresponders had AIS grade D injuries in the thoracic region. One patient was 1.8 years removed from injury, 35 years old, and experienced decreases from 9 to 8 in Berg Balance Scale score, from 92 to 43.4m in the Six-Minute Walk Test, and an increase from 50 to 82 seconds in 10-Meter Walk Test times while receiving 100 treatment sessions during the course of 209 days. The other patient was 0.9 years removed from injury, 43 years old, and experienced decreases from 9 to 7 in Berg Balance Scale score, from 95 to 70.4m in Six-Minute Walk Test times, and an increase from 37 to 43 seconds in 10-Meter Walk Test times while receiving 20 treatment sessions during the course of 43 days.

DISCUSSION

Results of this cohort study of 196 patients showed that significant functional recovery can occur months to years after incomplete SCI with rehabilitation that involves intensive activity-based therapy. Significant improvements in walking distance, speed, and balance were observed when locomotor training was delivered as a standardized therapy to individuals with clinically incomplete SCI across 7 rehabilitation centers. Functional improvements occurred in 88% of NRN patients with AIS grade C and grade D classifications during episodes of care ranging from 20 to 251 sessions of treatment months to

years after injury. These results support the concept that there is an intrinsic capacity of the human spinal cord circuitry that responds to task-specific sensory cues and can result in recovery in walking, as shown in other mammals.

Variable Functional Ability in Incomplete SCI

Patients with AIS grades C and D had varied baseline measurements spanning the full range of values at enrollment and discharge from therapy. In all measures, median values for patients with AIS grade D were significantly higher than for patients with AIS grade C, but there were prominent overlaps in these measures between the 2 groups. Low values also were observed in our AIS grade D sample. This indicates that voluntary motor scores from manual muscle testing as conducted in the International Standards for the Neurological Classification of SCI examination (or AIS) may not sufficiently predict potential functional recovery in individuals with chronic SCI.⁴⁵ These results are consistent with statistical testing that showed that although manual muscle testing provides strong interrater reliability and validity, especially compared with the sensory portion of the examination, it is limited in predicting functional capacity for walking,^{27,45,46} especially in the chronic SCI population. Future studies specifically examining the lower motor scores and improvements in function would provide more insight into the relationship between voluntary control of a muscle and the potential for improvements in walking in patients with chronic SCI.

The high variability in the initial functional outcome measures in this population when classified by AIS grade alone is

Table 3: Enrollment to Last Evaluation Changes in Berg Balance Scale, Six-Minute Walk Test, and 10-Meter Walk Test Results by Time Since SCI Group

Outcome	<1y Post-SCI (n=101)	1-3y Post-SCI (n=43)	$\geq 3y$ Post-SCI (n=52)
Berg Balance Scale score	$12\pm 12, P<.001$	$7\pm 10, P<.001$	$4\pm 6, P<.001$
Six-Minute Walk Test (m)	$91\pm 89, P<.001$	$44\pm 71, P<.001$	$24\pm 43, P<.001$
10-Meter Walk Test (m/s)	$0.29\pm 0.31, P<.001$	$0.11\pm 0.23, P=.002$	$0.09\pm 0.14, P<.001$

NOTE. Values expressed as mean \pm SD. *P* values from Wilcoxon signed-rank test of significance of the enrollment to last evaluation difference.

a limitation for clinical trials testing a therapeutic intervention. This inherent variability in the population limits the power of directly comparing data between 2 groups receiving an intervention and increases the number of subjects needed for sufficient statistical power. This is an important consideration in SCI given the relatively low numbers available at any given rehabilitation center. This appeared to be the case in an acute SCI clinical trial in which the trial was stopped because the 2 groups had high variability and similar and unexpected outcomes with intense activity-based therapy that rendered it not possible to reach the numbers needed to test statistical significance of the 2 interventions.³² In the present study, we were able to show a statistically significant improvement in the sample before and after treatment by using each individual's initial assessment as the control value. Therefore, using quantitative and sensitive baseline functional scores for classification of groups rather than AIS grade or level of injury may significantly improve experimental designs of randomized clinical trials designed to evaluate therapeutic interventions.

Balance Improvements Measured by Using the Berg Balance Scale

Patients with AIS grades C and D significantly improved in overall Berg Balance Scale scores, which indicates better functional ability during sitting or standing. In our study, the average change was consistent with change that has been reported as clinically meaningful in other populations^{47,48} and resulted in individuals increasing their scores to higher than the threshold reported for increased risk for falls in the elderly. These improvements in overall Berg Balance Scale scores likely responded to the intense retraining of standing and stepping, as well as integration of the practice of sitting and transitional movements in their daily lives. It also may be important to interpret changes in the context of thresholds that may allow very significant changes in care giving and quality of life. Many individuals who did not recover walking after locomotor training with only a 4-point change in overall Berg Balance Scale score were able to regain the ability to sit independently, and this had a tremendous impact on their daily lives. This change in balance could transpose into decreasing the burden of care for transfers to and from all surfaces, greater independent use of wheelchair mobility and pressure relief, less use of upper extremities for function, and less need for assistance and durable medical equipment to lessen the overall financial burden.

Walking Improvements Measured by Speed and Distance

Patients with AIS grades C and D significantly improved in walking distance and speeds at levels that have been considered clinically meaningful, depending on the classification of injury impairment.^{39,48,49} Patients with AIS grade D had a greater magnitude of increase than those with AIS grade C. However, those with AIS grade C and already ambulatory improved their walking distances to a greater extent than the AIS grade D group, indicating potential for recovery.

Our study presents the largest increase in gait speed and distance reported in a population of this magnitude (N=196) for persons with chronic motor-incomplete SCI receiving manually facilitated locomotor training,^{25,28} walking using body-weight support in combination with functional electrical stimulation,^{28,50} or robotic-assisted locomotor training.⁵¹ One randomized study of 51 individuals with incomplete SCI who could step received 1 of 4 interventions: stepping on a treadmill in combination with manual assistance, functional electrical stimulation (peroneal nerve) or robotic training, or training

over ground with electrical stimulation (peroneal nerve), body-weight support, and assistive devices.³¹ There were no significant differences among these groups in gait parameters. However, our study used both retraining by using body-weight support on a treadmill and translation to the overground and community environments. Studies of locomotor training are difficult to compare because of lack of standardization of the intervention and outcome measures, variability in functional capacity, and the number of individuals studied.^{30,51}

Clinical Relevance

Determining clinical relevance, even for established outcome measures, is a critical and widely debated topic.^{46,52} Established thresholds for clinically meaningful changes in Berg Balance Scale, Six-Minute Walk Test, and 10-Meter Walk Test results are limited in identifying therapeutic benefit for individuals with more debilitating injuries.⁴⁸ Measures that assess the capacity to increase speed during short periods (such as the ability to reach the 1.2m/s required to make it safely across a normal crosswalk) are reasonable benchmarks for relevance in daily life.³⁹ However, the ability to walk 50ft [15.24m] independently to the bathroom can make meaningful and valued changes in a person's daily life and determine whether a caregiver is necessary. Small gains in distance or speed and/or functional improvement, which lead to the use of a less restrictive assistive device, could be of great personal relevance to these individuals. Clinical significance then is a concept that must be defined specifically for populations, interventions, and expectations, especially when considering groups of patients with SCI with large variability in initial outcome measures.

Individuals in the AIS grade D group received therapy twice as often as those in the AIS grade C group, which may have been due to clinical expectations of potential for recovery and thus higher likelihood to be deemed eligible for physical therapy. Although the benefit of locomotor training for persons with chronic SCI has been viewed in a recent literature review as equivocal,²⁹ in this study, only 12% of individuals with chronic SCI failed to improve on the functional outcome measures reported. These results are evidence that intensive activity-based rehabilitation interventions can result in significant functional recovery, even in individuals with AIS grade C classifications and even months to years after injury. Thus, activity-based therapy interventions should be considered for patients with chronic SCI (AIS grades C and D). Clinical practice in rehabilitation has been altered significantly during the past several decades, with episodes of care significantly shortened for both inpatient acute and subacute rehabilitation programs. These results contend that when focused on neuromuscular recovery, clinical practice for persons with SCI calls for more intense therapy sessions for longer periods than currently available. If implemented, these interventions can have a positive impact with long-term outpatient therapy.

Study Limitations

This study does not provide information about whether locomotor training is a more effective therapeutic intervention than no therapy or other rehabilitation interventions and does not reach the level of evidence of a randomized clinical trial. Rather, it only shows that from either months to years after injury, individuals have the capacity to improve balance and walking outcomes when provided with an intensive activity-based therapy. Van Hedel et al⁴¹ reported that for individuals with incomplete SCI who were ambulating at 1 month postinjury, Six-Minute Walk Test and 10-Meter Walk Test results did

not change with routine rehabilitation. In contrast, our data showed significant increases in both measurements for individuals during this time frame (and up to several years after injury) with locomotor training. However, this should be interpreted cautiously because there were only 22 subjects in their study and they were selected based on a higher level of functioning than in our study (similar to 20% with similar initial walking speeds and distances) (see *figs 2D, 3D*).

Although the improvements reported in this sample were based on a standardized intervention, analyses were conducted at only the initial and discharge evaluations. This study therefore does not examine the progression of recovery over time or assess the impact of time since injury, age, number of sessions received, or initial functional capacity on the improvements in walking and balance measures over time. It is probable that many or all of these factors influenced the magnitude of the outcomes within individuals and would provide valuable information to the rehabilitation community and thus should be addressed in the future. Finally, our sample was dominated by patients with AIS grade D injuries, who outnumbered patients with AIS grade C nearly 2 to 1. Although we were able to show significant improvement not only in all patients, but also within the AIS grades C and D groups, conclusions about patients with AIS grade C from this analysis were slightly weakened by this sample size disparity, and conclusions about the full sample were largely reflective of improvements shown by patients with AIS grade D. In the future, we will place additional focus on the recruitment and enrollment of patients with AIS grade C to balance our sample and examine other populations of SCI, including those with AIS grades A and B and those in earlier times since injury.

CONCLUSIONS

These results suggest that intensive activity-based rehabilitation interventions can result in significant functional recovery throughout an individual's lifetime. The present results provide a benchmark for the level of recovery that can be expected in an incomplete SCI population and may be used as a relative comparison or predictor when other interventions are assessed in cohort populations. Conducting randomized multicenter clinical trials in a chronic SCI population poses significant challenges because of the insensitivity of outcome measures, variability of function in the population, ability to standardize the implementation of rehabilitation interventions, and appropriate assignment of a control group. In this study, we standardized the locomotor training intervention and conducted sequential quantitative evaluations to better understand the capacity for recovery with rehabilitation in a relatively chronic SCI population, and these data may be used for estimating the number of subjects needed when other interventions are compared in a clinical trial. Future studies from the NRN are focused on developing a more sensitive classification system that stratifies patients by level of recovery rather than ability to reach functional goals using compensation or the AIS and would result in a more homogenous group in respect to function.

Acknowledgments: The authors thank Joe Canose, BA, MLS, Susan Howley, BA, and Michael Mangienello, MPA, from the Christopher and Dana Reeve Foundation for dedication and support. The extraordinary vision, compassion, and dedication of Christopher and Dana Reeve made the NRN possible. The authors acknowledge the other current or past NRN Center Directors: Steve Ahr, MSSW, and Linda Shelburne, PT, MSW (Frazier Rehab Institute); Steve Williams, MD (Boston Medical Center); Daniel Graves, PhD (Memorial Hermann/The Institute of Rehabilitation and Research); Sarah Morrison, PT, and Keith Tansey, MD, PhD (Shepherd Center); Gail F. Forrest, PhD (Kessler Medical Rehabilitation Research and Education Corp); and D. Michele Basso, PT, EdD (The Ohio State University Medical Center),

plus all other current and previous network members (<http://louisville.edu/medschool/neurosurgery/harkema/nrn>); the critical review and editorial support of Jessica Hillyer, PhD; and the leadership, foresight, and support of the NRN Advisory Board, V. Reggie Edgerton, PhD, Moses Chao, PhD, Michael Fehlings, MD, PhD, Andrei Krassioukov, MD, PhD, and Shelly Sorani, MA.

References

- Harkema SJ, Schmidt-Read M, Behrman AL, Bratta A, Sisto SA, Edgerton VR. Establishing the NeuroRecovery Network: multisite rehabilitation centers that provide activity-based therapies and assessments for neurologic disorders. *Arch Phys Med Rehabil* 2012;93:1498-507.
- Harkema S, Behrman A, Barbeau H. *Locomotor training: principles and practice*. New York: Oxford University Pr; 2011.
- Dietz V, Harkema SJ. Locomotor activity in spinal cord-injured persons. *J Appl Physiol* 2004;96:1954-60.
- Barbeau H. Locomotor training in neurorehabilitation: emerging rehabilitation concepts. *Neurorehabil Neural Repair* 2003;17:3-11.
- Wernig A, Müller S, Nanassy A, Cagol E. Laufband therapy based on "rules of spinal locomotion" is effective in spinal cord injured persons. *Eur J Neurosci* 1995;7:823-9.
- Van Hedel HJ, Dietz V. Rehabilitation of locomotion after spinal cord injury. *Restor Neurol Neurosci* 2010;28:123-34.
- Harkema SJ. Plasticity of interneuronal networks of the functionally isolated human spinal cord. *Brain Res Rev* 2008;57:255-64.
- Edgerton VR, Tillakaratne NJ, Bigbee AJ, de Leon RD, Roy RR. Plasticity of the spinal neural circuitry after injury. *Annu Rev Neurosci* 2004;27:145-67.
- Wolpaw JR. Spinal cord plasticity in acquisition and maintenance of motor skills. *Acta Physiol (Oxf)* 2007;189:155-69.
- Dietz V, Colombo G, Jensen L. Locomotor activity in spinal man. *Lancet* 1994;344:1260-3.
- Beres-Jones JA, Harkema SJ. The human spinal cord interprets velocity-dependent afferent input during stepping. *Brain* 2004;127:2232-46.
- Dietz V. Human neuronal control of automatic functional movements: interaction between central programs and afferent input. *Physiol Rev* 1992;72:33-69.
- Barbeau H, Rossignol S. Recovery of locomotion after chronic spinalization in the adult cat. *Brain Res* 1987;412:84-95.
- de Leon RD, Hodgson JA, Roy RR, Edgerton VR. Locomotor capacity attributable to step training versus spontaneous recovery after spinalization in adult cats. *J Neurophysiol* 1998;79:1329-40.
- Jankowska E. Interneuronal relay in spinal pathways from proprioceptors. *Prog Neurobiol* 1992;38:335-78.
- Harkema SJ, Hurley SL, Patel UK, Requejo PS, Dobkin BH, Edgerton VR. Human lumbosacral spinal cord interprets loading during stepping. *J Neurophysiol* 1997;77:797-811.
- Tester NJ, Howland DR, Day KV, Suter SP, Cantrell A, Behrman AL. Device use, locomotor training and the presence of arm swing during treadmill walking after spinal cord injury. *Spinal Cord* 2011;49:451-56.
- Fulk G, Schmitz TJ, Behrman AL. Traumatic spinal cord injury. In: O'Sullivan S, Schmitz T, editors. *Physical rehabilitation-assessment and treatment*. 5th ed. Philadelphia: F.A. Davis Co; 2006. p 937-98.
- Sisto S, Druiin E, Sliwinski M. *Spinal cord injuries: management and rehabilitation*. Philadelphia: Elsevier Publishers; 2008.
- Somers M. *Spinal cord injury: functional rehabilitation*. 3th ed. London: Prentice Hall Inc; 2009.
- Atrice M, Morrison SA, McDowell S, Ackerman PM, Foy TA. Traumatic spinal cord injury. In: Umphred DA, editor. *Neurological rehabilitation*. 5th ed. St. Louis: Mosby Inc; 2005. p 605-57.
- Anderson KD. Targeting recovery: priorities of the spinal cord-injured population. *J Neurotrauma* 2004;21:1371-83.

23. Behrman AL, Harkema SJ. Physical rehabilitation as an agent for recovery after spinal cord injury. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2007;18:183-202.
24. Barbeau H, Nadeau S, Garneau C. Physical determinants, emerging concepts, and training approaches in gait of individuals with spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2006;23:571-85.
25. Behrman AL, Bowden MG, Nair PM. Neuroplasticity after spinal cord injury and training: an emerging paradigm shift in rehabilitation and walking recovery. *Phys Ther* 2006;86:1406-25.
26. Mehrholz J, Kugler J, Pohl M. Locomotor training for walking after spinal cord injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD006676.
27. Ellaway PH, Kuppaswamy A, Balasubramaniam AV, et al. Development of quantitative and sensitive assessments of physiological and functional outcome during recovery from spinal cord injury: a clinical initiative. *Brain Res Bull* 2011;10:343-57.
28. Field-Fote EC, Lindley SD, Sherman AL. Locomotor training approaches for individuals with spinal cord injury: a preliminary report of walking-related outcomes. *J Neurol Phys Ther* 2005;29:127-37.
29. Wessels M, Lucas C, Eriks I, de Groot S. Body weight-supported gait training for restoration of walking in people with an incomplete spinal cord injury: a systematic review. *J Rehabil Med* 2010;42:513-9.
30. Hicks AL, Adams MM, Martin Ginis K, et al. Long-term body-weight-supported treadmill training and subsequent follow-up in persons with chronic SCI: effects on functional walking ability and measures of subjective well-being. *Spinal Cord* 2005;43:291-8.
31. Nooijen CF, Ter HN, Field-Fote EC. Gait quality is improved by locomotor training in individuals with SCI regardless of training approach. *J Neuroeng Rehabil* 2009;6:36.
32. Dobkin B, Apple D, Barbeau H, et al. Weight-supported treadmill vs over-ground training for walking after acute incomplete SCI. *Neurology* 2006 28;66:484-93.
33. Gorassini MA, Norton JA, Nevett-Duchcherer J, Roy FD, Yang JF. Changes in locomotor muscle activity after treadmill training in subjects with incomplete spinal cord injury. *J Neurophysiol* 2009;101:969-79.
34. American Spinal Injury Association. Reference manual for the international standards for neurological classification of spinal cord injury. Chicago: American Spinal Injury Assoc; 2003.
35. Marino RJ, Barros T, Biering-Sorensen F, et al. International standards for neurological classification of spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2003;26(Suppl 1):S50-6.
36. Berg KO, Wood-Dauphinee SL, Williams JI, Maki B. Measuring balance in the elderly: validation of an instrument. *Rev Canadienne Sante Publique* 1992;83(Suppl 2):S7-11.
37. Lemay JF, Nadeau S. Standing balance assessment in ASIA D paraplegic and tetraplegic participants: concurrent validity of the Berg Balance Scale. *Spinal Cord* 2010;48:245-50.
38. Wirz M, Muller R, Bastiaenen C. Falls in persons with spinal cord injury: validity and reliability of the Berg Balance Scale. *Neurorehabil Neural Repair* 2010;24:70-7.
39. Barbeau H, Elashoff R, Deforge D, Ditunno J, Saulino M, Dobkin BH. Comparison of speeds used for the 15.2-meter and 6-minute walks over the year after an incomplete spinal cord injury: the SCILT Trial. *Neurorehabil Neural Repair* 2007;21:302-6.
40. Van Hedel HJ, Wirz M, Dietz V. Assessing walking ability in subjects with spinal cord injury: validity and reliability of 3 walking tests. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:190-6.
41. Van Hedel HJ, Wirz M, Curt A. Improving walking assessment in subjects with an incomplete spinal cord injury: responsiveness. *Spinal Cord* 2006;44:352-6.
42. ATS. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111-7.
43. R Development Core Team. R: a language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing; 2009.
44. Scott V, Votova K, Scanlan A, Close J. Multifactorial and functional mobility assessment tools for fall risk among older adults in community, home-support, long-term and acute care settings. *Age Ageing* 2007;36:130-9.
45. Steeves JD, Lammertse D, Curt A, et al. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury (SCI) as developed by the ICCP panel: clinical trial outcome measures. *Spinal Cord* 2007;45:206-21.
46. Alexander MS, Anderson KD, Biering-Sorensen F, et al. Outcome measures in spinal cord injury: recent assessments and recommendations for future directions. *Spinal Cord* 2009;47:582-91.
47. English CK, Hillier SL, Stiller K, Warden-Flood A. The sensitivity of three commonly used outcome measures to detect change amongst patients receiving inpatient rehabilitation following stroke. *Clin Rehabil* 2006;20:52-5.
48. Ditunno JF Jr, Barbeau H, Dobkin BH, et al. Validity of the walking scale for spinal cord injury and other domains of function in a multicenter clinical trial. *Neurorehabil Neural Repair* 2007; 21:539-50.
49. Lam T, Noonan VK, Eng JJ. A systematic review of functional ambulation outcome measures in spinal cord injury. *Spinal Cord* 2008;46:246-54.
50. Field-Fote EC, Tepavac D. Improved intralimb coordination in people with incomplete spinal cord injury following training with body weight support and electrical stimulation. *Phys Ther* 2002; 82:707-15.
51. Wirz M, Zemon DH, Rupp R, et al. Effectiveness of automated locomotor training in patients with chronic incomplete spinal cord injury: a multicenter trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86: 672-80.
52. Dawson J, Shamley D, Jamous MA. A structured review of outcome measures used for the assessment of rehabilitation interventions for spinal cord injury. *Spinal Cord* 2008;46:768-80.

Suppliers

- a. Innoventor, 3600 Rider Trail South, St Louis, MO 63045.
- b. The R Foundation for Statistical Computing. Open source software. Available at: <http://www.r-project.org>.

RESEARCH ARTICLE

Safety and Efficacy of At-Home Robotic Locomotion Therapy in Individuals with Chronic Incomplete Spinal Cord Injury: A Prospective, Pre-Post Intervention, Proof-of-Concept Study

Rüdiger Rupp^{1*}, Daniel Schließmann¹, Harry Plewa¹, Christian Schuld¹, Hans Jürgen Gerner¹, Norbert Weidner¹, Eberhard P. Hofer², Markus Knestel²

1 Heidelberg University Hospital, Spinal Cord Injury Center, Heidelberg, Germany, **2** Ulm University, Institute of Measurement, Control and Microtechnology, Ulm, Germany

* Ruediger.Rupp@med.uni-heidelberg.de



OPEN ACCESS

Citation: Rupp R, Schließmann D, Plewa H, Schuld C, Gerner HJ, Weidner N, et al. (2015) Safety and Efficacy of At-Home Robotic Locomotion Therapy in Individuals with Chronic Incomplete Spinal Cord Injury: A Prospective, Pre-Post Intervention, Proof-of-Concept Study. PLoS ONE 10(3): e0119167. doi:10.1371/journal.pone.0119167

Academic Editor: Felix Schlachetzki, University of Regensburg, GERMANY

Received: April 12, 2014

Accepted: January 12, 2015

Published: March 24, 2015

Copyright: © 2015 Rupp et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: This project was supported by the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF, www.bmbf.de) under grant no. 01EZ601 and 01EZ0602 from 2006-2010 and from 2011-2014 by the German Federal Ministry of Economic Affairs and Energy (BMWi, www.bmwi.de) on the basis of a decision by the German Bundestag under grant no. KF2906701. Additionally, financial support was received by the Deutsche Forschungsgemeinschaft and Ruprecht-Karls-University Heidelberg within the funding program "Open Access Publishing". The

Abstract

Background

The compact Motorized orthosis for home rehabilitation of Gait (MoreGait) was developed for continuation of locomotion training at home. MoreGait generates afferent stimuli of walking with the user in a semi-supine position and provides feedback about deviations from the reference walking pattern.

Objective

Prospective, pre-post intervention, proof-of-concept study to test the feasibility of an unsupervised home-based application of five MoreGait prototypes in subjects with incomplete spinal cord injury (iSCI).

Methods

Twenty-five (5 tetraplegia, 20 paraplegia) participants with chronic (mean time since injury: 5.8 ± 5.4 (standard deviation, SD) years) sensorimotor iSCI (7 ASIA Impairment Scale (AIS) C, 18 AIS D; Walking Index for Spinal Cord Injury (WISCI II): Interquartile range 9 to 16) completed the training (45 minutes / day, at least 4 days / week, 8 weeks). Baseline status was documented 4 and 2 weeks before and at training onset. Training effects were assessed after 4 and 8 weeks of therapy.

Results

After therapy, 9 of 25 study participants improved with respect to the dependency on walking aids assessed by the WISCI II. For all individuals, the short-distance walking velocity measured by the 10-Meter Walk Test showed significant improvements compared to

fundings had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: D. Schliessmann, C. Schuld, H. J. Gerner, N. Weidner declare no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article. Three co-authors, R. Rupp, E. P. Hofer and M. Knestel are holders of a European patent (No. EP000001959909A1) for the MoreGait device, does not alter the authors' adherence to PLOS ONE policies on sharing data and materials. The authors confirm that the fact that one of the co-authors, N. Weidner, serves as an editor for PLOS ONE does not alter the authors' adherence to PLOS ONE editorial policies and criteria.

baseline (100%) for both self-selected (Mean $139.4\% \pm 35.5\%$ (SD)) and maximum (Mean $143.1\% \pm 40.6\%$ (SD)) speed conditions as well as the endurance estimated with the six-minute walk test (Mean $166.6\% \pm 72.1\%$ (SD)). One device-related adverse event (pressure sore on the big toe) occurred in over 800 training sessions.

Conclusions

Home-based robotic locomotion training with MoreGait is feasible and safe. The magnitude of functional improvements achieved by MoreGait in individuals with iSCI is well within the range of complex locomotion robots used in hospitals. Thus, unsupervised MoreGait training potentially represents an option to prolong effective training aiming at recovery of locomotor function beyond in-patient rehabilitation.

Trial Registration

German Clinical Trials Register (DKRS) [DRKS00005587](https://www.drks.de/DRKS00005587)

Introduction

Loss of mobility has devastating effects on the quality of life of those affected and their ability to remain independent in the community. This applies to individuals with lesions of the central nervous system (CNS) sustained for example through stroke or spinal cord injury (SCI). In subjects with incomplete SCI (iSCI), intensive gait training leads to substantial improvements in walking function [1, 2]. The fundamental concept of motor function restoration is based on the notion that repeated execution of motor tasks induces plasticity—functional and structural reorganization of neuronal circuits—in the injured brain and spinal cord [3, 4]. A neuroanatomical structure that is particularly relevant for locomotion is the central pattern generator (CPG), which consists of a cluster of neuronal networks in the spinal cord [5–8] and is involved in the generation of stepping-like movements in supine and upright position in humans [9, 10]. In completely spinalized animals, the CPG can be trained by means of appropriate paradigms [11]. A series of recently conducted animal experiments introducing a chronological spinal cord dual-lesion paradigm revealed that in incomplete spinal lesions, adaptations of the CPG contribute to a larger extent to the recovery and re-expression of the locomotor pattern than was previously assumed [12]. To achieve a relevant level of independent locomotion, the CPG needs sufficient supraspinal input, [13] as well as afferent feedback from the peripheral nervous system [14].

Several factors of motor learning—task specificity, repetition, active participation and appropriate intrinsic and extrinsic feedback—have been identified as contributing to the long-term retention of a newly acquired skill [15, 16]. One clinical concept that successfully capitalizes on these principles is body weight-supported treadmill training (BWSTT) [17–19], which has been further transformed from manually assisted to automated BWSTT, including motor-driven gait orthosis [20] or specialized locomotion training devices [21]. While feasibility of robot-based locomotor training has been shown, its superiority to conventional gait training still has to be demonstrated [22]. Automated treadmill training substantially reduces therapists' physical workload while also allowing the number of task-specific repetitions to be increased [23]. High-frequency task-oriented gait training requires substantial technical and personal support, which can primarily be provided by in-patient rehabilitation facilities. However,

increasing economic constraints in health care require the duration of SCI in-patient rehabilitative treatment to be shortened [24]. Consequently, with earlier transition into out-patient and home-based therapy, the quantity and quality of rehabilitation training is dramatically reduced. Moreover, comparable studies in individuals with chronic iSCI suggest that long-term, mid-intensity locomotion training over a period of several months is more effective than application of high-intensity training protocols for only a few weeks [25, 26]. These facts underline the need to continue intensive locomotor training beyond in-patient rehabilitation.

Patients can most easily incorporate practice in their daily lives in a home-based training regimen. This may offer the advantage of practice within their personal space, where problem-solving is highly motivated [22]. Locomotion robotic systems may effectively support home-based training approaches by ensuring the generation of physiological movements and by providing objective feedback on training results. While the need for technically advanced locomotion therapy systems for home use is obvious, to date no such systems are available. A simple transfer of the existing devices to the patients' homes is not possible, since most of them are restricted to application in a clinical or out-patient setting due to their size, weight and price. In addition, all of the devices have to be operated by skilled therapists. The main technical challenges of a home-based locomotion therapy device involve safety issues and its operation by the users themselves.

The Motorized orthosis for home rehabilitation of Gait (MoreGait) is a robotic locomotion training device which has been developed and specifically designed for unsupervised, home-based therapy [27]. From a neurobiological point of view, it aims to promote neuroplasticity at different levels within the CNS: 1) It aims to generate important sensory stimuli, which were found to activate the CPG at the spinal level [14, 28, 29] and 2) it provides external feedback about the patient's movement performance aiming at the compensation of the loss of sensation and/or proprioception and the enhancement of motor relearning at a supraspinal level [30]. From 2006 to 2008, 5 prototypes were built exclusively for research purposes and tested in several end users with iSCI [31].

The aim of this prospective, pre-post intervention proof-of-concept study was to test the safety of autonomous locomotor training with the MoreGait prototypes at the homes of individuals with sensorimotor iSCI and to obtain preliminary data about its efficacy. The pilot study results indicate that home-based robotic locomotion training with MoreGait is feasible and safe. The magnitude of functional improvements achieved by MoreGait training in individuals with iSCI is well within the range of complex locomotion robots used in hospitals.

Study Participants and Methods

Participants

For this prospective, baseline-controlled, single center cohort proof-of-concept study, inclusion criteria were (1) age between 18 and 60, (2) chronic (at least 1 year after trauma), (3) traumatic or ischemic/haemorrhagic sensorimotor iSCI (ASIA Impairment Scale (AIS) C, D [32]) and (4) with at least limited household ambulation (Walking Index for Spinal Cord Injury II [33] (WISCI II) ≥ 5). Exclusion criteria were body weight over 130 kg, height over 200 cm, contractures restricting the range of motion (ROM) to less than 80% of normal ROM, extreme spasticity, pressure sores, severe osteoporosis as well as any disease condition other than iSCI interfering with walking ability. Dropout criteria were the participant's request to withdraw from the study and a weekly therapy intensity less than 4x 30 minutes. Study participants were identified by screening of the institutional database or were informed by advertisement on the institutional and other webpages. Additionally, a call for study participation was published in a magazine for people with disabilities focusing on individuals with SCI [34].

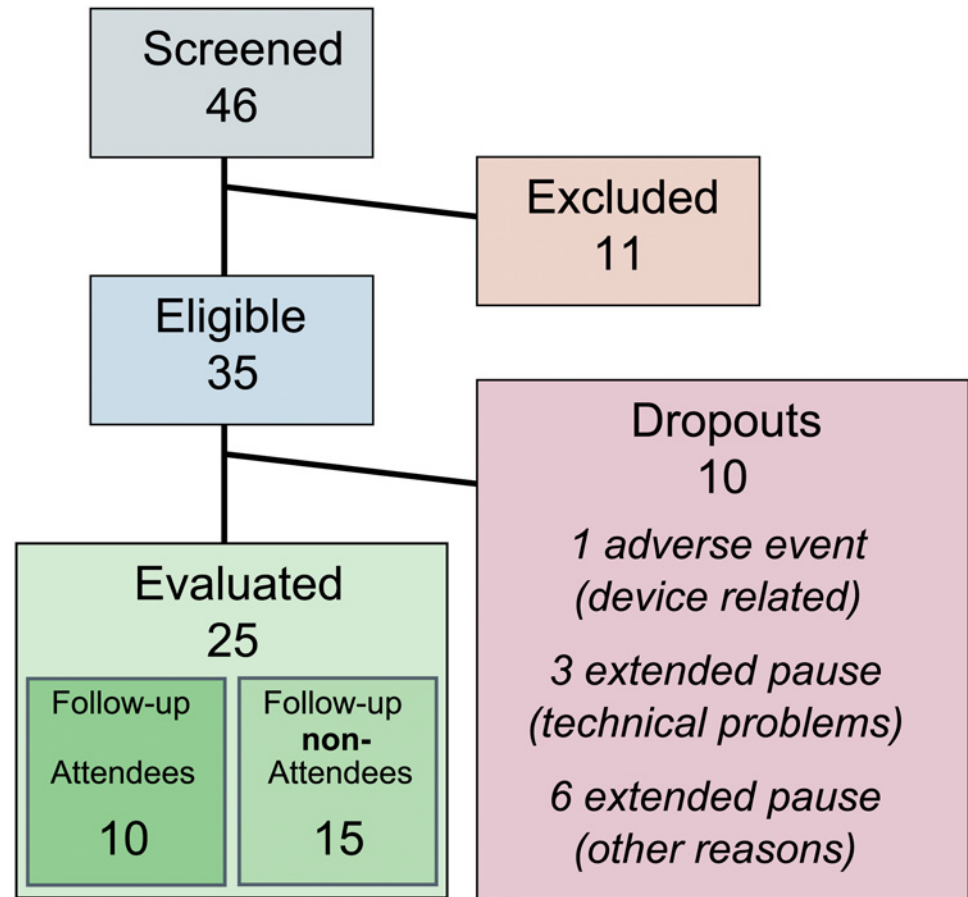


Fig 1. CONSORT flow diagram. The numbers of subjects involved in the different phases of the study are shown in the diagram.

doi:10.1371/journal.pone.0119167.g001

Between January 2009 and January 2011, 46 individuals were screened, from whom 35 were included in the study. The intended number of study participants finalizing the training was set to 30 prior to the start of study due to the limited number of available prototypes and due to funding and time constraints. Twenty-five individuals (11 female, 14 male; 5 tetraplegic, 20 paraplegic; mean age: 44.0 ± 12.4 (SD) years) with chronic (mean time since injury: 5.8 ± 5.4 (SD) years) sensorimotor iSCI (7 AIS C, 18 AIS D; WISCI II from 5 to 19) completed the training procedure (Fig. 1). Ten of these twenty-five individuals who completed the training took part in the follow-up assessment.

Ethics statement

The study was approved by the Ethics Committee of Heidelberg University Hospital (vote no. MV-174/2007) and was conducted according to the World Medical Association Declaration of Helsinki and the Guidelines for Good Clinical Practice. The protocol submitted to the ethical committee for this clinical trial and supporting TREND checklist are available as supporting information (see [S1 TREND Checklist](#) and [S1 Protocol](#)).

It has been registered at the German Institute for Medical Documentation and Information (DIMDI) as a clinical trial (registration no. 9053) with a novel medical product according to the guidelines of the European Medicinal Devices Act and with the main ID DRKS00005587 in

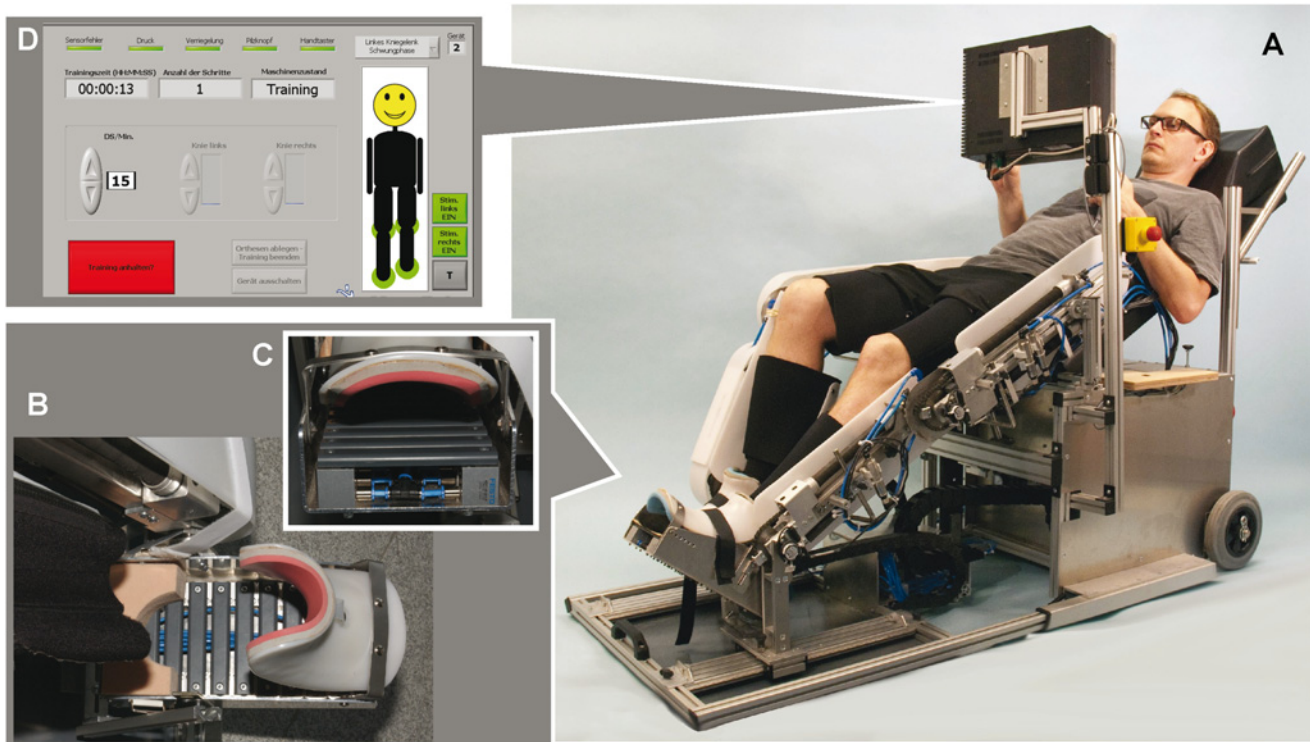


Fig 2. Overview of the components of the MoreGait device. A subject during training in the MoreGait device (A), top (B) and front (C) view of the mediolateral bars of the stimulative shoe, user interface and feedback screen (D).

doi:10.1371/journal.pone.0119167.g002

the the German Clinical Trials Register (DKRS). Participants gave written informed consent prior to study inclusion. The individual shown in Fig. 2 of this manuscript has given written informed consent (as outlined in PLOS consent form) to publish his case details.

Robotic device

The MoreGait device used in this study consists of a special seat combined with an inclined backrest, a pneumatically driven gait orthosis for each side to assist movements of both legs in the sagittal plane (independently driven knee and ankle joint, hip joint mechanically linked to knee joint via a fixed kinematic chain that allows only horizontal movements of the ankle joint) and a dedicated mechanical foot stimulation unit. Its dimensions are 172 x 70 x 130 cm (l x w x h) and the total weight is approximately 115 kg (Fig. 2A).

Pneumatic fluidic muscles (Festo AG & Co. KG, Esslingen, Germany) were selected as actuators. They offer the advantage of inherent low stiffness, which results in soft, safe and comfortable movements. Additionally, control parameters were set to allow for deviations of up to 5° from the predefined movement trajectory [35, 36], which permits the user to explore different muscular activation strategies to follow the reference trajectories.

For safety reasons, the user's body is placed in a semi-supine position. In this configuration, sufficient loading of the foot sole during stance phase cannot be generated by the user's own body weight. Therefore a novel device—a “stimulative shoe”—was developed to mimic the loading of the foot sole without requiring the patient to be completely verticalized. This mechanical stimulation unit consists of 10 mediolateral plastic bars, which are mounted on pairs of pneumatically driven short-stroke cylinders (Fig. 2B and Fig. 2C). The generated foot loading reaches approx.

30% body weight. The timing of actuation with a sequential stance-phase related cylinder activation sequence starting at the heel and ending in the toe region and the force of each pair of cylinders can be set by software, which forms the basis for generating a physiological loading pattern. The stimulative shoe is by design also capable of generating artificial loading patterns such as gait-phase related vibrational stimuli. However, in its current version the mobile compressor does not provide enough air-mass per minute to apply sufficient force in vibration mode. For this reason, the initial plan to randomly assign the study participants into two groups, who receive a therapy either based on physiological or vibrational loading of the foot sole, was abandoned.

One of the key factors for any kind of locomotion therapy to succeed is active participation by the patients. In order to continuously provide the users with information about whether they are performing training correctly, a feedback functionality was implemented. A rating measure is calculated from the user's estimated active torques, and both the progress of the training and the absolute performance level are visualized on a display (Fig. 2D).

The right orthosis as well as the backrest can be lowered manually, enabling the patient to transfer autonomously to the lowered backrest. After successful transfer, the backrest can be inclined and the orthosis can be lifted in the training position. Leaving the device is performed in reverse order.

Study protocol

After screening and study inclusion, 3 assessment visits (0, 2 and 4 weeks) within a 4-week baseline period were planned prior to training onset, followed by assessments in the middle and at the end of an 8-week training period and a follow-up assessment 3 months after the end of training (Fig. 3) [37]. Assessments were performed by unblinded examiners either at the Spinal Cord Injury Center of Heidelberg University Hospital or at the study participants' homes. Baseline assessments and follow-up assessments were done at the Spinal Cord Injury Center, whereas the majority of 4-week and 8-week assessments were conducted at the participants' homes.

The assessments of each visit consisted of a set of well-established functional and neurological tests. The assessment scheme and outcome parameter were defined prospectively before the start of the study and was not changed over the course of the study. The self-selected WISCI II was defined as the primary outcome measure of the study due to its importance for the participants [38]. The WISCI II is a 21-item ordinal scale that classifies dependency on walking aids over a distance of 10 meters (0 = not able to walk 10 meters, 20 = walking without help for 10 meters). For quantification of walking ability, the 10-Meter Walk Test (10MWT) at self-

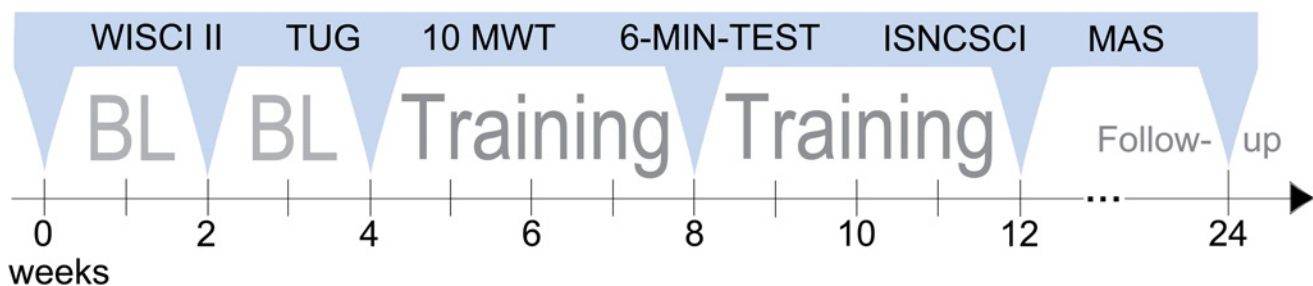


Fig 3. Study protocol showing the course of the study and its assessments on a timeline. Three baseline (BL) assessments within the first 4 weeks are followed by 2 assessments at the middle and end of the training period. The follow-up assessment was carried out 3 months after the end of training. Assessments included the Walking Index for Spinal Cord Injury II (WISCI II), Timed Up and Go Test (TUG), 10-MeterWalk Test (10MWT) at both self-selected and maximum speed, six-minute walk test (6-MIN-TEST), as well as International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury (ISNCSCI) assessments and measurement of spasticity according to the modified Ashworth scale (MAS).

doi:10.1371/journal.pone.0119167.g003

selected speed (10MWT(sss)) as well as maximum speed (10MWT(ms)), the Timed Up and Go Test (TUG) and the six-minute walk test (6-MIN-TEST) were applied [39, 40]. The 10MWT measures the time required to walk 10 meters and quantifies the short-duration walking speed. The TUG measures the time required for a patient to stand up from an armchair, walk 3 meters, return to the chair, and sit down. The 6-MIN-TEST measures the distance walked within 6 minutes and serves as a measure for endurance. All walking tests were performed with the participants using their currently appropriate walking aid(s) on even and straight walkways. If tests were performed at the participant's home, walking tests were done on barrier free, even grounds, like sports fields or non-crowded roads.

Dermatomes and myotomes as defined by the International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury (ISNCSCI) [41] were examined to check for spontaneous neurological recovery during baseline. ISNCSCI's lower extremity motor score (LEMS) was used to specifically assess the changes in strengths of the key muscles of the legs during the training period. A high-quality ISNCSCI assessment was assured by trained assessors [42] and computer-based scaling, scoring and classification of the ISNCSCI [43]. To determine the degree of spasticity in hip, knee and ankle joints in terms of increased resistance against passive movements in the sagittal plane, the modified Ashworth scale (MAS) was administered [44].

Training

During the 8-week therapy period, individuals trained with the MoreGait device for 30–45 minutes per day, 4 to 6 days per week. Users were instructed to set step frequency at a comfortable level to avoid fatigue during each session. The training took place at the participants' homes without supervision of the study personnel (mean distance from the spinal cord injury center in Heidelberg 209.12 ± 162.16 km; Google Maps (<http://maps.google.com>), fastest route). Prior to the first training session, each participant was familiarized with proper usage of the MoreGait machine. The 30-minute instruction included practicing the transfer procedure for getting into and out of the device and securing the thigh and shank straps to the legs, along with explaining the elements of the user interface displayed on the touch screen together with the correct selection of therapy parameters. During a short trial session, an experienced technician or scientist adjusted the length of the machine's linkages and position of the orthotic fittings in order to ensure correct alignment of technical and anatomical joints. To help isolate the effect of the training device, participants were instructed not to modify their regular physical therapy, unsupervised training program, or antispastic medication during the study period.

User survey

To assess the users' satisfaction with technical design, safety and therapeutic functionality of the MoreGait device, a user survey was made. The survey consisted of a paper questionnaire which was sent to each study participant who finished the 8-weeks of therapy. The proprietary questionnaire consisting of 51 questions was designed for obtaining dedicated user feedback on details of the MoreGait device. It mainly used a five-point scale for rating of answers, which is known from other standardized surveys on assistive technology [45], supplemented by Yes/No questions and comment fields.

Twenty of the twenty-five study participants, who completed the 8-weeks MoreGait training, replied to the survey. The results were grouped into the three main categories "Therapy outcome", "Transfers, fastening and release" and "Training experience" including perception of safety. Results were analyzed on a descriptive basis eg, with boxplots.

Statistical analyses

Statistical analysis was performed with R 2.15.1 [46]. Friedman's test was used to test for overall significance of differences between all assessments, including baseline (BL1, BL2, BL3) assessments. For statistical analysis, raw values were used. Significance level was set to $\alpha = 0.05$. Pairwise Wilcoxon-Mann-Whitney tests were used for post hoc comparisons between all assessment visits, including baseline visits. To address the multiple testing problem, Benjamini-Hochberg-corrections [47] were applied. The 4-week and 8-week assessments were compared separately with each of the three baseline assessments. Differences to baseline were considered significant, if the mean of the 3 p-values from the comparison of each baseline assessment with the respective therapy assessment was $\bar{P} < 0.05$. An overview of all p-values and confidence intervals is provided in [S1 Table](#). As non-parametric tests were used, confidence intervals (ci) are intervals of the differences of the location parameters.

Baseline stability was tested in the context of the Friedman's test. The baseline is considered stable, if pairwise post hoc tests of all three baseline assessments are not significant.

If not stated otherwise, numbers are displayed as mean \pm SD. To allow for a more generalized analysis of the assessments of different study participants at 4 and 8 weeks of therapy, percentage values are calculated which are normalized to the mean baseline representing 100%.

The follow-up analysis was reduced to descriptive statistics because of the low number of available datasets for this stage ($N = 10$). Data from individuals that did not complete the study were not included in the analysis.

Results

Outcomes on safety and dropouts

One device-related adverse event (Grade 2–3 [48] pressure sore on the tip of the left big toe) caused 1 participant to drop out. The pressure sore was caused by a pressurized bar of the stimulative shoe, which applied its full load to the tip of the big toe. It healed after discontinuation of therapy and wound dressing for 2 weeks. After implementation of a foot length-dependent deactivation of most anterior mediolateral bars of the stimulative shoe, no further adverse events occurred. Other reasons for dropouts were prolonged periods of non-use, such as those resulting from bladder infections or technical problems in combination with delayed repair due to great distances between the users' homes and the authors' institutions ([Fig. 1](#)). Individuals who did not attend the follow-up assessment, but completed the training were not considered as dropouts.

Stability of baseline

Baseline stability was shown for all outcome measures, since all baseline post hoc comparisons were not significant (see [S1 Table](#) for detailed information). During baseline, three temporary conversions occurred (AIS C to B and back to C, AIS C to D and back to C, and AIS D to C and back to D).

Outcome measures during therapy

A numerical overview of the absolute outcome measures is given in [Table 1](#), while [Fig. 4](#) presents the course of the changes in the walking test results relative to baseline as a graph.

The primary outcome measure, WISCI II, showed overall significant results ($p < 0.0006$) and increased from 12 (9 to 16) to 16 (15 to 16) (baseline to 8 weeks therapy; median (interquartile range (IQR))). Nine participants (2/7 AIS C, 7/18 AIS D) were less dependent on walking aids after therapy than before. A qualitative analysis of the AIS subgroups revealed that

Table 1. Numerical summary of outcome measures from 6 visits.

Outcome measure	Visit	Baseline 1	Baseline 2	Baseline 3	Mean / Median Baseline*	4 weeks therapy	8 weeks therapy	8 weeks therapy ^b , N = 10	Follow-up(20 weeks) ^b , N = 10
WISCI II [score] ^a		12 (9–16)	12 (9–16)	12 (9–16)	12 (9–16)	16 (11.75–16); {24}	16 (15–16); {24}	16 (12–18.25)	14 (11.25–16)
MAS [score] ^a		2 (0–9)	1 (0–4)	2 (0–4.5); {24}	1 (0–6.33)	0 (0–6)	1 (0–4.5); {24}	0 (0–8.25)	1 (0–7.0)
10MWT (sss) [m/s]		0.37 ± 0.27	0.36 ± 0.24	0.37 ± 0.24	0.37 ± 0.25	0.42 ± 0.30; {24}	0.47 ± 0.27; {24}	0.52 ± 0.35	0.59 ± 0.42
10MWT (ms) [m/s]		0.47 ± 0.43	0.45 ± 0.35	0.46 ± 0.37	0.46 ± 0.38	0.52 ± 0.42; {24}	0.57 ± 0.35; {24}	0.66 ± 0.46	0.71 ± 0.49
6-MIN-TEST [m]		117.04 ± 103.87; {24}	115.63 ± 103.08; {24}	119.46 ± 109.78; {24}	117.38 ± 104.59	142.74 ± 107.01; {23}	164.74 ± 115.03; {23}	185.1 ± 154.88	210.70 ± 162.96
TUG [s]		67.71 ± 57.89; {24}	61.60 ± 51.62	56.18 ± 38.34	61.34 ± 48.02	50.83 ± 36.10; {24}	37.21 ± 22.71; {24}	37 ± 25.36	50.80 ± 54.96
LEMS [points]		30.32 ± 9.33	29.72 ± 8.99	29.92 ± 9.24	29.99 ± 8.97	33.36 ± 10.87	36.42 ± 9.77; {24}	35.1 ± 11.28	33.70 ± 11.49
MS L2 [points]		7.48 ± 1.05	7.32 ± 1.35	6.84 ± 1.46	7.21 ± 1.13	7.76 ± 0.93	7.88 ± 1.20	8.1 ± 1.37	8.20 ± 1.69
MS L3 [points]		7.60 ± 1.32	7.36 ± 1.70	7.48 ± 1.42	7.48 ± 1.24	8.40 ± 1.58	8.52 ± 1.56	9.1 ± 0.99	8.60 ± 1.51
MS L4 [points]		4.84 ± 3.21	4.68 ± 3.22	5.04 ± 3.36	4.85 ± 3.14	5.80 ± 3.56	6.48 ± 3.33	6.7 ± 3.30	6.00 ± 3.37
MS L5 [points]		5.04 ± 3.61	4.96 ± 3.48	5.00 ± 3.42	5.00 ± 3.44	5.44 ± 3.63	6.08 ± 3.98	5.1 ± 4.58	5.00 ± 4.55
MS S1 [points]		5.16 ± 3.22	5.32 ± 3.18	5.60 ± 3.11	5.36 ± 3.02	6.24 ± 3.46	6.80 ± 3.34	6.1 ± 3.87	5.90 ± 4.01

Mean ± standard deviation of Walking Index for Spinal Cord Injury II (WISCI II), modified Ashworth scale (MAS), 10-Meter Walk Test (10MWT)—self-selected speed (sss) and maximum speed (ms), six-minute walk test (6-MIN-TEST), Timed Up and Go Test (TUG) and lower extremity motor scores (LEMS) are listed chronologically. Segmental motor scores (MS) for myotomes L2–S1 are also provided. Sample sizes are displayed in “{ }” where they deviate from N = 25.

^aMedian and 25%-75% quartiles are given for ordinal scales eg, WISCI II and MAS.

^bAs follow-up data have a sample size of N = 10 the corresponding subset of patients within the 8-week therapy assessment is presented for better comparison.

doi:10.1371/journal.pone.0119167.t001

subjects classified as AIS C show a trend towards a higher improvement than those classified as AIS D (median of increase from baseline to end of therapy in AIS C = 7 and in AIS D = 4). Post hoc tests in WISCI II revealed a significantly ($\bar{P} = 0.0352, \pm 0.0035$) higher WISCI II level after 8 weeks of training compared to baseline, with a positive tendency ($\bar{P} = 0.1470, \pm 0.0504$) already identified after 4 weeks.

The results of the 10MWT for both self-selected ($139.4\% \pm 35.5\%$; 8-weeks assessment) and maximum ($143.1\% \pm 40.6\%$; 8-weeks assessment) speed conditions showed a significant overall improvement (both $p < 0.0001$) in short-distance walking velocity. Post hoc analysis revealed a significant increase of self-selected ($\bar{P} = 0.0015 \pm 0.0006$) and maximum ($\bar{P} = 0.0042, \pm 0.0054$) walking speed between baseline and end of therapy. Moderate improvements are already visible between baseline and 4-weeks assessments ($\bar{P} = 0.0317 \pm 0.0156$ for self-selected speed and $\bar{P} = 0.0497 \pm 0.0269$ for maximum speed). Moreover, self-selected speed increased significantly ($p = 0.0227$) between week 4 and 8. Endurance estimated with the 6-MIN-TEST (overall significance $p < 0.0001$) showed significant improvements in post hoc tests at the end of therapy ($166.6\% \pm 72.1\%$, $\bar{P} = 0.0006 \pm 0.0004$), as well as during the first half ($\bar{P} = 0.0019 \pm 0.0006$) and the second half of the therapy period (week 4 to week 8, $p = 0.0026$). Outcomes for the TUG were overall significant ($p < 0.0001$). Time needed to perform the TUG decreased

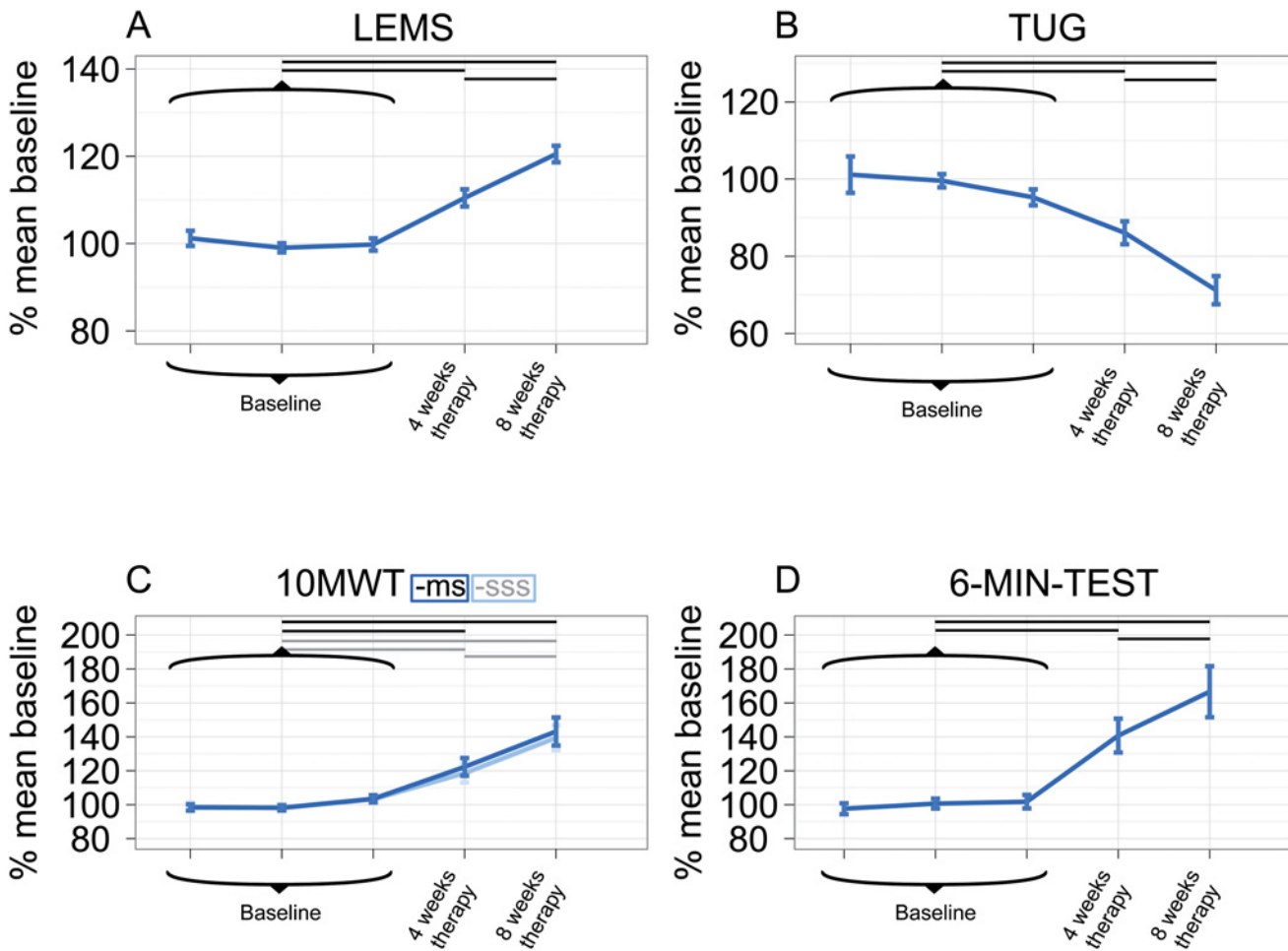


Fig 4. Overview of all study visits in relation to mean baseline. Percent of the mean baseline \pm standard error (SE) along the course of the study in relation to the mean baseline for (A) Lower extremity motor score (LEMS), (B) Timed Up and Go Test (TUG), (C) 10-MeterWalk Test (10MWT) at maximum speed (-ms) and self-selected speed (-sss), (D) six-minute walk test (6-MIN-TEST). Horizontal bars mark significant differences ($p < 0.05$), which were determined on the basis of the absolute values in [Table 1](#).

doi:10.1371/journal.pone.0119167.g004

considerably to $71.2\% \pm 18.0\%$ over the course of the 8 weeks of therapy ($\bar{P} = 0.0004 \pm 0$). Significant differences in the time needed to perform the TUG were also found between baseline and 4-weeks assessment and 4-weeks and 8-weeks assessment ($\bar{P} = 0.0097 \pm 0.0132$ and $p = 0.0004$, respectively).

There were significant overall results in LEMS ($p < 0.0001$). Post hoc analysis showed significant ($\bar{P} = 0.0001 \pm 0$) increases in LEMS throughout the entire training phase, up to $120.5\% \pm 9.3\%$ at the 8-weeks assessment. Post hoc analysis revealed a significant improvement in the strength of key muscles from baseline to 4 weeks ($\bar{P} = 0.0002 \pm 0.0001$) and 8 weeks ($\bar{P} = 0.0001 \pm 0$) of therapy and between 4 and 8 weeks of therapy ($p = 0.0054$).

The MAS of all study participants did not show any significant differences over the course of the therapy ($p = 0.2379$). However, in the 7 participants in whom spasticity was present (defined by a mean MAS > 4) at baseline (median at baseline: 16 (IQR 9.5 to 16)), a trend towards decreased spasticity (median: -3 (IQR -5.5 to -1.5)) was observed.

Two temporary conversions in the AIS (B to C and back to B and D to C and back to D) were detected during the therapy (onset, 4 weeks, 8 weeks) period [49]. The neurological level of injury remained within ± 2 segments referenced to baseline in all participants.

Follow-up examinations

Baseline and follow-up assessments (Fig. 3) were scheduled at the spinal cord injury center, while tests performed after 4 and 8 weeks of training were conducted at the participants' homes. Accordingly, the follow-up assessment was associated with significant travel efforts for the participants. Ten individuals attended the follow-up assessment. We performed a non-confirmatory descriptive subgroup analysis to search for differences in outcome measures between the groups of "follow-up attendees" and "non-attendees". Differences between these subgroups were found only in the WISCI II assessment with attendees of the follow-up visit showing 1) a much higher relative improvement at end of therapy (Fig. 5A) and 2) a much lower absolute baseline level than non-attendees (Fig. 5B).

Analysis of the WISCI II follow-up assessments shows that after the end of therapy, 1 subject further improved (9 to 16), 7 remained at the same level and 2 became worse (19 to 5, 16 to

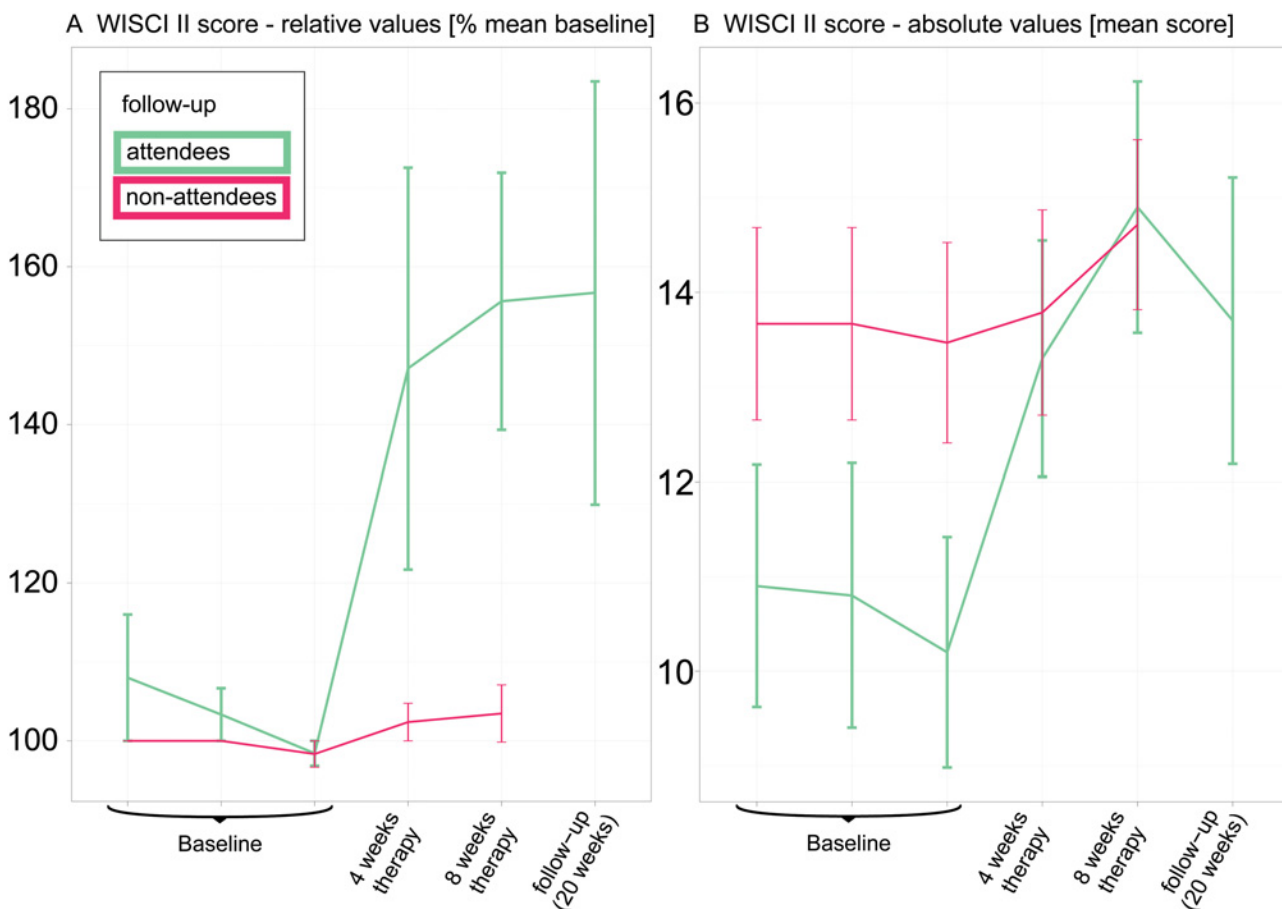


Fig 5. Analysis of the Walking Index for Spinal Cord Injury II (WISCI II) scores of the attendees of the follow-up visits. WISCI II scores displayed as (A) relative values \pm standard error (SE) and (B) absolute values \pm SE for participants (N = 10) who attended the follow-up assessment (green) and for participants (N = 15) who did not attend the follow-up assessment (red).

doi:10.1371/journal.pone.0119167.g005

11). Five months after therapy onset, 7 of the 10 follow-up visitors were less dependent on walking aids compared to baseline.

Patient reported outcome

Individuals were overall satisfied with their training experience (3.80 ± 0.85 , Fig. 6A). The perception of safety during training was rated high, with a mean score of 4.20 ± 0.77 . While movement patterns, foot stimulation and body position during training were rated as good, the simulation of physiological gait was rated as moderate.

Transfers on the device and back to the wheelchair, as well as fastening and releasing leg straps were rated as between moderate and easy (Fig. 6B), whereby transfer and fixation on the device were rated as to be slightly more difficult (3.58 ± 0.87) than releasing the straps and transfer back to the wheelchair (3.73 ± 1.0). Five individuals, among them two individuals with tetraplegia, declared the need for help in the process of mounting and/or dismounting the device.

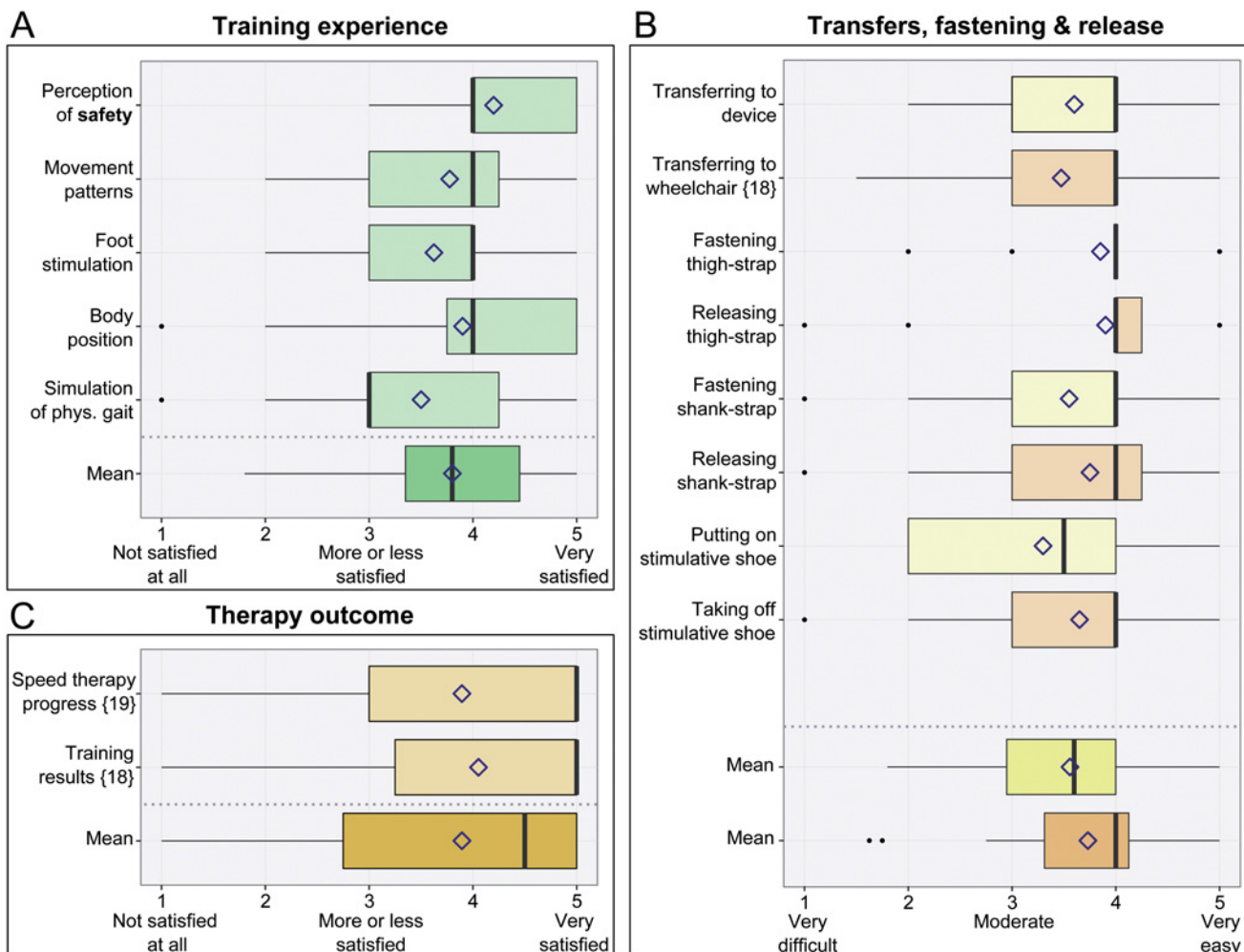


Fig 6. User survey results. Boxplots showing survey results on a 5 point scale for the categories (A) Training experience, (B) Transfers, fastening and release, and (C) Therapy outcome. The survey was completed by twenty of the twenty-five participants who finished the MoreGait study. Sample sizes are displayed in “{}”, where they deviate from N = 20.

doi:10.1371/journal.pone.0119167.g006

Study participants were overall satisfied with the outcome of the therapy (Fig. 6C), indicated by a mean satisfaction score for the category “Therapy outcome” of 3.89 ± 1.49 .

Discussion

We investigated the safety and efficacy of 5 prototypes of the novel MoreGait robotic locomotor training device, which has been explicitly developed and designed for autonomous use in the home environment. This is to our knowledge the world’s first locomotor training device dedicated to this purpose [50].

We found that home-based training with this compact device is feasible and effective, and could be handled well by the users. A study assessing the safety of the supervised application of the driven gait orthosis Lokomat in children and adolescents reported 5 adverse events requiring discontinuation of therapy in about 1.400 training sessions [51]. In more than 800 unsupervised training sessions of comparable duration with the MoreGait only one device-related adverse event occurred. In conclusion, the low incidence of device-related adverse events, the non-occurrence of any serious adverse event and the overall positive patient reports on safety and usability show that the MoreGait can be used safely and mainly independently in the home environment by sensorimotor impaired end users without continuous supervision by clinical experts.

The participants in our study with chronic iSCI showed no signs of neurological or functional recovery during the 4-week baseline period. This clearly demonstrates that the documented improvements following MoreGait training were therapy related and not spontaneous. The mean gain of 2.08 ± 3.82 levels in WISCI II clearly exceeds the recently reported clinically meaningful threshold of 1 level in iSCI [52].

The users benefited from the home-based robotic locomotion therapy in a variety of ways. The dependency on walking aids—a highly relevant issue for individuals with iSCI—was remarkably reduced in 9 participants after the MoreGait therapy. The importance of this aspect for the study participants is underlined by the outcome of the descriptive subgroup analysis of follow-up attendees vs. non-attendees. Attendees of the follow-up assessment had a much higher increase in WISCI II levels than non-attendees. The therapy-induced gain in WISCI II levels and *not* the absolute level at the end of therapy appears to influence participants’ motivation level and, as a consequence, their willingness to participate in the last study assessment. The fact that the MoreGait therapy was home-based might have a negative impact on the general willingness to follow-up attendance compared to studies with inpatient interventions. However, to confirm the results from this descriptive subgroup analysis, a higher number of study participants needs to be included.

During the therapy period, the participants’ walking ability increased considerably. This was reflected by improvements in short-distance gait speed (10MWT) by approximately 40%, endurance (6-MIN-TEST) by roughly 65% and standing up, turning, and sitting down (TUG) by around 30%. Those improvements were also seen in the 9 individuals, who needed less support by walking aids over the course of the therapy.

A direct comparison of the study results with other studies is very difficult due to differences in patient populations (type/severity of lesion, functional status, exclusion of spontaneous recovery,) and therapy regimens (frequency, duration) [53, 54]. However, to allow for direct comparison of results, the inclusion criteria and protocol selected for the MoreGait study were similar to those used for a study with the Lokomat [26]. The extent of improvement in walking speed and endurance achieved by MoreGait is comparable to that of supervised clinical gait rehabilitation with the Lokomat (10MWT: 56%, 6-MIN-TEST: 53%, TUG: 32%). However, a higher percentage of study participants was less dependent on walking aids after MoreGait training (MoreGait: 9/25, Lokomat: 2/21). Interestingly, participants in the MoreGait study

increased gait speed and endurance during the therapy period in nearly linear fashion, indicating that MoreGait training performed for longer than 8 weeks might further improve locomotor function. Harkema et al. assessed the effects of intensive locomotor training, including step training using body-weight support and manual facilitation on a treadmill followed by over-ground assessment and community integration, in 196 individuals with chronic iSCI (approximately the same percentage of one third AIS C and two thirds AIS D participants as in our study) who underwent at least 20 locomotor training treatment sessions in outpatient rehabilitation centers [55]. Although the number of therapy sessions varied extensively, the group of chronic patients assessed within 1 to 3 years after trauma improved on average 0.11 ± 0.23 m/s in the 10MWT and 44 ± 71 m in the 6-MIN-TEST. Our participants improved to a similar extent (10MWT: 0.1 m/s; 6-MIN-TEST: 47 m), although they were not explicitly supervised by experienced therapists.

A number of studies utilizing body weight-supported training for improving walking in individuals with SCI have reported improvements in lower-limb strength in patients with chronic SCI that are in the range of our results [56, 57]. The improvements in walking ability could potentially be attributed only to the significant increase in LEMS. However, the motor scores of the proximal muscle groups, which are highly relevant for walking function, did not increase noticeably in the second half of the training period. Yet, locomotor function continued to improve to a similar extent compared to the first 4 weeks of training (Table 1). This points to an improvement in coordination rather than in muscle strength. Interestingly, the improvements in distal muscle strength, which mainly contributed to the increase in the total LEMS, are in the same range within the first and second half of the therapy period, indicating the high therapeutic relevance of the stimulative shoe.

There was a trend towards decreased spasticity at the end of therapy in study participants with a mean MAS at baseline greater than 4. However, this finding has to be interpreted very carefully due to the low reliability of the MAS to detect subtle changes in spasticity [58].

The following limitations of the study have to be considered: Besides screening of the internal medical database, study participants were recruited by advertising the study on the university hospital's website and in a magazine for people with disabilities focusing on individuals with SCI [34]. The recruitment procedure, together with the lack of reimbursement of travel expenses, may have contributed to a selection bias towards exceptionally motivated individuals. Considering the high dropout rate, the criterion for dropping out—less than 4x 30 minutes therapy time per week—was most likely too ambitious.

We did not document the type and focus of concomitant therapies and medication. Although study participants were asked not to modify their physical therapy, unsupervised training program, or antispastic medication, it cannot be excluded that changes in the regimes of these therapies throughout the MoreGait training period contributed to the improvements. The MoreGait therapy was applied at home as an add-on therapy. Therefore, we cannot exclude that the gait improvements were simply caused by the higher training intensity. On the other hand, this regimen of use best reflects the intended application scenario, in which MoreGait is the key component for allowing a higher intensity of gait training at home. Randomized controlled studies are necessary in the future to show the superiority of the MoreGait training in comparison to other, more simple home-based therapies.

Due to the safety-driven design of the MoreGait the user is put in a semi-reclined position. The influence of this non-physiological posture during the locomotion therapy with MoreGait on balance needs to be determined in future studies.

While baseline and follow-up assessments were performed at the Spinal Cord Injury Center, the majority of the 4-weeks and 8-weeks assessments took part in the participant's home environment. While no influence of a community environment is reported on the 10MWT,

positive effects are described on the gait endurance assessed by the 6-MIN-TEST [59]. This may lead to a systematic bias in the results of the 6-MIN-TEST obtained during the therapy period.

The findings of the present study demonstrate that a robotic device reduced to a technical minimum can be introduced into a feasible, safe and effective gait rehabilitation therapy at home and thus might influence future robotic gait-rehabilitation strategies. A randomized-controlled trial investigating the effects of MoreGait therapy in acute iSCI is currently underway. Other neurological disease conditions affecting locomotor function may also benefit from this kind of robotic therapy, and thus warrant future investigation. The MoreGait device represent a valuable platform for future investigations on systematic identification and ranking of the therapeutic impact of machine parameters like degree of foot loading, inclination of the backrest or the prolonged therapy time.

Conclusions

Robotic home-based locomotion therapy with MoreGait allows patients to continue high-frequency training of locomotor function based on principles of activation of spinal locomotor networks and of motor learning after discharge from rehabilitation centers. The functional improvements following 8 weeks of MoreGait therapy in individuals with chronic sensorimotor iSCI are well within the range of those achieved with complex locomotion robots used at hospitals [26]. The stimulative shoe provides the opportunity to investigate alternative foot-loading patterns (eg, gait phase-related vibrational patterns), which might be even more effective in activating the spinal locomotion network [28]. Of course, other neurological diseases affecting locomotor function may also benefit from this kind of robotic therapy, and thus warrant future investigation.

Supporting Information

S1 TREND Checklist. TREND statement checklist.

(PDF)

S1 Protocol. Trial Protocol.

(PDF)

S1 Table. P-values and confidence intervals. Overall p-values, as well as p-values and confidence intervals (ci) of the post-hoc comparisons of all baseline (BL) measurements, each BL with 4 weeks, and each BL with 8 weeks outcomes of the Walking Index for Spinal Cord Injury II (WISCI II), 10-Meter Walk Test (10MWT)—self-selected speed (sss) and maximum speed (ms), six-minute walk test (6-MIN-TEST), Timed Up and Go Test (TUG) and lower extremity motor scores (LEMS) are listed chronologically. Also the mean and standard deviations of p-values of the comparison among all BL, BL with 4 weeks, and BL with 8 weeks are provided. All significant differences ($p < 0.05$) are marked in red.

(XLSX)

S2 Table. Data on patient demographics and of all study assessments. The top row contains the descriptor of each of the assessments. The rest of the rows of the table contain the assessment data of each study participant.

(XLSX)

S3 Table. Data of end user survey. The top row contains the items of the end user survey. Each of the rows of the rest of the table contains the answers of each end user to each of the items.

(XLSX)

Acknowledgments

The authors thank all study participants, as well as F. Degenhard, M. Niess, O. Betz, J. Nückles and W. Roth for their support in maintenance and repair of the MoreGait devices during the study.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: RR HP CS HJG MK EPH. Performed the experiments: HP MK. Analyzed the data: DS RR CS NW HJG. Contributed reagents/materials/analysis tools: MK EPH RR DS CS. Wrote the paper: RR DS HP CS HJG NW EPH MK.

References

1. Harkema SJ, Hillyer J, Schmidt-Read M, Ardolino E, Sisto SA, Behrman AL. Locomotor training: as a treatment of spinal cord injury and in the progression of neurologic rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil.* 2012; 93(9):1588–97. doi: [10.1016/j.apmr.2012.04.032](https://doi.org/10.1016/j.apmr.2012.04.032) PMID: [22920456](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22920456/)
2. Dietz V, Colombo G, Jensen L, Baumgartner L. Locomotor capacity of spinal cord in paraplegic patients. *Ann Neurol.* 1995; 37(5):574–82. PMID: [7755351](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7755351/)
3. Schmidt RA, Lee TD. *Motor Control and Learning; A Behavioral Emphasis.* 4th Edition ed. Champaign, Illinois, USA Human Kinetics; 2005.
4. Wolpaw JR. The education and re-education of the spinal cord. *Prog Brain Res.* 2006; 157:261–80. PMID: [17167916](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17167916/)
5. Grillner S, Zangger P. How detailed is the central pattern generation for locomotion? *Brain Res.* 1975; 88(2):367–71. PMID: [1148835](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1148835/)
6. Pearson KG. Neural adaptation in the generation of rhythmic behavior. *Annu Rev Physiol.* 2000; 62:723–53. PMID: [10845109](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10845109/)
7. Dimitrijevic MR, Gerasimenko Y, Pinter MM. Evidence for a spinal central pattern generator in humans. *Ann N Y Acad Sci.* 1998; 860:360–76. PMID: [9928325](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9928325/)
8. Harkema S, Gerasimenko Y, Hodes J, Burdick J, Angeli C, Chen Y, et al. Effect of epidural stimulation of the lumbosacral spinal cord on voluntary movement, standing, and assisted stepping after motor complete paraplegia: a case study. *Lancet.* 2011; 377(9781):1938–47. doi: [10.1016/S0140-6736\(11\)60547-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60547-3) PMID: [21601270](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21601270/)
9. Musselman KE, Yang JF. Loading the limb during rhythmic leg movements lengthens the duration of both flexion and extension in human infants. *Journal of neurophysiology.* 2007; 97(2):1247–57. PMID: [17151226](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17151226/)
10. Musselman KE, Yang JF. Interlimb coordination in rhythmic leg movements: spontaneous and training-induced manifestations in human infants. *Journal of neurophysiology.* 2008; 100(4):2225–34. doi: [10.1152/jn.90532.2008](https://doi.org/10.1152/jn.90532.2008) PMID: [18650307](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18650307/)
11. Edgerton VR, Courtine G, Gerasimenko YP, Lavrov I, Ichiyama RM, Fong AJ, et al. Training locomotor networks. *Brain Res Rev.* 2008; 57(1):241–54. PMID: [18022244](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18022244/)
12. Rossignol S, Frigon A. Recovery of locomotion after spinal cord injury: some facts and mechanisms. *Annu Rev Neurosci.* 2011; 34:413–40. doi: [10.1146/annurev-neuro-061010-113746](https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-061010-113746) PMID: [21469957](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21469957/)
13. Singh A, Balasubramanian S, Murray M, Lemay M, Houle J. Role of spared pathways in locomotor recovery after body-weight-supported treadmill training in contused rats. *J Neurotrauma.* 2011; 28(12):2405–16. doi: [10.1089/neu.2010.1660](https://doi.org/10.1089/neu.2010.1660) PMID: [21568686](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21568686/)
14. Hultborn H, Nielsen JB. Spinal control of locomotion—from cat to man. *Acta Physiol (Oxf).* 2007; 189(2):111–21. PMID: [17250563](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17250563/)
15. Krakauer JW. Motor learning: its relevance to stroke recovery and neurorehabilitation. *Curr Opin Neurol.* 2006; 19(1):84–90. PMID: [16415682](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16415682/)
16. Yang JF, Musselman KE. Training to achieve over ground walking after spinal cord injury: A review of who, what, when, and how. *J Spinal Cord Med.* 2012; 35(5):293–304. doi: [10.1179/2045772312Y.0000000036](https://doi.org/10.1179/2045772312Y.0000000036) PMID: [23031166](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23031166/)
17. Dietz V. Locomotor training in paraplegic patients. *Ann Neurol.* 1995; 38(6):965. PMID: [8526474](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8526474/)
18. Dobkin BH, Harkema S, Requejo P, Edgerton VR. Modulation of locomotor-like EMG activity in subjects with complete and incomplete spinal cord injury. *J Neurol Rehabil.* 1995; 9(4):183–90. PMID: [11539274](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11539274/)

19. Wernig A, Muller S. Laufband locomotion with body weight support improved walking in persons with severe spinal cord injuries. *Paraplegia*. 1992; 30(4):229–38. PMID: [1625890](#)
20. Colombo G, Wirz M, Dietz V. Driven gait orthosis for improvement of locomotor training in paraplegic patients. *Spinal Cord*. 2001; 39(5):252–5. PMID: [11438840](#)
21. Hesse S, Werner C, Uhlenbrock D, von Frankenberg S, Bardeleben A, Brandl-Hesse B. An electromechanical gait trainer for restoration of gait in hemiparetic stroke patients: preliminary results. *Neurorehabil Neural Repair*. 2001; 15(1):39–50. PMID: [11527278](#)
22. Dobkin BH, Duncan PW. Should body weight-supported treadmill training and robotic-assistive stepers for locomotor training trot back to the starting gate? *Neurorehabil Neural Repair*. 2012; 26(4):308–17. doi: [10.1177/1545968312439687](#) PMID: [22412172](#)
23. Dobkin B, Apple D, Barbeau H, Basso M, Behrman A, Deforge D, et al. Weight-supported treadmill vs over-ground training for walking after acute incomplete SCI. *Neurology*. 2006; 66(4):484–93. PMID: [16505299](#)
24. NSCISC. The 2006 Annual Statistical Report for the Model Spinal Cord Injury Care System: National SCI Statistical Center; 2006. Available from: www.uab.edu/NSCISC. Accessed 31 January 2015.
25. Hicks AL, Adams MM, Martin Ginis K, Giangregorio L, Latimer A, Phillips SM, et al. Long-term body-weight-supported treadmill training and subsequent follow-up in persons with chronic SCI: effects on functional walking ability and measures of subjective well-being. *Spinal Cord*. 2005; 43(5):291–8. PMID: [15685260](#)
26. Wirz M, Zemon DH, Rupp R, Scheel A, Colombo G, Dietz V, et al. Effectiveness of automated locomotor training in patients with chronic incomplete spinal cord injury: a multicenter trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005; 86(4):672–80. PMID: [15827916](#)
27. Rupp R, Plewa H, Hofer EP, Knestel M. MotionTherapy@Home—a robotic device for automated locomotion therapy at home., IEEE 11th International Conference on Rehabilitation Robotics—ICORR; Kyoto, Japan2009. p. 395–400.
28. Dietz V, Muller R, Colombo G. Locomotor activity in spinal man: significance of afferent input from joint and load receptors. *Brain*. 2002; 125(Pt 12):2626–34.
29. Layne CS, Forth KE, Baxter MF, Houser JJ. Voluntary neuromuscular activation is enhanced when paired with a mechanical stimulus to human plantar soles. *Neurosci Lett*. 2002; 334(2):75–8. PMID: [12435475](#)
30. Sigrist R, Rauter G, Riener R, Wolf P. Augmented visual, auditory, haptic, and multimodal feedback in motor learning: a review. *Psychon Bull Rev*. 2013; 20(1):21–53. doi: [10.3758/s13423-012-0333-8](#) PMID: [23132605](#)
31. Rupp R, Plewa H, Schuld C, Gerner HJ, Hofer EP, Knestel M. MotionTherapy@Home—First results of a clinical study with a novel robotic device for automated locomotion therapy at home. *Biomed Tech (Berl)*. 2011; 56(1):11–21. doi: [10.1515/BMT.2010.051](#) PMID: [21080894](#)
32. Kirshblum SC, Burns SP, Biering-Sorensen F, Donovan W, Graves DE, Jha A, et al. International standards for neurological classification of spinal cord injury (revised 2011). *J Spinal Cord Med*. 2011; 34(6):535–46. doi: [10.1179/204577211X13207446293695](#) PMID: [22330108](#)
33. Dittuno PL, Dittuno JF Jr. Walking index for spinal cord injury (WISCI II): scale revision. *Spinal Cord*. 2001; 39(12):654–6. PMID: [11781863](#)
34. Rupp R. Motorisches Training für inkomplett Querschnittgelähmte. *Paraplegiker*. 2009; 27(1):52–4.
35. Knestel M, Hofer EP, Klee Barillas S, Rupp R. The Artificial Muscle as an Innovative Actuator in Rehabilitation Robotics. 17th World Congress of the International Federation of Automatic Control; Seoul, Korea. 2008. p. 773–8.
36. Knestel M, Hofer EP, Rupp R. Model-Based Feedback Control of a Rehabilitation Robot. 2nd International Convention on Rehabilitation Engineering & Assistive Technology; Bangkok, Thailand. 2008. p. 175–8.
37. Graham JE, Karmarkar AM, Ottenbacher KJ. Small sample research designs for evidence-based rehabilitation: issues and methods. *Arch Phys Med Rehabil*. 2012; 93(8 Suppl):S111–6.
38. Marino RJ, Scivoletto G, Patrick M, Tamburella F, Read MS, Burns AS, et al. Walking index for spinal cord injury version 2 (WISCI-II) with repeatability of the 10-m walk time: Inter- and intrarater reliabilities. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists*. 2010; 89(1):7–15.
39. van Hedel HJ, Wirz M, Dietz V. Assessing walking ability in subjects with spinal cord injury: validity and reliability of 3 walking tests. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005; 86(2):190–6. PMID: [15706542](#)
40. van Hedel HJ, Wirz M, Curt A. Improving walking assessment in subjects with an incomplete spinal cord injury: responsiveness. *Spinal Cord*. 2006; 44(6):352–6. PMID: [16304565](#)

41. Kirshblum SC, Waring W, Biering-Sorensen F, Burns SP, Johansen M, Schmidt-Read M, et al. Reference for the 2011 revision of the International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury. *J Spinal Cord Med*. 2011; 34(6):547–54. doi: [10.1179/107902611X13186000420242](https://doi.org/10.1179/107902611X13186000420242) PMID: [22330109](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22330109/)
42. Schuld C, Wiese J, Franz S, Putz C, Stierle I, Smoor I, et al. Effect of formal training in scaling, scoring and classification of the International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury. *Spinal Cord*. 2013; 51(4):282–8. doi: [10.1038/sc.2012.149](https://doi.org/10.1038/sc.2012.149) PMID: [23184026](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23184026/)
43. Schuld C, Wiese J, Hug A, Putz C, Hedel HJ, Spiess MR, et al. Computer implementation of the international standards for neurological classification of spinal cord injury for consistent and efficient derivation of its subscores including handling of data from not testable segments. *J Neurotrauma*. 2012; 29(3):453–61. doi: [10.1089/neu.2011.2085](https://doi.org/10.1089/neu.2011.2085) PMID: [21933016](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21933016/)
44. Smith AW, Jamshidi M, Lo SK. Clinical measurement of muscle tone using a velocity-corrected modified Ashworth scale. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists*. 2002; 81(3):202–6.
45. Demers L, Weiss-Lambrou R, Ska B. Item analysis of the Quebec User Evaluation of Satisfaction with Assistive Technology (QUEST). *Assistive technology: the official journal of RESNA*. 2000; 12(2):96–105. PMID: [11508406](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11508406/)
46. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2012.
47. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological)*. 1995:289–300.
48. Shea JD. Pressure sores: classification and management. *Clin Orthop Relat Res*. 1975;(112):89–100.
49. Spiess MR, Muller RM, Rupp R, Schuld C, Group E-SS, van Hedel HJ. Conversion in ASIA impairment scale during the first year after traumatic spinal cord injury. *J Neurotrauma*. 2009; 26(11):2027–36. doi: [10.1089/neu.2008-0760](https://doi.org/10.1089/neu.2008-0760) PMID: [19456213](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19456213/)
50. Hofer EP, Knestel M, Rupp R, Vosseler M. Device for moving limbs. European Patent No. EP000001959909A1. 2008.
51. Borggraefe I, Klaiber M, Schuler T, Warken B, Schroeder SA, Heinen F, et al. Safety of robotic-assisted treadmill therapy in children and adolescents with gait impairment: a bi-centre survey. *Developmental neurorehabilitation*. 2010; 13(2):114–9. doi: [10.3109/17518420903321767](https://doi.org/10.3109/17518420903321767) PMID: [20222772](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20222772/)
52. Burns AS, Delparte JJ, Patrick M, Marino RJ, Ditunno JF. The reproducibility and convergent validity of the walking index for spinal cord injury (WISCI) in chronic spinal cord injury. *Neurorehabil Neural Repair*. 2011; 25(2):149–57. doi: [10.1177/1545968310376756](https://doi.org/10.1177/1545968310376756) PMID: [21239706](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21239706/)
53. Morawietz C, Moffat F. Effects of Locomotor Training After Incomplete Spinal Cord Injury: A Systematic Review. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013.
54. Mehrholz J, Kugler J, Pohl M. Locomotor training for walking after spinal cord injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 11:CD006676. doi: [10.1002/14651858.CD006676.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006676.pub3) PMID: [23152239](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23152239/)
55. Harkema SJ, Schmidt-Read M, Lorenz DJ, Edgerton VR, Behrman AL. Balance and ambulation improvements in individuals with chronic incomplete spinal cord injury using locomotor training-based rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2012; 93(9):1508–17. doi: [10.1016/j.apmr.2011.01.024](https://doi.org/10.1016/j.apmr.2011.01.024) PMID: [21777905](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21777905/)
56. Behrman AL, Harkema SJ. Locomotor training after human spinal cord injury: a series of case studies. *Phys Ther*. 2000; 80(7):688–700. PMID: [10869131](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10869131/)
57. Field-Fote EC. Combined use of body weight support, functional electric stimulation, and treadmill training to improve walking ability in individuals with chronic incomplete spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2001; 82(6):818–24. PMID: [11387589](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11387589/)
58. Craven BC, Morris AR. Modified Ashworth scale reliability for measurement of lower extremity spasticity among patients with SCI. *Spinal Cord*. 2010; 48(3):207–13. doi: [10.1038/sc.2009.107](https://doi.org/10.1038/sc.2009.107) PMID: [19786977](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19786977/)
59. Olmos LE, Freixes O, Gatti MA, Cozzo DA, Fernandez SA, Vila CJ, et al. Comparison of gait performance on different environmental settings for patients with chronic spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2008; 46(5):331–4. PMID: [17923845](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17923845/)

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/7908923>

Effectiveness of automated locomotor training in patients with chronic incomplete spinal cord injury: A multicenter trial

Article in Archives of Physical Medicine and Rehabilitation · April 2005

DOI: 10.1016/j.apmr.2004.08.004 · Source: PubMed

CITATIONS

483

READS

238

7 authors, including:



Markus Wirz

Zurich University of Applied Sciences

87 PUBLICATIONS 3,117 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Rüdiger Rupp

Universität Heidelberg

263 PUBLICATIONS 6,202 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Anke Scheel-Sailer

Swiss Paraplegic Centre

111 PUBLICATIONS 1,546 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Gery Colombo

Hocoma

83 PUBLICATIONS 8,378 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Swiss Spinal Cord Injury Cohort Study [View project](#)



XoSoft (<http://www.xosoft.eu/>) Soft modular biomimetic exoskeleton to assist people with mobility impairments [View project](#)

Effectiveness of Automated Locomotor Training in Patients With Chronic Incomplete Spinal Cord Injury: A Multicenter Trial

Markus Wirz, PT, David H. Zemon, MSPT, Ruediger Rupp, PhD, Anke Scheel, PT, Gery Colombo, PhD, Volker Dietz, MD, T. George Hornby, PT, PhD

ABSTRACT. Wirz M, Zemon DH, Rupp R, Scheel A, Colombo G, Dietz V, Hornby TG. Effectiveness of automated locomotor training in patients with chronic incomplete spinal cord injury: a multicenter trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86:672-80.

Objective: To determine whether automated locomotor training with a driven-gait orthosis (DGO) can increase functional mobility in people with chronic, motor incomplete spinal cord injury (SCI).

Design: Repeated assessment of the same patients or single-case experimental A-B design.

Setting: Research units of rehabilitation hospitals in Chicago; Heidelberg, Germany; and Basel and Zurich, Switzerland.

Participants: Twenty patients with a chronic (>2y postinjury), motor incomplete SCI, classified by the American Spinal Injury Association (ASIA) Impairment Scale with ASIA grades C (n=9) and D (n=11) injury. Most patients (n=16) were ambulatory before locomotor training.

Intervention: Locomotor training was provided using robotic-assisted, body-weight-supported treadmill training 3 to 5 times a week over 8 weeks. Single training sessions lasted up to 45 minutes of total walking time, with gait speed between .42 and .69m/s and body-weight unloading as low as possible (mean \pm standard deviation, 37% \pm 17%).

Main Outcome Measures: Primary outcome measures included the 10-meter walk test, the 6-minute walk test, the Timed Up & Go test, and the Walking Index for Spinal Cord Injury-II tests. Secondary measures included lower-extremity motor scores and spastic motor behaviors to assess their potential contribution to changes in locomotor function. All subjects were tested before, during, and after training.

Results: Locomotor training using the DGO resulted in significant improvements in the subjects' gait velocity, endurance, and performance of functional tasks. There were no significant changes in the requirement of walking aids, orthoses, or external physical assistance. There was no corre-

lation between improvements in walking speed or changes in muscle strength or spastic motor behaviors.

Conclusions: Intensive locomotor training on a treadmill with the assistance of a DGO results in improved overground walking.

Key Words: Locomotion; Paralysis; Physical therapy; Rehabilitation.

© 2005 by American Congress of Rehabilitation Medicine and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation

MORE THAN 8000 PEOPLE suffer a traumatic spinal cord injury (SCI) each year in the United States.¹⁻³ Recent statistics indicate that more than 50% of people with SCI have motor incomplete lesions. Approximately half of motor recovery occurs within the first 2 months after initial injury,⁴⁻⁶ with a decreasing rate after 3 to 6 months. At 2 years after injury, neurologic recovery is assumed to be nearly complete.⁷⁻⁹ In patients with an initial motor incomplete SCI, more than 75% regain some form of ambulatory function.¹⁰

Although conventional rehabilitation programs enhance performance of functional tasks,¹¹ the loss of strength and coordination substantially limits one's capacity for overground ambulation training.^{12,13} In the past 2 decades, body-weight-supported treadmill training (BWSTT) has been proposed as a useful adjunct to enhance locomotor function after motor incomplete SCI.¹⁴ Such training consists of unloading a portion of a patient's weight above a motorized treadmill using a counterweight-harness system and providing manual facilitation to help the patient perform stepping movements on the treadmill. Use of BWSTT has been shown to improve coordination of lower extremity electromyographic activity and postural alignment, and allows¹³ increased practice of stepping behaviors with diminished or absent supraspinal control.¹⁵⁻¹⁷ The benefits of such training in people with incomplete SCI have been reported in several studies in the past decade.¹⁸⁻²² Specifically, in a cohort of subjects with acute and chronic SCI, Wernig et al¹⁸ reported substantial improvements in functional walking ability using task-specific treadmill training as compared with conventional rehabilitation. Although the complete results from a randomized controlled trial comparing the effectiveness of BWSTT versus conventional therapy are forthcoming,²³ anecdotal reports have confirmed the positive benefits of performing such task-specific training.^{21,24,25}

Despite the potentially positive benefits of BWSTT, its practice in a clinical setting is physically demanding and uncomfortable for personnel providing the assistance. Further, up to 3 people may be needed to facilitate upright posture and normal walking patterns.²¹ Concerns that traditional rehabilitation approaches are arduous and labor-intensive have caused many researchers and clinicians to search for alternatives. A computer-controlled, driven (ie, motorized) gait orthosis (DGO) has recently been developed to provide assisted loco-

From the Spinal Cord Injury Center, Balgrist University Hospital, Zurich, Switzerland (Wirz, Colombo, Dietz); Sensory Motor Performance Program, Rehabilitation Institute of Chicago, Chicago, IL (Zemon, Hornby); Stiftung Orthopaedische Universitaetsklinik Heidelberg, Heidelberg, Germany (Rupp); Schweizerisches Paraplegikerzentrum Basel, Basel, Switzerland (Scheel); Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Northwestern University, Chicago, IL (Hornby); and Department of Physical Therapy, University of Illinois, Chicago, IL (Hornby).

Supported by the Research Institute for Paraplegia, the Christopher Reeve Paralysis Foundation, the Spinal Cord Research Foundation of the Paralyzed Veterans of America, and the Heidelberg University Orthopedic Hospital.

No commercial party having a direct interest in the results of the research supporting this article has or will confer a benefit on the author(s) or on any organization with which the author(s) is/are affiliated.

Reprint requests to T. George Hornby, PT, PhD, Dept of Physical Therapy, University of Illinois, 1919 W Taylor St, Rm 413, Chicago, IL 60612, e-mail: tgh@uic.edu.

0003-9993/05/8604-9085\$30.00/0

doi:10.1016/j.apmr.2004.08.004

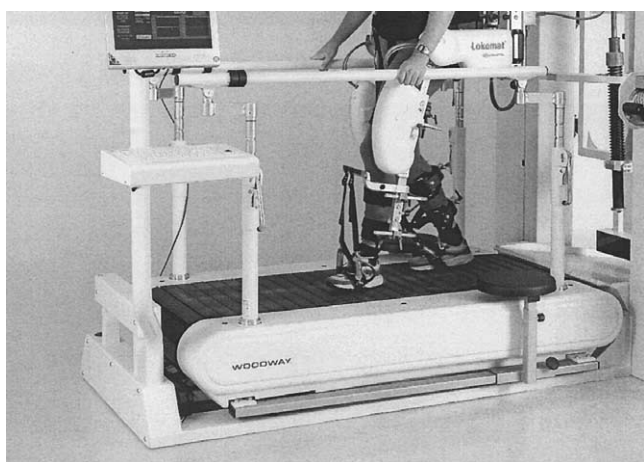


Fig 1. The DGO (Lokomat).

motor training (fig 1). The exoskeletal apparatus helps patients' lower extremities through symmetric, coordinated trajectories that mimic physiologic walking patterns. In combination with body-weight support, the DGO may provide some of the critical sensory cues necessary to generate the appropriate locomotor pattern, as suggested by work in experimental animal models of SCI.²⁶ Use of such a device in the rehabilitation setting could potentially maximize locomotor function after motor incomplete SCI by increasing the total duration of training and reducing the labor-intensive and costly interventions provided by therapists.

Our primary aim in this multicenter study was to examine whether locomotor training using the DGO would improve overground walking and performance of a multifunctional task by patients with chronic, motor incomplete SCI. In a subpopulation of participants in 1 setting, we further examined whether locomotor training affected lower-extremity motor scores and spastic motor behaviors. Changes in locomotor performance in subjects with SCI after intensive, long-duration gait training using the DGO could establish the therapeutic benefits of automated, task-specific therapy after SCI.

METHODS

The study was carried out in 5 separate SCI rehabilitation units over 2 years. The study protocol was approved by the local ethics committee (ie, institutional review board) of each training facility, and all participants gave written informed consent.

Participants

Twenty patients (18 men, 2 women) with motor incomplete SCI with a neurologic lesion level of greater L1 or higher, with the primary neurologic insult due to trauma or ischemia, participated (table 1). Mean age \pm standard deviation (SD) at the time of study enrollment was 40 ± 14 years (range, 16–64y). The average interval between SCI and the onset of DGO training was 5.9 ± 4.9 years (range, 2–17y) (see table 1). Nine subjects were classified by the American Spinal Injury Association (ASIA) as ASIA grade C and 11 as ASIA grade D. Eleven subjects had tetraplegia, and 9 had paraplegia. Sixteen were able to ambulate at least 10m overground with various assistive devices and the assistance of 1 person, although only 4 subjects used overground ambulation as their primary mode of locomotion in the community.

Specific inclusion criteria included more than 2 years since initial SCI, not currently enrolled in physical therapy or other training regimens, and an ability to maintain current antispastic medication dosages throughout training sessions. Under these conditions, the majority of changes in motor behaviors and functional ability were assumed to result from locomotor training provided by the DGO. Additional inclusion criteria were between 16 and 65 years old, lower-extremity weight bearing (standing and/or walking) as part of typical activities of daily living, and medical clearance to participate. Exclusion criteria were presence of concurrent severe medical illness, unhealed decubiti, existing bladder or other infection, thromboembolic disease, significant osteoporosis (as indicated by history of fractures), severe lower-extremity contractures or excessive lower-extremity spasticity that limited range of motion or normal kinematics during locomotor training, history of significant obstructive and/or restrictive pulmonary disease, and inability to tolerate 45 minutes of standing without orthostasis (ie, decrease in systolic blood pressure by 20mmHg or diastolic blood pressure by 10mmHg). Size limitations for the DGO included femur length less than 35cm or greater than 47cm and body weight greater than 150kg.

Training Paradigm

Detailed descriptions of BWSTT have been published.^{18,27,28} Briefly, training involved unloading a subject over a motorized treadmill using a harness and overhead suspension system, with the amount of unloading adjusted to maximize lower-extremity weight bearing while ensuring correct limb kinematics through stance and swing (minimizing excessive knee flexion during stance phase/weight acceptance).^{21,29,30}

To perform stepping patterns on the treadmill, subjects were assisted by the Lokomat DGO^a (fig 1), which is composed of bilateral, exoskeletal leg braces secured to the patient at the pelvis and throughout the lower extremities by adjustable size

Table 1: Description of the 20 Study Subjects

Patient No.	Sex	Lesion Level/ ASIA Grade	Years Post-SCI	Antispastic Medications
1	M	C6/C	2	60mg baclofen
2	M	C5/C	4	None
3	M	C5/C	13	None
4	M	C6/D	3	None
5	F	T8/D	4	None
6	M	T10/C	17	None
7	M	T9/C	8	None
8	M	C5/C	2	None
9	M	C7/D	4	30mg baclofen
10	M	C3/D	3	None
11	F	C3/D	6	None
12	M	L1/D	2	None
13	M	L1/C	6	None
14	M	C5/D	16	None
15	M	T10/D	2	None
16	M	L1/D	2	None
17	M	C5/C	3	160mg baclofen, 20mg valium
18	M	T7/D	3	25mg baclofen, 0.5 clonazepam
19	M	T8/D	3	None
20	M	C7/C	10	None

NOTE. Subjects had a mean age of 40.5 years (range, 22–64y). Abbreviations: F, female; M, male.

Table 2: SCATS Rating Scheme

Spasm type	0	1 (Mild)	2 (Moderate)	3 (Severe)
Clonus	NR	1–3s	3–10s	>10s
Extensor	NR	1–3s	3–10s	>10s
Flexor	NR	<10° of hip and knee flexion and/or great toe extension	10°–30° of hip and knee flexion	>30° of hip and knee flexion

Abbreviation: NR, no response.

cuffs attached to the exoskeleton (1 cuff at the thigh, 2 at the shank). Leg lengths were adjusted to align each subject's hip and knee joints to the axes of the exoskeleton. The ankle was secured in a neutral (ie, 90°) position by elastic straps fixed and attached around the metatarsal heads. The pelvis and trunk were secured in place by self-adhesive straps attached to backrest.

The DGO is controlled by computer-programmed, direct-current motors at bilateral hip and knee joints that provide an automated, reciprocal stepping pattern consistent with normal kinematics of human gait³¹ and synchronized with the treadmill belt speed.^{32,33} Electromyographic recordings of selected lower-extremity muscles measured during DGO-assisted treadmill training are similar to those obtained during manually assisted training in subjects with SCI.³⁴

Training with the DGO lasted 8 weeks, with 3 to 5 sessions each week as tolerated by the subjects (ie, subjects typically could not attend >3 session/wk). Each session continued for up to 45 minutes of walking time and was supervised by a licensed therapist or therapist assistant. The amount of body-weight support provided to each patient was adjusted independently and decreased as tolerated without evidence of excessive knee buckling and toe drag. The speed of training was set at a comfortable level for each subject and increased as tolerated, up to a maximum of .66m/s. Speed was limited by the gait pattern of the DGO at higher speeds, by subjective report of fatigue by the subjects, and the subjects' comfort levels during training (eg, increased spastic motor behaviors at higher speeds).

Outcome Measures

Primary. Locomotor performance tests were assessed at pretraining, midtraining, and posttraining evaluation sessions. All outcome measurements were performed outside of the DGO. We used the Walking Index for Spinal Cord Injury–II (WISCI II) to determine subjects' ambulatory capacity by assigning an ordinal measure (range, 0–20) to the amount of assistance required during ambulation and use of assistive devices and/or lower-extremity bracing.^{35,36} Category 0 indicates that the subject cannot stand or walk; category 20 indicates that the subject can walk at least 10m without devices, bracing, or physical assistance.

Gait speed was assessed with the 10-meter walk test (10MWT). Although there are multiple methods for testing the 10MWT,^{37–40} walking time was recorded after the subject ambulated 2m and was stopped 2m before the finish line to account for potential acceleration and deceleration effects.⁴¹ Subjects were instructed to walk in a straight line at a comfortable pace over the required distance. They could use their preferred assistive device, including minimal physical assistance as needed. One of the 4 research centers recorded the time required for the subjects to ambulate 6m, and the other 3 centers recorded the time required to walk 10m. Despite differences in protocol at the separate sites, the measurements were consistent at each center.

We used the 6-minute walk test (6MWT) to determine gait endurance.⁴² Subjects walked for 6 minutes at their self-chosen pace and could rest when they felt unable to continue. The total walking distance was recorded. Use of any physical assistance, bracing, and/or devices was documented. Each subject used the same assistive device and/or bracing at all sessions.

Subjects performed the Timed Up & Go (TUG) test so that their performance of multiple tasks, including sit-to-stand transfers, gait speed, and postural stability could be assessed. In the TUG test, the time required for a subject to get up from a standard-height arm chair, walk 3m, return to the chair, and sit down has been used as an indicator of patients who are at risk of falling.⁴³

With the exception of the WISCI II, functional ambulation and balance measures are not specific for the population with incomplete SCI. The validity and reliability of these measurements have been assessed in other patient populations and reflect general measures of ambulatory and functional performance.^{42–45}

Secondary. In a subpopulation of the study subjects at 1 center (n=10; subjects 1–9 and 17 in table 1), we also assessed changes in lower-extremity motor scores (LEMS) and the magnitude of spastic motor behaviors. For LEMS, manual muscle testing was performed according to the ASIA guidelines.⁴⁴ We assessed 5 key muscle groups of the lower extremities bilaterally; they were the hip flexors, knee extensors, ankle dorsiflexors, great toe extensors, and ankle plantarflexors. Each muscle group was graded between 0 (no muscle contraction) to 5 (able to withstand maximal resistance), with the maximum score being 50.

Two types of spastic motor behaviors are often present after SCI. Spasticity, or velocity-dependent resistance to externally imposed, passive muscle stretch, is common in people with lesions to descending motor pathways.⁴⁵ In distal musculature, this behavior may present as clonus, or periodic (6–8Hz) muscle bursting with lengthening perturbations,⁴⁶ although these behaviors can occur in the ankle without substantial changes in the length of the triceps surae.⁴⁷ In addition, subjects with SCI often experience spasms, which are manifested as hyperactive, multijoint reflexes coexisting with spasticity.⁴⁸ In general, spasms are classified as either extensor spasms, distinguished as knee extension with ankle plantarflexion and hip cocontraction,⁴⁹ or flexor spasms, characterized by ankle and great toe dorsiflexion, with knee and hip flexion.⁵⁰

We used the Ashworth Scale to assess spasticity of the knee extensors; involuntary resistance to single-joint passive movement is assigned an ordinal score (range, 0–4),⁵¹ with lower scores representing no spasticity and higher scores indicating increasing resistance to external perturbations. We used the recently validated Spinal Cord Assessment Tools for Spasticity⁵² (SCATS) to evaluate spasms and clonus by assigning an ordinal score (range, 0–3) describing either the duration or magnitude of spasm activity after specific manual perturbations (table 2). Flexor spasms were elicited by stroking the sole of the foot with the back of a reflex hammer (ie, Babinski test) with a subject supine and assigning scores according to the

resulting degree of great toe, ankle, knee, and hip movement (see, however, Benz et al⁵²). Extensor spasms and ankle clonus were determined by spasm duration with subjects supine. Extensor spasms were triggered by passively flexing the knee and hip to 90°, then rapidly extending the limb and monitoring the duration of quadriceps contraction. With clonus, the ankle was rapidly dorsiflexed from an initial extended position and held in place while the therapist determined the duration of clonus bursts. The degree and type of spastic motor behaviors varied across the population of SCI subjects tested and did not correlate with level, duration, or completeness of injury.⁵² Scores were determined on each lower extremity, with the measurements from the more spastic extremity used for statistical analysis.

Statistical Analysis

Measurements of motor performance and functional abilities were assessed before and after 4 and 8 weeks of treadmill training. Inclusion of 3 subjects with neurologic levels of injury below T11 and 4 subjects with prescribed antispastic medications presented 2 potentially confounding factors for enhancing locomotor ability with repeated treadmill training. Statistical analyses were therefore performed using all subjects and after excluding the subpopulation of subjects described above.

The lack of normally distributed measurements (determined by the Shapiro-Wilk test) required nonparametric statistical methods to detect changes in locomotion function and motor impairments throughout training using both ordinal and ratio data. The Friedman analysis of variance by ranks and subsequent pairwise comparisons using the Wilcoxon signed-rank tests were performed to assess differences in pretraining, midtraining, and posttraining measures, with the family-wise error rate noted at P less than .017 to account for multiple comparisons (pretraining to midtraining, midtraining to posttraining, and pretraining to posttraining). We did statistical analyses of the absolute changes in all clinical measurements. For the 10MWT, 6MWT, and TUG test, the relative changes in performance (percentage change from initial evaluation) were also calculated. Specific relationships in changes between the evaluation periods (ie, between the first 4wk vs second 4wk of training) were determined with the Wilcoxon signed-rank test, with significance also noted at P less than .05. Spearman correlation coefficients were calculated to assess for correlations between the initial performance on locomotor and functional assessments versus changes in performance of these tasks (absolute and relative) and between changes observed in LEMS, Ashworth Scale, and SCATS measurements with functional improvements.

RESULTS

The mean total number of sessions \pm SD for all subjects was 26 ± 4.3 during the 8 weeks (range, 24–37 sessions). The average distance ambulated during single training sessions was 1279 ± 282 m (range, 200–1893m) at a walking speed of $.55 \pm .03$ m/s (range, .42–.67m/s). Mean unloading during treadmill training was $37\% \pm 17\%$ (range, 0%–5%) of body weight (fig 2).

Primary Outcome Measures

Only 2 subjects showed improvements in walking ability, as determined by WISCI II scores. One subject who used 2 crutches before the training series could walk with only 1 cane after training but still required a leg brace (WISCI II score increased from 12 to 15). Another subject used a single straight cane before training and did not need assistive devices after 8

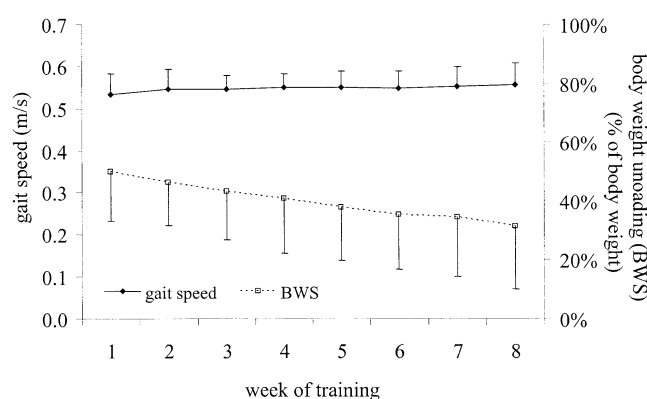


Fig 2. Mean training speed and percentage body weight throughout training. Error bars indicate standard error (SE). Abbreviation: BWS, body weight support.

weeks of locomotor therapy (WISCI II score change from 19 to 20). All subjects who were nonambulatory before training did not regain locomotor function. We found no significant difference for the WISCI II (χ^2 test=3.0, $P=.22$) across all ambulatory subjects or after excluding subjects taking prescribed antispastic medications or subjects with lesion levels below T11 (all subjects in these 2 groups had no change in their WISCI II scores).

We found improvements in speed and endurance in over-ground gait assessments in nearly all subjects after training with the DGO (fig 3). The 10MWT showed a significant increase in mean gait speed ($.11 \pm .10$ m/s) after locomotor training (χ^2 test=20.1, $P<.001$). This change corresponded to a $56\% \pm 60\%$ improvement over initial control (pretraining) values. Three of the 5 subjects who could walk faster over-ground than the maximal speed of the Lokomat (.66m/s) before training improved their gait speed after training. Significant changes for all subjects were found from pretraining to midtraining evaluations (ie, 0 to 4wk; $P<.001$) and from midtraining to posttraining assessments (ie, 4 to 8wk; $P<.001$), with no difference observed in the rate of improvement when we compared the initial versus final 4 weeks of training ($P=.79$).

Gait speed increased significantly after subjects with injury levels below T11 or those prescribed antispastic medications were excluded. Specifically, the mean increase in gait speed in subjects with lesion levels at or above T11 was $.09 \pm .09$ m/s ($P<.001$) versus $.16 \pm .12$ m/s in subjects with lesions below T11. Despite this large relative difference between groups, statistical differences were not calculated because of the small sample size. The average increase in gait speed in subjects not taking antispastic agents was $.09 \pm .09$ m/s ($P<.001$), which was also less than that in the group of ambulatory subjects who were prescribed these agents ($.13 \pm .10$ m/s).

Similar results were observed for the 6MWT, with 15 of 16 subjects improving their walking distance. The mean increase in distance ambulated for all subjects was 32.3 ± 37.5 m (relative increase of $53\% \pm 50\%$; χ^2 test=26.4, $P<.001$). Similar to the 10MWT, significant differences were found during the initial ($P<.01$) and final 4 weeks of training ($P<.001$), with no difference in the rate of improvements during these periods ($P=.46$). Significant differences were also noted after we excluded subjects with lesion levels below T11 (46 ± 39 m, $P<.001$ vs 37 ± 24 m in subjects with <T11 lesions) and subjects taking antispastic medications (47 ± 38 m, $P<.001$ vs 30 ± 22 m in subjects prescribed agents).

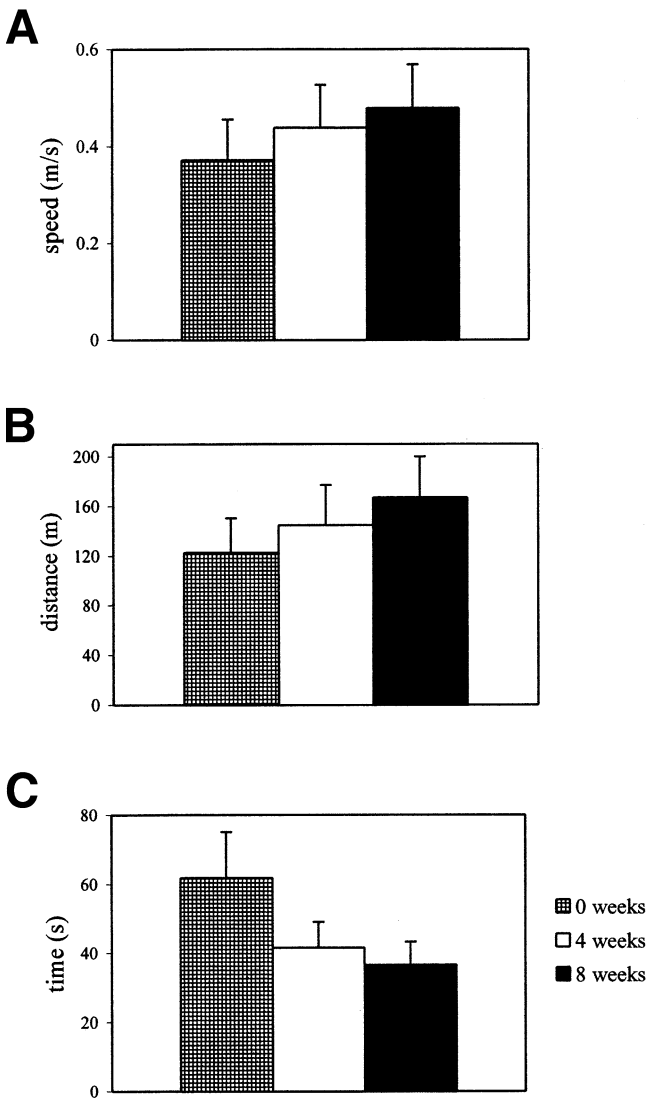


Fig 3. Changes in (A) 10MWT, (B) 6MWT, and (C) TUG test before and after 4 and 8 weeks of robotic-assisted locomotor training. Error bars indicate SE.

For the TUG test, there were improvements in all but 2 of the ambulatory subjects. The mean decrease in time to perform the TUG test was 25 ± 30 seconds ($32\% \pm 19\%$, χ^2 test=22.1, $P < .001$), with the largest changes after the first versus second 4 weeks of training (mean decrease, 20 ± 26 s, $P < .01$ vs 5 ± 6 s, $P < .01$, respectively). The difference in the rate of improvements in the performance of the TUG differed significantly ($P < .001$), however, with slightly less improvement in subjects with lesion levels greater than T11 (21 ± 18 s) and in those not taking antispastic medications (24 ± 32 s). The differences, however, were both statistically significant ($P < .001$).

For the changes in locomotor ability during the 10MWT, 6MWT, and TUG test, there were significant correlations between the initial pretraining performance and the magnitude of the improvements (fig 4). Compared with the relative (ie, percentage) change from the initial value before locomotor training, correlation coefficients showed significant negative relationships for the 10MWT ($\rho = -.67$, $P < .01$) and the 6MWT ($\rho = -.51$, $P < .05$), indicating that the slower ambulators had the

greatest relative improvement. This was not true for the TUG test, because the correlation was not significant ($\rho = .44$, $P = .08$).

Secondary Outcome Measures

In addition to gait and functional assessments, LEMS and spastic motor behavior tests were performed at only 1 of the 4 test centers. The mean improvement in LEMS total scores for 10 subjects tested before, at the midpoint, and after locomotor training was 2.5 (LEMS initial score, 32 vs final score, 35; $n = 10$; χ^2 test=13.4, $P = .016$), with significant differences only between the 4- and 8-week assessments. Changes were not specific to any individual muscle groups. For 9 ambulatory subjects, changes in LEMS did not correlate with the absolute or relative changes in performance on the 10MWT, 6MWT, or TUG test, with the lowest coefficient being the changes in LEMS versus relative changes in the 10MWT ($\rho = -.44$, $P = .20$). Notably, the correlation was negative, whereas a positive correlation between LEMS and gait speed changes was expected. An example of this relation is shown in figure 5 for LEMS scores versus the relative (ie, percentage) increase in gait speed for the 10MWT.

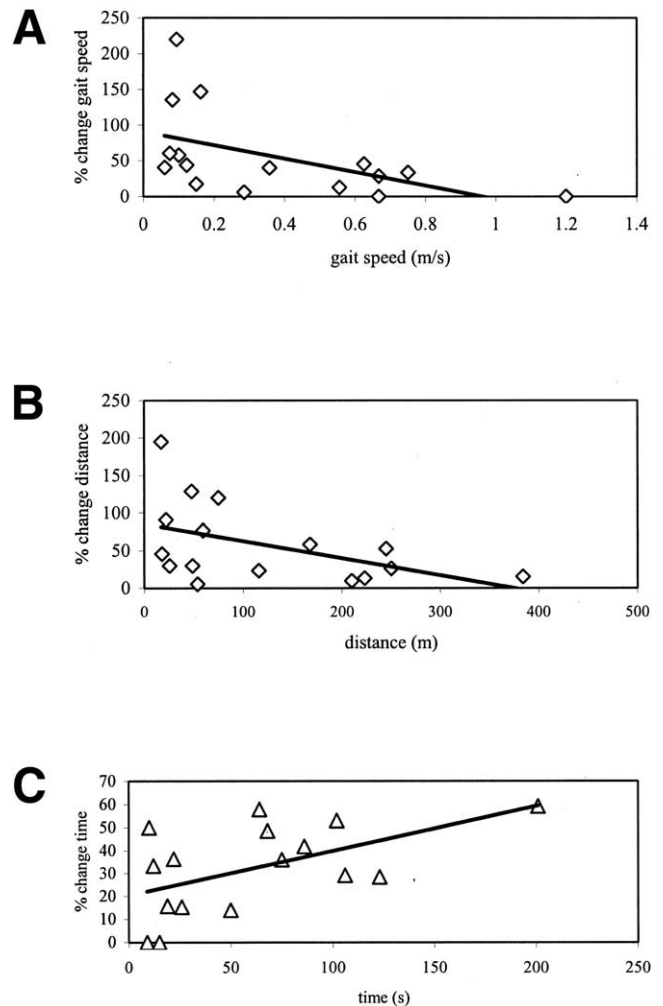


Fig 4. Initial versus relative (ie, percentage) changes after locomotor training in (A) 10MWT, (B) 6MWT, and (C) TUG test.

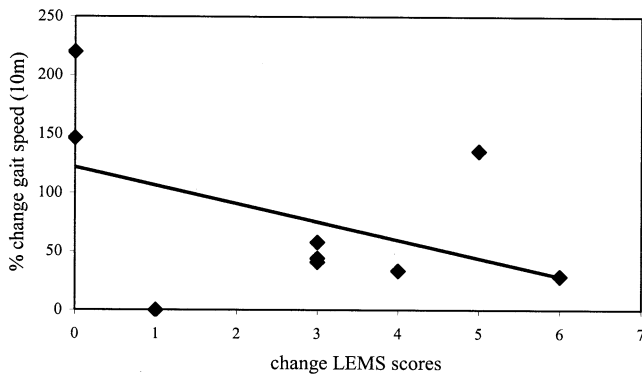


Fig 5. Change in LEMS versus change in gait speed after locomotor training.

For spastic motor behaviors, we used the Ashworth Scale to evaluate the involuntary resistance to passive stretch of the quadriceps muscle groups and assessed clonus and multijoint extensor and flexor spasm activity with the SCATS. Averaged scores for each assessment before and after 4 and 8 weeks of locomotor training are shown in figure 6. Of these measures, only extensor spasm scores using the SCATS decreased substantially after 8 weeks of training ($P < .01$). Changes in all spastic motor assessments did not correlate with changes in relative or absolute measures of the 10MWT, 6MWT, or TUG test (smallest $\rho = .41$, $P = .27$).

DISCUSSION

Our primary purpose in this study was to determine whether intensive locomotor training using a robotic device (DGO) would improve ambulatory and functional capabilities of people with chronic motor incomplete SCI. Our main findings were 3-fold. First, there were no significant changes in WISCI II scores, which indicate the degree of physical assistance, use of assistive devices, and lower-extremity bracing. Significant changes however, were observed in functional limitations, including increased overground gait speed (10MWT), improved gait endurance (6MWT), and decreased time necessary to perform the TUG test. Ambulatory subjects whose locomotor and functional abilities were most impaired experienced the greatest benefit from the training, as shown by higher relative and absolute gains in performance on the standardized assessments. Finally, there were improvements in LEMS and decreases in specific spastic motor behaviors (ie, extensor spasms), but they did not correlate with changes in walking function. The results of this preliminary assessment of the effects of long-duration, locomotor training using the DGO in combination with BWSTT indicate that robotic treadmill training can elicit substantial improvements in overground functional ability.

The role of manual-assisted BWSTT in enhancing motor recovery and improving ambulation after neurologic injury has been studied intensively for the past 15 years (see a review by Barbeau et al⁵³). Increases in lower-extremity motor strength, walking ability, and postural stability have been observed in people with motor incomplete SCI and stroke in the acute through chronic stages of recovery. Such changes have been compared favorably with conventional rehabilitation,^{18,54-56} indicating that task-specific, manual-assisted BWSTT may maximize neurologic recovery and gait restoration. A primary limitation of such therapy however, is the labor-intensive efforts required of the therapists. Manual facilitation of the lower extremities and trunk to generate appropriate kinematics asso-

ciated with stepping behaviors can require substantial effort, especially during training of patients with significant weakness or spastic motor behaviors. As many as 3 people are often needed to help patients with their stepping behaviors, and this can limit the extent to which such therapy can be given in the clinical setting.

Robotic- and manual-assisted BWSTT are similar in their attempt to help patients practice walking by facilitating kinematically correct stepping patterns. The advantage of delivering robotic-assisted training is that specific locomotor interventions can be done with the help of only 1 therapist and can be performed for a longer duration, thereby increasing the amount of practice of stepping behaviors. Our results suggest that the improvements in locomotor function in our ambulatory subject population were statistically and functionally significant, with the mean increase in gait speed and endurance greater than 50% of pretraining values. These improvements were qualitatively similar to those achieved by people with a similar diagnosis and chronicity of injury who performed therapist-assisted BWSTT.⁵⁷ Furthermore, similar to studies that investigated the effects of manual-assisted BWSTT, people in the chronic stages of injury who were not ambulatory before training did not regain functional, overground ambulation capability after training on the Lokomat.⁵⁷ It remains to be determined whether robotic-assisted BWSTT can produce functional improvements similar or greater than those achieved through manual-assisted locomotor training or conventional therapy.

Five caveats about the improvements in locomotor ability after robotic-assisted treadmill training in people with chronic SCI should be addressed. First, despite improvements in at least 1 of the functional gait assessments in all subjects, the extent of recovery was dependent on their initial ambulatory capacity. Specifically, subjects who had the greatest improvements in gait speed, endurance, and the TUG test times were generally the most impaired, as determined by the correlation coefficients between initial and relative improvements in functional performance. These results indicate that the locomotor training with the DGO may have been insufficient to produce greater improvements in the motor recovery of higher-functioning patients or that their recovery had maximized their neurologic recovery. Indeed, 4 subjects ambulated at higher overground gait speeds than the DGO could accommodate and thus showed smaller relative improvements. Future studies should address the most appropriate criteria for selecting subjects for locomotor training using the DGO.

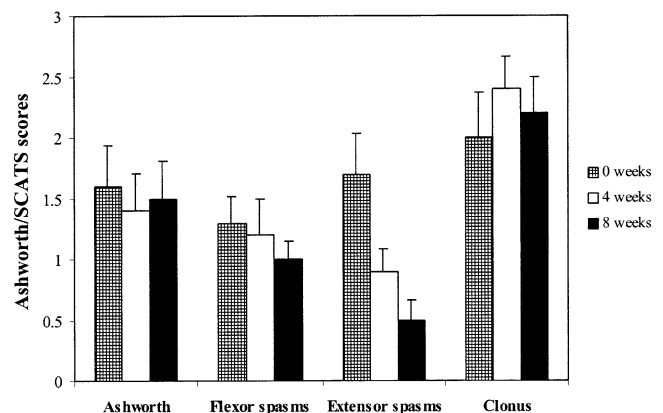


Fig 6. Changes in knee extensor Ashworth Scale scores and SCATS scores before and after 4 and 8 weeks of robotic-assisted locomotor training. Error bars indicate SE.

Second, enrollment of subjects with neurologic injury levels below T11 or of subjects taking antispastic medications presented 2 confounding factors that may have influenced the results of robotic-assisted training. Damage to lower-extremity peripheral nerves (as may occur with lower-level injuries) may reduce the conduction of afferent signals to the spinal cord that are thought to be essential in enhancing spinal plasticity associated with locomotor improvements. Further, various antispastic medications affect locomotor activity in people with SCI⁵⁸ and may alter the rate of locomotor recovery with training. Our study results indicate that the mean improvements in gait speed and endurance or the TUG test were not altered considerably after subjects with these potentially confounding variables were excluded. Indeed, there were substantial locomotor improvements in all ambulatory subjects with lower-level injuries or who were prescribed antispastic agents, although the small sample size prevents extrapolation to a larger population. The rate and extent of improvements in locomotor function in people with lower neurologic level injuries or who took various prescribed pharmacologic agents that alter motor behaviors requires future investigation.

Third, our assessment of walking ability shows that the prediction of improvement in walking capacity of people with SCI is limited if it is based only on the assessment of static motor behaviors, such as voluntary muscle force or spastic motor behaviors, which represent standardized measurement procedures in patients with an SCI.⁴⁴ For example, despite previous studies that have suggested a relation between LEMS and overground walking ability,^{59,60} there is evidence that suggests that, after a specific treadmill training intervention, changes in LEMS do not correlate with changes in overground walking speed,⁶¹ as shown in this study. Although the motor score is likely to reflect the spontaneous recovery of corticospinal function,⁶² the improvement in walking ability also reflects the plasticity of spinal neuronal centers below the level of lesion.^{15,16,63} There is evidence that suggests there is greater recruitment of lower-extremity motor pools during treadmill stepping or voluntary multijoint movements than there is with voluntary activity generated during single joint movements,^{63,64} as evaluated during LEMS assessments. A comprehensive assessment of patients with SCI should include tests that address the functional performance (ie, walking tests), as used in this study.

In addition, spastic motor activity was not significantly altered except for the reduction in multijoint extensor spasms, characterized by hip cocontraction, knee extension, and ankle plantarflexion to imposed hip and knee extension in the supine position. The changes in functional performance reflect a substantial alteration in voluntary motor activity in the absence of changes in most clinical spasticity measurements. This observation in 10 chronic SCI subjects is inconsistent with data presented in a case report⁶⁵ that illustrated reduction in spastic motor behaviors in a person 5 years after injury after patterned neural stimulation, including BWSTT.

Further, in our study, the WISCI II test did not detect changes in ambulatory function, whereas improvements in other standardized gait or functional assessments showed substantial improvements. The WISCI II test may be less sensitive to changes in specific interventions, or the extent of locomotor training may have been insufficient to produce substantial improvements in subjects' use of bracing and assistance. The 10MWT, the 6MWT, and the TUG test were more sensitive, however, reflecting improvements in nearly all subjects. Although these later tests were developed primarily to assess the mobility of geriatric patients, they nevertheless can reflect the walking and functional ability of ambulatory people with SCI.

A further study is required to evaluate the validity and reliability of these clinical assessments in patients with incomplete SCI.

Finally, our study results indicated improvements in locomotor ability for a particular subpopulation of subjects tested. Although many subjects show considerable improvements in overground walking speed and endurance, the significant correlation between relative changes in ambulation and initial overground walking speed and endurance indicate that the largest gains were in the most impaired subjects. Considering the limits of the DGO we used, it is likely that BWSTT without robotic assistance for people walking at higher initial overground speeds, particularly those who walked at speeds faster than the maximal velocity of the DGO, could result in greater improvements in speed and endurance. With continued progress in the field of rehabilitation robotics, it will be necessary to develop specific treatment algorithms to help clinicians decide which specific physical interventions are most appropriate for maximizing recovery and function in patients with neurologic injury.

CONCLUSIONS

The use of task-specific treadmill training with the DGO to improve functional overground mobility is promising. Robotic devices that allow practice of BWSTT in the rehabilitation setting may reduce the number of personnel needed to provide such therapy and relieve therapists from the physical demands of the task. Robotic-assisted BWSTT can be further enhanced by increasing the frequency and duration of training. Continued research however, is necessary to advance the development of both specific physical interventions and treatment algorithms to help clinicians decide which physical interventions are most appropriate for patients with specific functional limitations.

References

1. Burns SP, Golding DG, Rolle WA Jr, Graziani V, Ditunno JF Jr. Recovery of ambulation in motor-incomplete tetraplegia. *Arch Phys Med Rehabil* 1997;78:1169-72.
2. Crozier KS, Graziani V, Ditunno JF, Herbison GJ. Spinal cord injury: prognosis for ambulation based on sensory examination in patients who are initially motor complete. *Arch Phys Med Rehabil* 1991;72:119-21.
3. Penrod LE, Hegde SK, Ditunno JF. Age effect on prognosis for functional recovery in acute, traumatic central cord syndrome. *Arch Phys Med Rehabil* 1990;71:963-8.
4. Bracken MB, Holford TR. Effects of timing of methylprednisolone or naloxone administration on recovery of segmental and long-tract neurological function in NASCIS 2. *J Neurosurg* 1993;79:500-7.
5. Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, et al. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury. Results of the Third National Acute Spinal Cord Injury Randomized Controlled Trial. National Acute Spinal Cord Injury Study. *JAMA* 1997;277:1597-604.
6. Geisler FH, Dorsey FC, Coleman WP. Recovery of motor function after spinal-cord injury—a randomized, placebo-controlled trial with GM-1 ganglioside [published erratum in: *N Engl J Med* 1991;325:1659-60]. *N Engl J Med* 1991;324:1829-38.
7. Ditunno JF Jr, Stover SL, Freed MM, Ahn JH. Motor recovery of the upper extremities in traumatic quadriplegia: a multicenter study. *Arch Phys Med Rehabil* 1992;73:431-6.
8. Piepmeier JM, Jenkins NR. Late neurological changes following traumatic spinal cord injury. *J Neurosurg* 1988;69:399-402.
9. Waters RL, Adkins RH, Yakura JS. Definition of complete spinal cord injury. *Paraplegia* 1991;29:573-81.

10. Waters RL, Adkins RH, Yakura J, Sie I. Motor and sensory recovery following complete tetraplegia. *Arch Phys Med Rehabil* 1993;74:242-7.
11. Gittler MS, McKinley WO, Stiens SA, Groah SL, Kirshblum SC. Spinal cord injury medicine. 3. Rehabilitation outcomes. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83(3 Suppl 1):S65-71.
12. Dietz V, Colombo G, Jensen L, Baumgartner L. Locomotor capacity of spinal cord in paraplegic patients. *Ann Neurol* 1995;37:574-82.
13. Visintin M, Barbeau H. The effects of body weight support on the locomotor pattern of spastic paretic patients. *Can J Neurol Sci* 1989;16:315-25.
14. Finch L, Barbeau H, Arsenault B. Influence of body weight support on normal human gait: development of a gait retraining strategy. *Phys Ther* 1991;71:842-55; discussion 855-6.
15. Dietz V, Wirz M, Colombo G, Curt A. Locomotor capacity and recovery of spinal cord function in paraplegic patients: a clinical and electrophysiological evaluation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;109:140-53.
16. Dobkin BH, Harkema S, Requejo P, Edgerton VR. Modulation of locomotor-like EMG activity in subjects with complete and incomplete spinal cord injury. *J Neurol Rehabil* 1995;9:183-90.
17. Harkema SJ, Hurlley SL, Patel UK, Requejo PS, Dobkin BH, Edgerton VR. Human lumbosacral spinal cord interprets loading during stepping. *J Neurophysiol* 1997;77:797-811.
18. Wernig A, Muller S, Nanassy A, Cagol E. Laufband therapy based on 'rules of spinal locomotion' is effective in spinal cord injured persons [published erratum in: *Eur J Neurosci* 1995;7:1429]. *Eur J Neurosci* 1995;7:823-9.
19. Dietz V, Nakazawa K, Wirz M, Erni T. Level of spinal cord lesion determines locomotor activity in spinal man. *Exp Brain Res* 1999;128:405-9.
20. Barbeau H, Fung J. The role of rehabilitation in the recovery of walking in the neurological population. *Curr Opin Neurol* 2001;14:735-40.
21. Behrman AL, Harkema SJ. Locomotor training after human spinal cord injury: a series of case studies. *Phys Ther* 2000;80:688-700.
22. Dietz V, Harkema SJ. Locomotor activity in spinal cord-injured persons. *J Appl Physiol* 2004;96:1954-60.
23. Dobkin BH, Apple D, Barbeau H, et al. Methods for a randomized trial of weight-supported treadmill training versus conventional training for walking during inpatient rehabilitation after incomplete traumatic spinal cord injury. *Neurorehabil Neural Repair* 2003;17:153-67.
24. Protas EJ, Holmes SA, Qureshy H, Johnson A, Lee D, Sherwood AM. Supported treadmill ambulation training after spinal cord injury: a pilot study. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:825-31.
25. Gardner MB, Holden MK, Leikaukas JM, Richard RL. Partial body weight support with treadmill locomotion to improve gait after incomplete spinal cord injury: a single-subject experimental design. *Phys Ther* 1998;78:361-74.
26. Rossignol S. Neural control of stereotypic limb movements. In: Rowell LB, Sheperd JT, editors. *Handbook of physiology exercise: regulation and integration of multiple systems*. Bethesda: American Physiological Society; 1996. p 173-216.
27. Barbeau H, Wainberg M, Finch L. Description and application of a system for locomotor rehabilitation. *Med Biol Eng Comput* 1987;25:341-4.
28. Norman KE, Pepin A, Ladouceur M, Barbeau H. A treadmill apparatus and harness support for evaluation and rehabilitation of gait. *Arch Phys Med Rehabil* 1995;76:772-8.
29. Visintin M, Barbeau H, Korner-Bitensky N, Mayo NE. A new approach to retrain gait in stroke patients through body weight support and treadmill stimulation. *Stroke* 1998;29:1122-8.
30. Sullivan KJ, Knowlton BJ, Dobkin BH. Step training with body weight support: effect of treadmill speed and practice paradigms on poststroke locomotor recovery. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:683-91.
31. Perry J. *Gait analysis: normal and pathological function*. Thorofare: Slack; 1992.
32. Colombo G, Joerg M, Schreier R, Dietz V. Treadmill training of paraplegic patients using a robotic orthosis. *J Rehabil Res Dev* 2000;37:693-700.
33. Colombo G, Wirz M, Dietz V. Driven gait orthosis for improvement of locomotor training in paraplegic patients. *Spinal Cord* 2001;39:252-5.
34. Dietz V, Muller R, Colombo G. Locomotor activity in spinal man: significance of afferent input from joint and load receptors. *Brain* 2002;125(Pt 12):2626-34.
35. Ditunno JF Jr, Ditunno PL, Graziani V, et al. Walking index for spinal cord injury (WISCI): an international multicenter validity and reliability study. *Spinal Cord* 2000;38:234-43.
36. Ditunno JF, Ditunno PL. Walking index for spinal cord injury (WISCI II): scale revision. *Spinal Cord* 2001;39:654-6.
37. Wade DT. Measurement in neurological rehabilitation. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1992;5:682-6.
38. Wolf SL, Catlin PA, Gage K, Gurucharri K, Robertson R, Stephen K. Establishing the reliability of validity of measurements of walking time using the Emory Functional Ambulation Profile. *Phys Ther* 1999;79:1122-33.
39. Harada ND, Chiu V, Stewart AL. Mobility-related function in older adults: assessment with a 6-minute walk test. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:837-41.
40. Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 1991;39:142-8.
41. Schenkman M, Cutson TM, Kuchibhatla M, Chandler J, Pieper C. Reliability of impairment and physical performance measures for persons with Parkinson's disease. *Phys Ther* 1997;77:19-27.
42. Smith MT, Baer GD. Achievement of simple mobility milestones after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:442-7.
43. Rossier P, Wade DT. Validity and reliability comparison of 4 mobility measures in patients presenting with neurologic impairment. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:9-13.
44. Maynard FM Jr, Bracken MB, Creasey G, et al. International standards for neurological and functional classification of spinal cord injury. American Spinal Injury Association. *Spinal Cord* 1997;35:266-74.
45. Lance JW. Pathophysiology of spasticity and clinical experience with baclofen. In: Feldman RG, Young RR, Koella WP, editors. *Spasticity: disordered motor control*. Chicago: Year Book; 1980. p 185-203.
46. Hidler JM, Rymer WZ. Limit cycle behavior in spasticity: analysis and evaluation. *IEEE Trans Biomed Eng* 2000;47:1565-75.
47. Beres-Jones JA, Johnson TD, Harkema SJ. Clonus after human spinal cord injury cannot be attributed solely to recurrent muscle-tendon stretch. *Exp Brain Res* 2003;149:222-36.
48. Little JW, Micklesen P, Umlauf R, Britell C. Lower extremity manifestations of spasticity in chronic spinal cord injury. *Am J Phys Med Rehabil* 1989;68:32-6.
49. Schmit BD, Benz EN. Extensor reflexes in human spinal cord injury: activation by hip proprioceptors. *Exp Brain Res* 2002;145:520-7.
50. Schmit BD, Benz EN, Rymer WZ. Afferent mechanisms for the reflex response to imposed ankle movement in chronic spinal cord injury. *Exp Brain Res* 2002;145:40-9.
51. Ashworth B. Preliminary trial of carisoprodol in multiple sclerosis. *Practitioner* 1964;192:540-2.

52. Benz EN, Hornby TG, Bode RK, Scheidt RA, Schmit BD. A physiologically based clinical measure for spastic reflexes in spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:52-9.
53. Barbeau H, Fung J, Leroux A, Ladouceur M. A review of the adaptability and recovery of locomotion after spinal cord injury. *Prog Brain Res* 2002;137:9-25.
54. Hesse S, Bertelt C, Jahnke MT, et al. Treadmill training with partial body weight support compared with physiotherapy in nonambulatory hemiparetic patients. *Stroke* 1995;26:976-81.
55. Pohl M, Mehrholz J, Ritschel C, Ruckriem S. Speed-dependent treadmill training in ambulatory hemiparetic stroke patients: a randomized controlled trial. *Stroke* 2002;33:553-8.
56. Wernig A, Muller S. Laufband locomotion with body weight support improved walking in persons with severe spinal cord injuries. *Paraplegia* 1992;30:229-38.
57. Wernig A, Nanassy A, Muller S. Maintenance of locomotor abilities following Laufband (treadmill) therapy in para- and tetraplegic persons: follow-up studies. *Spinal Cord* 1998;36:744-9.
58. Norman KE, Pepin A, Barbeau H. Effects of drugs on walking after spinal cord injury. *Spinal Cord* 1998;36:699-715.
59. Waters RL, Adkins R, Yakura J, Vigil D. Prediction of ambulatory performance based on motor scores derived from standards of the American Spinal Injury Association. *Arch Phys Med Rehabil* 1994;75:756-60.
60. Kim CM, Eng JJ, Whittaker MW. Level walking and ambulatory capacity in persons with incomplete spinal cord injury: relationship with muscle strength. *Spinal Cord* 2004;42:156-62.
61. Field-Fote EC. Combined use of body weight support, functional electric stimulation, and treadmill training to improve walking ability in individuals with chronic incomplete spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:818-24.
62. Curt A, Keck ME, Dietz V. Functional outcome following spinal cord injury: significance of motor-evoked potentials and ASIA scores. *Arch Phys Med Rehabil* 1998;79:81-6.
63. Beres JA, Joaquin RD, Lukas RU, et al. Neural plasticity of the human spinal cord occurs with locomotor training. *Soc Neurosci Abstr* 2001;27:935.14.
64. Maegele M, Muller S, Wernig A, Edgerton VR, Harkema SJ. Recruitment of spinal motor pools during voluntary movements versus stepping after human spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2002;10:1217-29.
65. McDonald JW, Becker D, Sadowsky CL, Jane JA Sr, Conturo Te, Schultz LM. Late recovery following spinal cord injury. Case report and review of the literature [published erratum in: *J Neurosurg Spine* 200;97:405-6]. *J Neurosurg Spine* 2002;97:252-65.

Supplier

- a. Hocoma AG, Industriestr 4b, CH-8604 Volketswil, Switzerland.

Comparison of training methods to improve walking in persons with chronic spinal cord injury: a randomized clinical trial

Natalia Alexeeva¹, Carol Sames², Patrick L. Jacobs³, Lori Hobday⁴, Marcello M. DiStasio⁵, Sarah A. Mitchell⁶, Blair Calancie¹

¹Dept. of Neurosurgery, SUNY's Upstate Medical University, Syracuse NY, ²College of Health Professions, SUNY's Upstate Medical University, Syracuse NY, ³Dept. of Exercise Science and Health Promotion, Florida Atlantic University, Davie FL, ⁴Mauro-Bertolo Physical Therapy, Cicero NY, ⁵Dept. of Physiology and Pharmacology, SUNY Downstate Medical Center, Brooklyn NY, ⁶Dept. of Urology, New York University, New York NY

Objective: To compare two forms of device-specific training – body-weight-supported (BWS) ambulation on a fixed track (TRK) and BWS ambulation on a treadmill (TM) – to comprehensive physical therapy (PT) for improving walking speed in persons with chronic, motor-incomplete spinal cord injury (SCI).

Methods: Thirty-five adult subjects with a history of chronic SCI (> 1 year; AIS 'C' or 'D') participated in a 13-week (1 hour/day; 3 days per week) training program. Subjects were randomized into one of the three training groups. Subjects in the two BWS groups trained without the benefit of additional input from a physical therapist or gait expert. For each training session, performance values and heart rate were monitored. Pre- and post-training maximal 10-m walking speed, balance, muscle strength, fitness, and quality of life were assessed in each subject.

Results: All three training groups showed significant improvement in maximal walking speed, muscle strength, and psychological well-being. A significant improvement in balance was seen for PT and TRK groups but not for subjects in the TM group. In all groups, post-training measures of fitness, functional independence, and perceived health and vitality were unchanged.

Conclusions: Our results demonstrate that persons with chronic, motor-incomplete SCI can improve walking ability and psychological well-being following a concentrated period of ambulation therapy, regardless of training method. Improvement in walking speed was associated with improved balance and muscle strength. In spite of the fact that we withheld any formal input of a physical therapist or gait expert from subjects in the device-specific training groups, these subjects did just as well as subjects receiving comprehensive PT for improving walking speed and strength. It is likely that further modest benefits would accrue to those subjects receiving a combination of device-specific training with input from a physical therapist or gait expert to guide that training.

Keywords: Spinal cord injuries, Ambulation training, Body weight support, Rehabilitation, Walking speed

Introduction

The majority of persons sustaining traumatic spinal cord injury (SCI) ultimately recover some volitional lower-limb motor function (i.e. they are 'motor-incomplete').^{1,2} A subset of these persons may benefit from rehabilitation designed to improve their walking ability,^{3,4} considered herein to be reflected by an increase in maximum walking speed. However, the optimal ambulation therapy approach remains an open question. Wernig

and colleagues described substantial functional improvement in patients with SCI receiving treadmill (TM)-based ambulation training while a portion of their body weight was supported in a harness,^{5,6} stating, 'The present results show that the novel (TM) therapy can improve locomotive capabilities of the spinal cord injured persons far beyond the outcome of conventional rehabilitation'.⁶ The latter approach is known to enhance functional performance of SCI individuals by means of exercising and compensation.^{7,8}

More recent studies utilizing body-weight support (BWS) and TM training have reported an improvement

Correspondence to: Blair Calancie, Department of Neurosurgery, SUNY's Upstate Medical University, 750 E. Adams St., IHP #1213, Syracuse, NY 13210, USA. Email: calancib@upstate.edu

in overground walking ability at both sub-acute (i.e. weeks to months post-injury)⁴ and chronic (i.e. more than 1 year post-injury)^{3,9–12} stages following SCI. Body-weight-supported training on a TM has become more common in SCI rehabilitation, whereby the near-constant speed of the TM belt helps to emphasize the rhythmicity of voluntary movements.^{13–15} Unfortunately, most TMs preclude the use of assistive ambulatory devices (e.g. walker, cane, Lofstrand crutches), and they also minimize the ground reaction forces that would normally come into play during overground walking. Systematic comparison of BWS training on a TM versus overground has not been reported after SCI or other neurological disorders. Moreover, published studies utilizing BWS for gait-training in persons with *chronic* SCI are few in number. Although early initiation of physical activity after SCI could be crucial,¹⁶ chronically injured individuals may still benefit from a concentrated period of ambulation training.^{3,10,12,13,17,18} Based on animal studies, training-mediated functional recovery after SCI appears to be task specific.¹⁶ Consequently, for human therapy one might expect *any* intervention which influences and/or incorporates the act of walking to be effective in promoting locomotor recovery. In the recent Spinal Cord Injury Locomotor Trial (SCILT), comparison of conventional physical therapy (PT) and BWS TM ambulation training did not reveal significant differences in improving walking ability after acute SCI.^{4,19,20} However, the conclusion by Wernig and colleagues that use of a training device (i.e. TM + BWS) is far superior to conventional PT for improving walking in persons with chronic SCI remains uncorroborated by an independent laboratory.

In the present study, we compared three training methods for improving walking speed in individuals with chronic, motor-incomplete SCI. For two of these training methods, we limited the amount of expert advice made available to subjects, focusing on the role played by the training *device* for mediating any improvements seen. One method utilized comprehensive PT; this can be considered as a study comparison group, in that it is consistent with conventional rehabilitation methods. The other two methods each used BWS, either over a moving TM, or over fixed ground using an overhead monorail track and trolley apparatus (TRK). We included the BWS + TM method as an example of a ‘new’ rehabilitation approach for improving walking after SCI, and in an attempt to replicate the findings of Wernig and colleagues^{5,6} in a more stringent study design. Finally, we included the third training approach (BWS + overground walking) as a still more novel, but

also more realistic, method of rehabilitation after SCI that – at the time this study was conceived – had not been previously described within a randomized clinical trial.

Methods

The study was carried out at The Miami Project to Cure Paralysis (‘TMP’) of the University of Miami School of Medicine, and at the Department of Neurosurgery of Upstate Medical University (‘Upstate’). All subjects gave written informed consent to participate. The identical study protocol was approved by each institution’s institutional review board.

Inclusion/exclusion criteria

The study included subjects who: (1) were 16–70 years old; (2) had sustained injury to the spinal cord at or rostral to the T10 (vertebral) level; (3) were injured at least one year prior to enrollment; (4) had voluntary movement in at least one leg; (5) were able to rise to standing from a seated position with no more than moderate assistance, and independently advance at least one leg; (6) agreed to maintain their current routine of medications and activity levels while training; and (7) received medical clearance from the study physician (assessment of general health and bilateral hip/knee radiographs to rule out significant pathology, e.g. significant osteoarthritis; heterotopic ossification; joint subluxation).

Exclusion criteria were: (1) degenerative myelopathy, neoplasm, or congenital spinal cord anomalies; (2) prior gait training with BWS; (3) the need for bilateral knee-ankle-foot orthoses for standing; and (4) the ability to jog or run.

Recruitment and randomization

Subjects were recruited regionally, nationally, and internationally. If the subject resided regionally, he or she visited the lab to demonstrate functional mobility. If the subject was unable to visit, we asked them to have their mobility videotaped and sent in for review. In both cases, if appropriate subjects met the inclusion mobility criteria, candidates were eligible for training assignment. In groups of three, subjects were randomly assigned to the PT, TRK, or TM training group. Assignment was done by a staff member not associated with the study, who drew printed labels from a box.

Procedure

Subjects in the PT group received a structured program delivered by a licensed physical therapist. Therapy was

individualized for each subject and typically involved gait, balance, and functional activity modalities as well as strengthening, stretching, and aerobic (e.g. arm-crank) exercises. The physical therapist used verbal and tactile cues to improve different aspects of the subject's mobility. The therapist maintained a detailed log of activity and duration for each training session, along with the average heart rate (see below).

The BWS training groups used 30% BWS provided by a parachute-type harness (Maine AntiGravity Systems, Portland, ME, USA; Biodex Medical Systems, Shirley, NY, USA), adjusted to be tight across the lower pelvis, but loose about the thighs (thereby allowing for unrestricted hip flexion and extension). It was common for the harness to slip during a training session, requiring adjustment. The amount of body weight being supported was determined using either load-cells attached to the lifting bar (all TM and some TRK subjects) or force plates along the walking path (remaining TRK subjects). Load-cells provided a continual measure of BWS. Force plate measures were updated once per lap of the monorail track. For track training, the harness was supported directly under a six-wheel trolley mounted on a 4" I-beam monorail supported by a free-standing series of 4" schedule-80 stainless-steel pipes and fittings. The track length was ~26 m, consisting of two 10-m straight sections connected on either end with 3-m lengths curved to 180° (curve radius ~0.8 m). For TM training, suspension was accomplished by a ceiling-mounted pulley system powered by an electric winch. The support rails on either side of the TM were removed to prevent subject unloading through the arms, but grab-handles at the front of the TM (directly under the TM control panel) were left in place; subjects were free to use these for stabilization as desired. If subjects desired to use the TM grab-handles but lacked adequate grip-force to hold them, their hands were fastened to the grab-handles with elastic wraps (i.e. 'Ace' bandages).

Subjects in the BWS groups were helped by an assistant who did not have any formal training in rehabilitation. This person provided encouragement to the subjects during training sessions, but was told *not* to offer any training-specific advice. Our intent through this restriction was to test the training modality (track or TM) by itself in either of these groups against the more broad-ranging approach that the physical therapist could adopt.

For all groups, training was delivered 3 days/week for 13 weeks (39 sessions). A period of 13 weeks was chosen based on the time to plateau of overground walking speed and distance for a study using functional electrical

stimulation for ambulation in a population with thoracic-level SCI.²¹ Each session was restricted to a maximum of 60 minutes of therapy, in order to mimic a typical outpatient rehabilitation schedule. All subjects walked at a self-selected pace. Within each session, they were free to change their training pace, and to take as many rests as they desired. The duration of training was recorded for each session, as was the distance walked (for subjects in the two BWS groups). When subjects in the TRK or TM groups needed manual assistance to advance the leg during walking, this was provided and documented by the training assistant. In all cases, assistance was provided at the subject's foot/ankle; assistance at the knee or pelvis was never provided. Subjects in the PT and TRK groups were permitted to change the type of assistive ambulatory devices they used during training sessions. For subjects in the PT group, change in the use of assistive ambulatory devices was typically recommended by a therapist, whereas for the TRK-based subjects, an assistive ambulatory device was added or changed only at that person's request. When training, all subjects wore a heart-rate monitor (Polar Electro Oy, Finland) to record the heart rate (beats/minute). For each session, the total number of heart beats, as an indirect measure of total work performed,²² was calculated as the product of average heart-rate X training time. Additional information obtained at each training session included the subject's weight, levels of activity outside of the lab setting, changes in health status (e.g. pain; spasticity; illness) and current medications. Subjects in all three groups wore socks and runners. When an ankle-foot orthosis was used, it was the molded type and was worn inside the shoe.

Outcome measures

The maximum walking speed averaged over a 10-m distance served as the primary outcome measure for this study. Secondary outcome measures included: (1) balance; (2) fitness (peak oxygen uptake during arm-crank); (3) muscle strength; (4) functional independence; and (5) quality of life. All measures – including maximum walking speed – were conducted by persons blinded to each subject's training assignment. Tests were carried out over a 2-day period, immediately before training started, and following its conclusion.

For the walking test, subjects were asked to perform three 2-minute walks at self-selected paces: (1) much slower than normal; (2) normal; and (3) as quickly as possible. Each trial was separated by a 3–5-minute resting period during which the subject was seated, and the heart rate was monitored for recovery. The

maximal walking speed in meters/second (m/second) was calculated based upon the time needed to traverse the first 10-m distance covered during the final 2-minute walk. All subjects performed the same duration of walking at submaximal levels (effectively serving as a warm-up) prior to walking at their maximal speed to generate this study's primary outcome measure (maximum walking speed). During this test, subjects wore a BWS harness and walked underneath the mono-rail track, but they did not receive any BWS (i.e. the harness was used solely as a safety device). Subjects were free to use whatever assistive device(s) they desired for their initial walking test (e.g. AFO; walker), with the caveat that they must use the same device(s) during the final evaluation.

On a different day, subjects performed an upper body maximal graded exercise test (GXT) in order to measure peak work capacity and oxygen uptake. The arm ergometry protocol was performed in the upright position with a starting resistance of 200 kg/m/minute (33 W) increasing 50 kg/m/minute (8 W) every 3 minutes in a thermoneutral laboratory. In Miami, testing was performed on a Monarch 881E (Varberg, Sweden) upper body ergometer (UBE) and metabolic data were collected and analyzed with a Beckman MMC Horizon system (Anaheim, CA, USA). In Syracuse, testing was done with a Scifit Pro 1000 UBE (Tulsa, OK, USA) and metabolic data were collected and analyzed using a Cosmed Quark b² system (Rome, Italy).

Testing at both sites involved calibration of both UBEs to manufacturer specifications to ensure valid and reliable workloads during testing. Seat position and ergometer adjustments were made individually so that the fulcrum was horizontal with the subject's shoulder, and elbow and shoulder were not fully extended when the crank arm was in the away position. In subjects who could not maintain an upright posture on the UBE, stabilizing straps were placed around the trunk to secure the subject against the ergometer's seat-back. In subjects who could not grasp the crank handles, Ace bandages were used to secure the hands to the ergometer's crank handles.

Both the MMC Horizon and Cosmed Quark b² metabolic cart systems were calibrated per manufacturer's guidelines prior to each test session using gases with the same known concentrations (16% O₂ and 5% CO₂). The turbine calculation for both systems was made with a 3-l syringe to ensure accurate volume measurements of the turbine flowmeter. Peak VO₂ values (defined as the highest VO₂ (averaged over the last 10 s) attained during the test) obtained at both sites fell within a common range for both the pre- and

post-testing, indicating consistency of instrumentation and methodology across both study sites.

Standard 12-lead electrocardiogram and cardiopulmonary responses were obtained during the 2-minute rest, 2-minute warm-up, exercise test, and 5-minute recovery. Heart rate was continually recorded during testing and recovery. The Borg 6–20 perceived exertion scale was recorded during the last minute of each stage and at peak exercise. In addition, blood pressure was recorded at rest (supine, sitting, and standing), peak exercise, and recovery.

After the ergometer adjustments were made, the subject was fitted with the facemask over the mouth and nose and told to sit quietly for 2 minutes to adjust to the breathing pattern of the facemask. After rest, the subject was instructed to crank the UBE at 60 rpm at 0 kg/m/minute (0 W) for 2 minutes to acclimate to the cranking rpm. After the 2-minute warm-up, the resistance was increased to 200 kg/m/minute (33 W). Resistance was increased 50 kg/m/minute (8 W) every 3 minutes until volitional fatigue or failure to maintain a cadence of 60 rpm for 5 continuous seconds.

Smaller power output increases of 50 kg/m/minute (8 W) per 3-minute stage were utilized so that the targeted test duration was from 8 to 12 minutes, which is more reflective of functional ability. In addition, the smaller power outputs were selected because of the known inability to stimulate the autonomic and cardiovascular systems to support aerobic metabolism that is present in persons with SCI at or rostral to the T6 neurologic segment.²³ American College of Sports Medicine (ACSM) guidelines suggest smaller increments in power output from 5 to 20 W per stage depending on the functional level of SCI, muscular strength, and conditioning level of the subject.²⁴

The Tinetti scale²⁵ was used to assess balance. This test measures movements of the trunk in the forwards, backwards, and sideways directions with eyes open versus closed, and with arms relaxed versus being held in the air, in both standing and sitting positions. A value ranging from 0 to 2 was assigned to each movement, and the total score (maximum = 16) was calculated.

The ASIA International Standard (AIS) manual muscle test (MMT) was used to assess muscle contraction strength.²⁶ The upper and lower extremity motor scores (UEMS and LEMS, range 0–50 each) and the total MMT score (sum of UEMS and LEMS; range 0–100) were determined.

The motor domain component of the FIM measure was used to quantify self-reported activities of daily living, including self-care, sphincter control and mobility. Of the 13 original motor items, 11 were included

for analysis. Subjects were asked about how much assistance they needed for eating, grooming, bathing, dressing, toileting, transfers, and management of bowel and bladder.

The quality-of-life survey incorporated a subset of items from two existing questionnaires (Satisfaction with Abilities and Well-Being Scale (SAWS) and the SF-36 Short-Form Health Survey). Thirteen components from the SAWS scale²⁷ were used to assess subjective well-being (Table 3-1). Subjects were also asked to respond to each of four questions taken from the SF-36 test,²⁸ addressing general health at the present time and one year ago (Table 3-2), a mental component of health perception (Table 3-4), and vitality (energy and fatigue) over the past 4 weeks (Tables 3-3 and 3-5). In addition to conducting this survey immediately before and after training, this survey was also mailed to subjects for completion 1 month after finishing the training protocol.

Balance, strength, functional independence, and quality of life were assessed by the same physical therapist, who was blinded to training assignment. In order to minimize investigator bias, this person was on-site only for testing sessions; she did not take part in subject training, nor was she aware of the training assignment for each subject. The same was true for testing of arm-ergometry and walking performance: investigators performing measurements did not know the training groups of individual subjects.

Analysis

This study generally utilizes a mixed-factorial experimental design, with one independent measures factor representing participant's group and one repeated-measures factor representing the multiple observations over time. We assessed each outcome separately; however, in all cases we submitted participant's repeated outcomes observations to a two-factor mixed-model analysis of variance (ANOVA), setting two-tailed alpha to 0.05, with Bonferroni adjustments for multiple comparisons. Prior to analysis, we examined the distributions of our data in order to assess whether data transformations would be necessary in order to meet the assumption of the ANOVA statistic that the data be normally distributed. Measures of speed were significantly positively skewed and required a square root transformation for normalization.²⁹ Spearman's correlation was used to investigate paired relationships (e.g. maximum speed versus balance). Statistical analysis was done with SPSS.

Results

Subjects

A total of 40 individuals with SCI consented to participate in the study and were randomized, as illustrated in Fig. 1. Thirty-five subjects (5 female, 30 male) completed the training program and follow-up assessments. Four of the five subjects who did not complete the study had been randomized to the TM group; the remaining

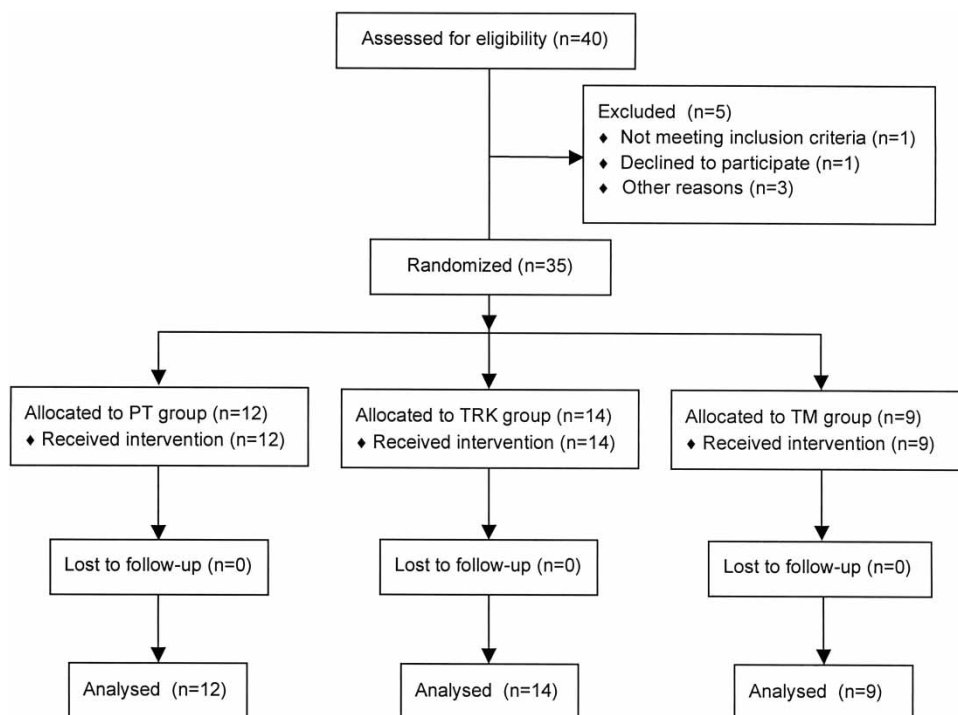


Figure 1 CONSORT diagram summarizing numbers of subjects recruited and randomized to each of the three study arms.

subject was randomized to the PT group. Demographic characteristics of the study participants are listed in Table 1. There was no significant difference across training groups in subject age or gender, and each group was dominated by persons in the AIS 'D' category. Consistency across groups was lacking in the distribution by injury level, however, in that a high percentage of persons in the TM group had sustained cervical injury (89%), whereas the incidence of cervical injury was considerably lower within the TRK (57%) and PT (58%) training groups. Table 2 details the pre-training functional walking status of our subjects. All study participants prior to training initiation were able to ambulate at least 10 m overground, with the exception of subject #33. When visiting our laboratory for testing and training, eight subjects chose to ambulate

with assistive devices as their primary mode of mobility, causing us to classify them as 'wheelchair-independent' in Table 2. Each of these subjects *did* use a wheelchair when circumstances called for it. The remaining subjects were dependent upon their wheelchair for their primary mobility at all times.

Training data

Fig. 2 summarizes several training parameters for different stages of the training protocol (averaged across subjects for sessions 1, 13, 26, and 39). On average, subjects in the TRK and TM groups tended to increase their duration of training (Fig. 2A) throughout the first 26 training sessions, and then plateau beyond this time. Actual durations for subjects in the

Table 1 Demography

Subject	Group	Sex	Age	Years post-injury	SCI level	Etiology	AIS score	Spasticity/medication	Pain/medication
1	PT	F	42	14	C6	Transverse myelitis	D	+ /Baclofen	+
2	PT	M	22	4	T7	Trauma	D	+ /Baclofen	-
3	PT	M	37	13	C7	Trauma	C	+	+ /Carbamazepine
4	PT	M	36	16	C5	Trauma	D	+	+
5	PT	M	24	4	C4	Trauma	D	+	-
6	PT	M	29	7	T7	Vascular	D	+	+
7	PT	M	63	6	T7	Vascular	D	+	-
8	PT	M	59	2	C5	Trauma	D	+ /Baclofen	+ /Gabapentin
9	PT	M	39	3	C5	Trauma	D	-	+
10	PT	M	29	1.3	T4	Trauma	C	+ /Baclofen	+
11	PT	M	26	1.2	C5	Trauma	D	+ /Baclofen	-
12	PT	F	42	25	T10	Trauma	D	+ /Baclofen	+
13	TRK	M	61	3	C3	Trauma	D	+ /Clonidine	-
14	TRK	F	24	1.2	T10	Trauma	C	+	+
15	TRK	M	27	4	C6	Trauma	C	+ /Baclofen, tizanidine	+
16	TRK	M	30	5	C5	Trauma	D	+ /Baclofen	+ /Amitriptyline
17	TRK	M	32	14	C6	Trauma	C	+ /Baclofen	-
18	TRK	M	23	1.4	T8	Trauma	C	+	-
19	TRK	M	33	12	T3	Trauma	D	+	+ /Acetaminophen
20	TRK	M	53	37	C2	Trauma	D	+ /Baclofen	-
21	TRK	M	44	16	C3	Trauma	D	+	+
22	TRK	M	38	5	C7	Trauma	D	+	+
23	TRK	F	38	6	T4	Trauma	C	+ /Baclofen	+
24	TRK	M	21	1.0	T8	Trauma	D	+	-
25	TRK	M	57	2	C3	Trauma	D	+ /Baclofen	+
26	TRK	M	29	1.1	T4	Trauma	D	+ /Baclofen	-
27	TM	M	60	6	C4	Trauma	D	+ /Baclofen	+ /Rofecoxib
28	TM	M	63	2	C4	Trauma	D	+	+ /Acetaminophen
29	TM	M	56	1.5	C5	Trauma	D	+ /Baclofen	-
30	TM	M	40	1.0	C4	Trauma	D	+ /Baclofen, tizanidine	-
31	TM	M	31	8	T8	Trauma	D	+	+
32	TM	M	56	5	C5	Trauma	D	+ /Baclofen	+ /Gabapentin
33	TM	F	35	3	C3	Trauma	C	+ /Baclofen	+
34	TM	M	30	12	C4	Trauma	D	+	+
35	TM	M	19	2	C5	Trauma	D	+	-

Abbreviations: PT: physical therapy; TRK: body-weight supported ambulation on a fixed track; TM: body-weight supported ambulation on a treadmill; M: male; F: female; AIS: ASIA International Standards.

Table 2 Initial functional status

Subject	Group	Orthoses	Assistive device	WISCI II	Community ambulation
1	PT	AFO	Walker _(S)	9	W/D
2	PT	AFO	Walker _(S)	9	W/D
3	PT	AFO	Walker _(S)	9	W/D
4	PT	AFO	Walker _(S)	9	W/D
5	PT		Walker _(S)	13	W/D
6	PT	AFO	Cane	15	Ind
7	PT	2 AFOs	Lofstrands	12	W/D
8	PT		Quad cane	19	Ind
9	PT		Walker _(S)	13	W/D
10	PT	AFO	Walker _(R)	9	W/D
11	PT	2 AFOs	Lofstrands	13	W/D
12	PT		–	20	Ind
13	TRK		Walker _(R)	13	W/D
14	TRK	AFO, KAFO	Walker _(S)	9	W/D
15	TRK	AFO	Lofstrands	12	W/D
16	TRK	KAFO	Walker _(S)	9	W/D
17	TRK	KAFO	Walker _(S)	9	W/D
18	TRK	2 AFOs	Walker _(S)	9	W/D
19	TRK		Lofstrands	16	Ind
20	TRK		Lofstrands	16	W/D
21	TRK	AFO	Lofstrands	12	Ind
22	TRK	AFO	Cane	15	W/D
23	TRK	AFO	Walker _(S)	9	W/D
24	TRK	AFO	Walker _(R)	9	W/D
25	TRK		Cane	19	Ind
26	TRK	KAFO	Walker _(S)	9	W/D
27	TM	2 AFOs	Walker _(S)	9	W/D
28	TM	AFO	Cane	15	Ind
29	TM	KAFO	Walker _(S)	9	W/D
30	TM	2 AFOs	Walker _(S)	9	W/D
31	TM	AFO	Lofstrands	12	Ind
32	TM	AFO	Quad cane	15	W/D
33	TM	KAFO	Walker _(R)	3	W/D
34	TM		Walker _(R)	13	W/D
35	TM	AFO	Lofstrands	12	W/D

Abbreviations: WISCI II: walking index for spinal cord injury; AFO: ankle-foot orthosis; KAFO: knee-ankle-foot orthosis; Walker_(S): standard (4-point) walker, Walker_(R): rolling walker; W/D: wheelchair dependent; Ind: wheelchair independent.

PT group are not illustrated, because sessions almost always lasted a full 60 minutes.

At training session #39, there was an extremely wide range of total distance walked (Fig. 2B) per session for subjects in both the TRK (range = 20–3828 m) and TM (range = 4.2–3218 m) groups, yet the mean distances (888 m; 843 m) were remarkably similar for the two groups. Fig. 2B shows that – like walking duration – mean walking distance also increased in a steady manner through training session #26, and then appeared to plateau. No walking distances are plotted for the PT group, since the walking route frequently changed, and stairs were sometimes incorporated into the walk-training portion of the PT sessions.

We measured heart rate to gain some sense of the metabolic demands imposed by the different training methods. Each group showed increases in total heart beats through training session #26 (Fig. 2C). Surprisingly, the total heart beat value was higher in the PT group than in the TM group. However, after correcting for training

duration, subjects in the TRK group achieved the highest *average* heart rate during training, whereas those in the PT group had the lowest average heart rate (Fig. 2D).

For subjects in the PT group, the average durations (in minutes) for key modalities were as follows: walking: 15.5 ± 7.9 ; strengthening: 17.0 ± 7.1 ; stretching: 13.2 ± 4.0 ; cycling (arm-crank (mostly) and stationary bike): 15.5 ± 6.3 ; balance training: 12.6 ± 5.9 ; and functional activities (e.g. sit-to-stand; transfers): 5.1 ± 5.0 minutes. Note that the sum of these averaged totals exceeds 60 minutes, because not all modalities were included within each training session. In practice, individual PT training sessions were strictly limited to a maximum of 60-minute duration.

We documented each subject's requirement for assistance during gait, and the reliance on particular types of assistive devices by subjects in all three groups. At the beginning of training, two of the nine subjects in the TM group needed manual assistance to advance their weaker

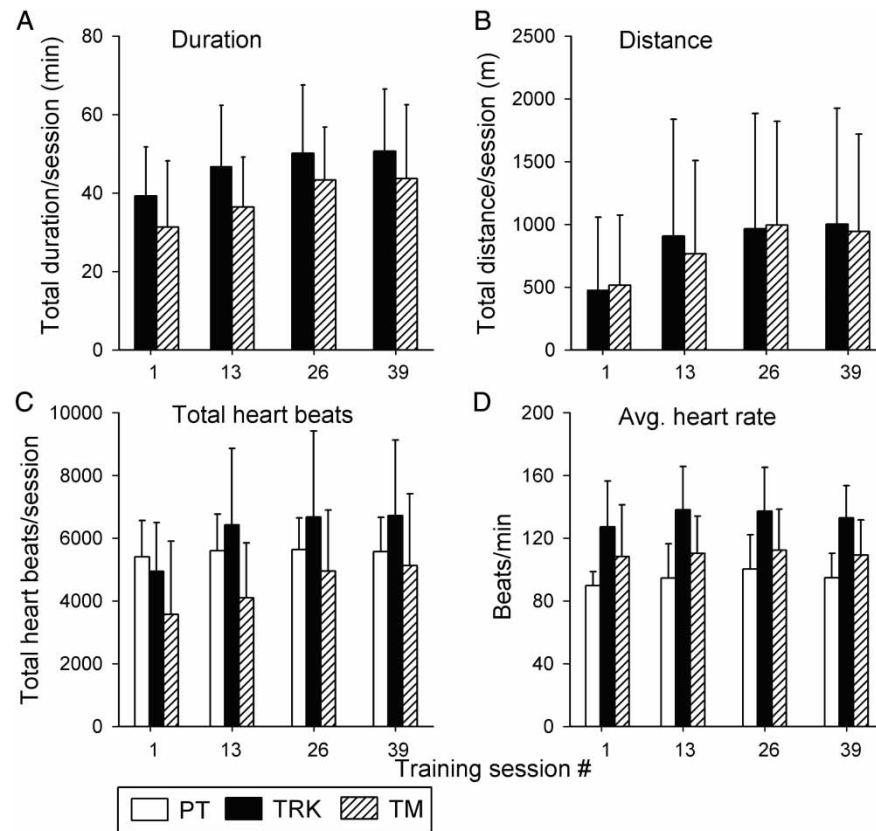


Figure 2 Summary of training parameters and heart-rate data for training sessions #1, 13, 26 and 39 for subjects in the TRK (filled bars), TM (diagonal bars), and PT (open bars) groups. Values are the group averages (\pm SD) of the total duration of ambulation (A; in minutes), total distance of ambulation (B; in meters), total number of heart beats while training (C), and average heart-rate (D) during the time spent in training. Note that duration and distance measures are provided for the TRK and TM groups only, since subjects in the PT group routinely trained for 1 hour each session, and walking distances within each PT training session were not tallied.

leg during stepping. By training session 24 (i.e. after \sim 8 weeks), both of these subjects could train without need of any manual assistance. All subjects in the TM group used the forward-placed grab handles for stabilization during gait. However, the position of these handles precluded any useful unloading of the lower limbs during gait.

None of the subjects in the TRK group required assistance to advance their leg, even during the initial training sessions. At their own initiative, two of these subjects adopted a less-restrictive assistive device during training, both shifting from a walker to Lofstrand crutches.

Ten of the 11 subjects in the PT group adopted a less-restrictive assistive ambulatory device – or abandoned their original device altogether – during the ‘walking’ component of their PT session.

Speed

The range of maximum walking speeds at the outset of training varied from a low of 0 m/second (one subject (#33) was unable to take *any* overground steps initially) to a high of 1.2 m/second. There was no significant difference in pre-training walking speed among PT,

TRK, and TM groups. Almost all subjects – regardless of training group – increased their maximum 10-m walking speed after completing the training program (Fig. 3A). Combining all subjects, independent of training group, the average pre- and post-training maximal walking speeds over a 10-m distance were 0.35 ± 0.29 and 0.47 ± 0.35 m/second, respectively. Broken down to group means, the pre-training speeds were: (1) PT: 0.41 ± 0.34 m/second; (2) TRK: 0.33 ± 0.29 m/second; and (3) TM: 0.30 ± 0.26 m/second. The mean post-training speeds were: (1) PT: 0.51 ± 0.36 m/second; (2) TRK: 0.44 ± 0.33 m/second; and (3) TM: 0.46 ± 0.40 m/second. Fig. 3B illustrates the percent change in mean walking speed for each of the three groups. Analysis revealed a significant increase in walking speed across groups ($P < 0.001$); however, the Group main effect and the Interaction of Group \times Time were not significant. Bonferroni-adjusted contrasts revealed significant increases in speed Pre-to-Post in all three groups ($P < 0.01$ for each comparison). Thus, each of the three training groups showed a significant increase in maximum walking speed over a 10-m

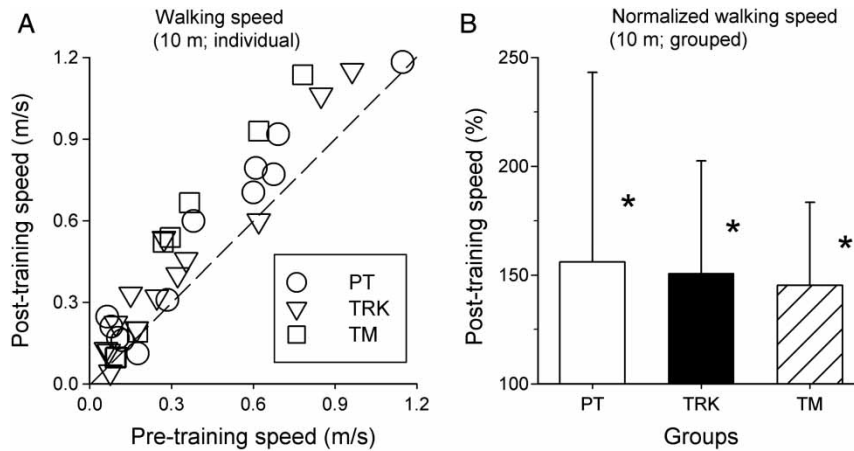


Figure 3 Results of the 10-m maximal walking speed test in subjects of three training groups before and after completion of training. Individual results for each subject in the PT (○), TRK (▽), and TM (□) groups are plotted in ‘A’, where each data point is positioned at the intersection of each individual’s post-training (ordinate) and pre-training (abscissa) values. The dashed line shows where data points would lie if there was no difference between pre-training and post-training values. In ‘B’, each subject’s post-training measure was expressed as a percentage of his/her pre-training data, then averaged within each training group and plotted as group averages (±SD). All three groups showed a significant (*) post-training increase in walking speed over this 10 m distance.

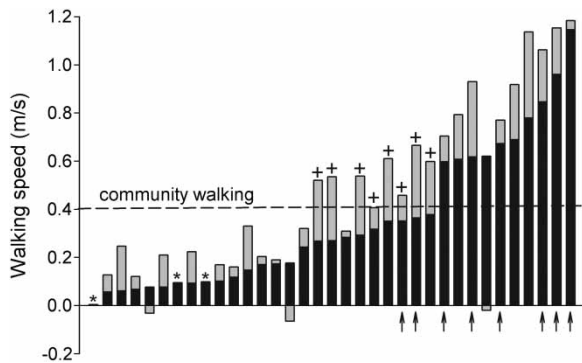


Figure 4 Maximal 10-m walking speeds before and after training for all 35 subjects studied. Data are arranged from the slowest to the fastest pre-training walking speed (i.e. independent of training group). The pre-training walking speed is shown by black bars. Gray bars show the amount by which the final walking speed changed from the pre-training value. Thus most gray bars are stacked above the black bars, showing that final walking speeds were higher than initial values for most subjects. This was *not* the case for three subjects, who had slower walking speeds after training compared to pre-training values; these are shown where the gray-filled bar lies *below* the zero-value line. A few subjects had improvements in final walking speed that were too small (≤ 0.005 m/second) to be resolved in this figure; these cases are indicated with an ‘*’. The dashed horizontal line represents a widely cited ‘Most-limited community’ walking speed of 0.4 m/second, considered the minimum necessary to be functional in the community (30). Eight subjects in this study (indicated by ‘+’) began training with a walking speed below this 0.4 m/second value, but reached or exceeded this value by the end of training. Finally, the arrow (!) symbols indicate those subjects who were wheelchair-independent ambulators at the beginning of training.

distance, but there were no significant differences *between* groups in the amount of improvement.

Fig. 4 summarizes additional features of walking speed not evident in Fig. 3. Most subjects ($n = 30$) walked at a faster speed after training. A walking speed of 0.4 m/second (indicated by dashed horizontal line) is considered to be a minimal speed for walking in the community.³⁰ The majority of subjects ($n = 25$) were unable to walk at this speed at the beginning of training, but 8 of these 25 subjects (indicated by ‘+’ signs) *did* achieve a post-training maximum walking speed that equaled or exceeded 0.4 m/second by the end of the training sessions. Of these eight subjects, six were wheelchair-dependent prior to training onset. Four had trained on the track, three were from the TM group, and one subject had been in the PT group.

Two subjects who had low pre-training walking speeds of ~ 0.1 m/second (cases #7 and #9 from the Y-axis of Fig. 4; indicated by asterisks) showed such a small improvement in post-training walking speed that this increase could not be resolved in Fig. 4. Another subject (case #1; the other asterisk in Fig. 4) was unable to complete *any* overground steps prior to training onset, resulting in a pre-training walking speed of zero. By the end of training (TM group), she walked ~ 10 feet overground, without assistance or BWS. Finally, three subjects showed a *decline* in maximum walking speed (indicated by a down-going shaded bar in Fig. 4) following training. In the first two cases (first and second instances from the Y-axis origin), both subjects had developed walking-related injuries (see Results – Training complications). The third

subject in this category (seventh bar from the right of Fig. 4) deliberately chose to walk at a slower pace in the final few weeks of training, concentrating on improving the *symmetry* of his gait by limiting hip circumduction. These adjustments led to a slight decline in total training distance in the last few weeks of his study participation. It is highly probable that had he walked as quickly as he was capable of, without regard to walking mechanics, the post-training walking speed of this subject (#22 from Table 1) would have increased compared to his pre-training value.

Balance

There was a wide range of pre-training balance scores (0–16) between subjects (average = 10.2 ± 3.9). Mean pre-training balance scores (PT = 10.1 ± 3.6 ; TRK = 10.5 ± 3.4 ; TM = 9.8 ± 5.4) were not significantly different between groups. Post-training balance scores all improved (PT = 12.9 ± 2.7 ; TRK = 11.9 ± 2.5 ; TM = 10.4 ± 5.0). Fig. 5A shows individual post-training balance scores plotted against pre-training values. As for walking speed, values lying above the dashed line show improvement, and the majority of data points lie in this region. Fig. 5B shows that group mean post-training balance scores (normalized) increased the most for the PT group, with TRK and TM groups showing progressively smaller average improvements.

With ANOVA testing, we found a significant Time \times Group interaction ($P < 0.05$), suggesting that the groups differ in terms of their Pre/Post balance differences. Bonferroni-adjusted pairwise testing revealed significant improvements in balance Pre-to-Post in the PT group ($P < 0.001$) and in the Track group ($P < 0.01$),

but no significant difference Pre-to-Post for the TM group ($P = 0.23$).

There was a good correlation between the pre- and post-training measures of maximal 10-m walking speed and balance (pre-training $r = 0.79$; post-training $r = 0.83$). The correlation coefficient was somewhat weaker for comparisons with Walking Index for Spinal Cord Injury (WISCI) II scores of maximum pre-training walking speed ($r = 0.58$) and balance ($r = 0.67$). Only the pre-training WISCI II scores were considered, since our post-training walking assessment constrained subjects to use the same assistive devices and/or orthose(s) as they used during the pre-training assessment.

Strength

There was no significant difference in pre-training measures of muscle strength among PT, TRK, and TM group subjects, with the average MMT score being 76.3 ± 11.6 in the PT group, 69.5 ± 12.1 in the TRK group, and 71.5 ± 15.1 in the TM group. Most subjects showed an increase in strength after training (Fig. 6A). Post-training MMT score averaged 81.8 ± 11.0 , 73.3 ± 11.5 , and 78.1 ± 15.3 in PT, TRK, and TM groups, respectively. Fig. 6B shows that the mean change in muscle strength (normalized to pre-training values) increased by 6–9% across groups. There was a significant increase in strength across groups ($P < 0.01$), but no difference between groups. That is, the magnitude of strength increase within each group was roughly equal, regardless of training condition. Pairwise testing showed that strength improvements were significant for each of the three training groups ($P < 0.05$ for each).

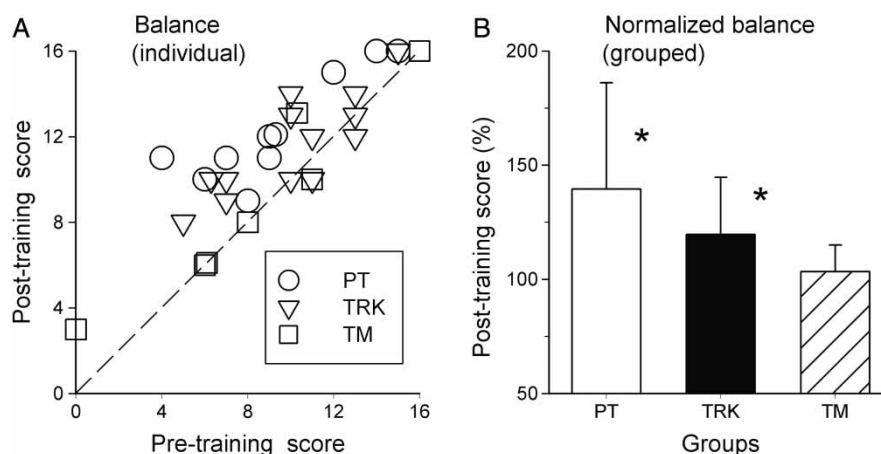


Figure 5 Results of the Tinetti balance test for the three training groups. Description as for Fig. 3. Note that the difference in balance scores was *not* significant for the TM group. Note also that one subject in the TM group (\square) was unable to maintain standing balance prior to training onset (thereby scoring a 'zero'), but scored a '3' in this measure following training. Since normalization was not possible for this measure, it was not included in the average for the TM group.

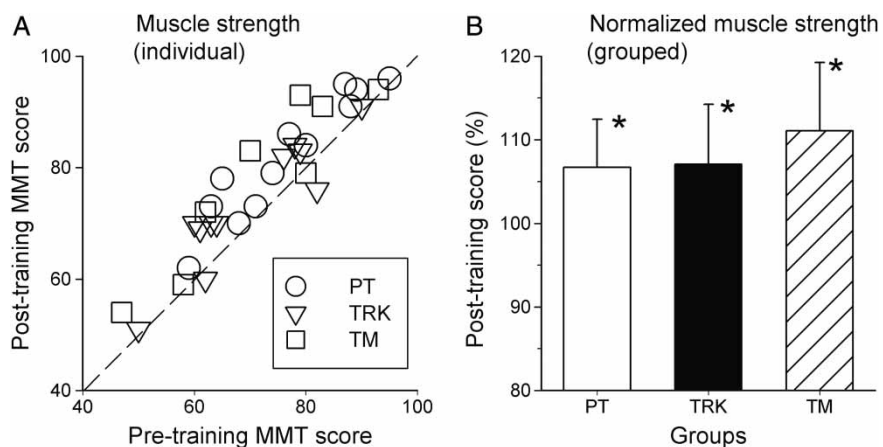


Figure 6 Results of aggregate muscle strength testing (upper-limbs + lower-limbs) in subjects of three training groups before and after completion of training. Description as for Fig. 3. All three groups showed a significant (*) post-training increase in muscle strength after training, and there were no differences between groups.

Most of the observed improvement in strength across subjects was confined to the lower limbs. Average pre- and post-training LEMS were 31.2 ± 10.4 and 35.1 ± 9.9 , 25.3 ± 12.3 and 28.3 ± 10.9 , and 33.5 ± 11.2 and 37.4 ± 10.7 for the PT, TRK, and TM groups, respectively. Not surprisingly, leg muscles were significantly stronger in subjects who were already community ambulators at the time of study enrollment (pre-training LEMS: 37.3 ± 8.4) compared with wheelchair-dependent subjects (LEMS: 27.8 ± 11.4), but both groups showed comparable gains in strength following training (42.8 ± 4.9 for wheelchair-independent and 30.9 ± 10.7 for wheelchair-dependent subjects).

Fitness

Values of pre-training VO_{2peak} for the population as a whole ranged from ~10 to 26 ml/kg/minute

(Fig. 7A). Comparisons of normalized VO_{2peak} values across training groups are illustrated in Fig. 7B. In all three groups there was a modest post-training increase in average normalized VO_{2peak} (~12% in each group), but these differences were not significant according to ANOVA.

Quality-of-life and functional independence

Table 3 summarizes results of the questionnaires on quality-of-life issues that were completed before, immediately after, and 1 month after the training protocol. Immediately following the training program, 28 out of the 35 study participants (i.e. 80%) reported better satisfaction with abilities and well-being (SAWS; category 1 in Table 3). The degree of score improvement (where a lower value reflects higher satisfaction) was roughly constant across training groups, and the

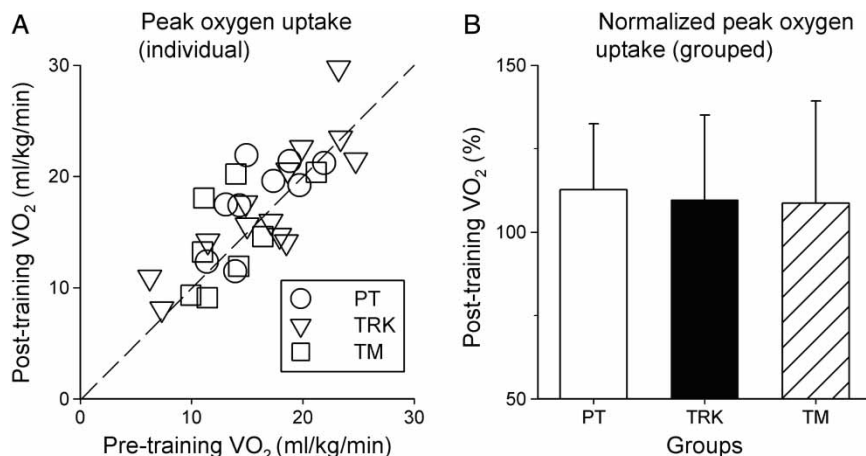


Figure 7 Results of the graded maximum arm-ergometry test showing averaged peak VO_2 test for the three training groups. Description as for Fig. 3. None of the differences were significant within- or between-groups.

Table 3 Changes in QOL scores after ambulation training

Quality-of-life components	PT	TRK	TM	All 3 groups
1. Satisfaction with disabilities and well-being (SAWS)				
Pre-training	35.6 ± 9.9	35.9 ± 6.9	39.3 ± 8.3	36.7 ± 8.3
Post-training	<i>29.0 ± 7.9</i>	<i>32.4 ± 7.6</i>	<i>35.2 ± 8.7</i>	<i>32.0 ± 8.1</i>
Re-evaluation 1 month later	31.4 ± 5.5	32.4 ± 6.4	31.2 ± 7.8	31.7 ± 6.1
2. General health perception				
Pre-training	3.2 ± 0.8	2.6 ± 0.8	2.4 ± 1.0	2.8 ± 0.9
Post-training	2.8 ± 0.8	2.5 ± 0.7	2.6 ± 1.1	2.6 ± 0.8
Re-evaluation 1 month later	2.9 ± 0.7	2.6 ± 1.0	2.2 ± 1.3	2.6 ± 1.0
3. Energy				
Pre-training	12.8 ± 4.1	12.4 ± 3.6	10.9 ± 3.9	12.2 ± 3.8
Post-training	11.8 ± 2.9	10.8 ± 3.0	10.9 ± 3.2	11.1 ± 3.0
Re-evaluation 1 month later	11.4 ± 2.7	14.7 ± 2.7	9.8 ± 4.5	12.1 ± 3.7
4. Mental health perception				
Pre-training	7.6 ± 2.0	8.1 ± 1.8	8.9 ± 1.8	8.1 ± 1.8
Post-training	7.5 ± 1.6	8.0 ± 1.9	8.7 ± 1.7	8.0 ± 1.8
Re-evaluation 1 month later	7.3 ± 1.7	7.7 ± 2.0	7.0 ± 1.9	7.3 ± 1.7
5. Fatigue				
Pre-training	24.0 ± 2.7	23.4 ± 3.7	25.1 ± 3.2	24.0 ± 3.2
Post-training	24.6 ± 2.8	24.6 ± 2.5	24.4 ± 3.2	24.6 ± 2.7
Re-evaluation 1 month later	23.6 ± 3.4	23.2 ± 3.9	25.0 ± 3.7	23.8 ± 3.5

For measures #1–3, a lower score is desirable; for measures #4–5, a higher score is desirable. Scores are mean ± SD. Measures #2–5 are derived from SF-36. Post-training scores that are significantly-better than pre-training values are in italics. There were no values that were significantly worse than pre-training values.

overall effect across groups was significant ($P = 0.03$). These improvements were retained, for the most part, at the 1-month follow-up evaluation.

None of the other measures in Table 3 showed significant change either between groups or within groups following training. Also unchanged by training were FIM motor scores, where the overall average before-training score (66.3 ± 17.2) showed only a slight increase after training (68.4 ± 13.5).

To test whether there was a relationship between SAWS measures and functional improvement, changes

in walking speed (Fig. 8A) and balance (Fig. 8B) are plotted against change in SAWS score for all the subjects tested before and immediately after training, independent of training group. This figure shows that changes in performance were not always consistent with SAWS score. For example, Fig. 8A shows that in 3 out of 28 subjects, improvement in SAWS scores occurred in the absence of post-training increase in walking speed, whereas the 6 subjects who reported a worse SAWS score after training all showed an increase in maximum walking speed. For balance, the trend was

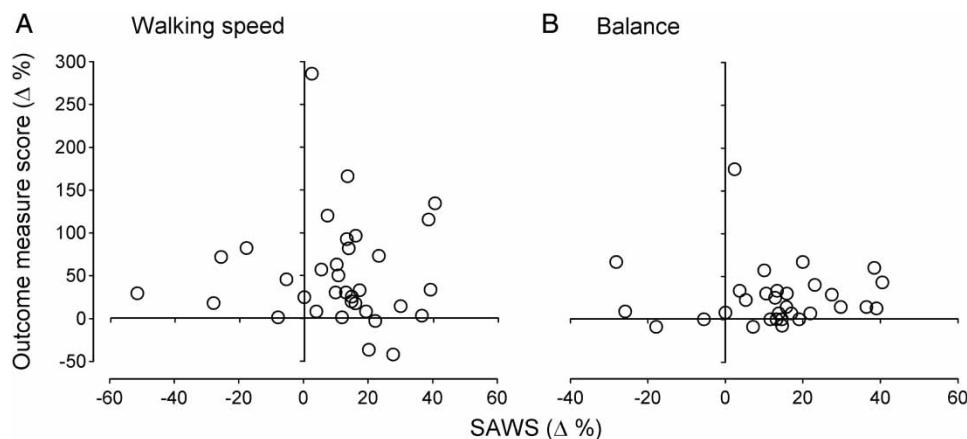


Figure 8 Percent change in individual post-training score relative to pre-training score for walking speed ('A'; ordinate) versus Satisfaction with Abilities and Well-Being Scale (SAWS; abscissa) and for balance score ('B') versus SAWS score. For most subjects, both speed and balance scores showed improvement, as did SAWS scores. However, there were subjects who showed improvement in walking speed ($n = 6$) and/or balance ($n = 3$) compared to their pre-training value (i.e. data points above the x-axis), yet they reported no change or a decrease in satisfaction with their abilities and/or well-being (i.e. data points to the left of the y-axis).

that improved balance scores were associated with a better SAWS score, but again there were a few exceptions, as seen in Fig. 8B.

Training complications

Many subjects experienced a variety of aches and pains while in the study, but in most cases these did not hinder the training routine. Two subjects had to drop out of the training protocol shortly (1–2 weeks) after starting; each experienced an episode of acute cardiorespiratory distress on the weekend (i.e. this did not occur during a training session), leading to an emergency department visit. In both cases, subjects were treated with cardiac artery stents and underwent cardiac rehabilitation. Both subjects ultimately returned to successfully complete the protocol, re-starting no sooner than 6 months following cardiac rehabilitation.

There were two subjects whose post-training walking speeds were slower than their pre-training values, due to injury. Both had experienced an exacerbation of spasticity over the final ~25% of their training sessions. The decrement in post-training performance was mirrored by a decline in the length of time spent actually training in each session, a reduction in average heart-rate (indicating less work being done), and an increase in self-reported symptoms of generalized leg weakness and increased spasticity.

Discussion

Our goal in this study was not to design the optimal intervention that would maximize functional recovery in subjects with chronic, motor-incomplete SCI. Rather it was to test the ability of two different devices – a TM and an overground track – coupled with BWS to facilitate functional improvements in walking, *without* the benefit of additional coaching, targeted strength training, or assistive-device fitting that are the hallmarks of PT. If either device on its own could match the improvements seen in the PT group, we would safely conclude that the effect was robust and could be generalized to the clinic setting, where control of study variables might not be as tightly maintained.

We found a robust effect of both devices, in spite of the study's design elements that prevented establishment of an ideal or optimal training paradigm. The main findings were: (1) overground maximum walking speed following training was improved by a significant amount in each of the three training groups, with no difference between groups in the amount of improvement; (2) balance showed a significant improvement in persons receiving PT and TRK training; (3) all three groups showed a significant increase in strength, with no

difference between groups in the amount of improvement; (4) some persons were able to achieve functional walking speeds as a result of training; (5) satisfaction with abilities and well-being showed significant improvement in all three groups; and (6) there were no significant training effects on fitness. Since all subjects were at least 1 year post-injury and did not take part in any other SCI-related therapeutic studies, we attribute the observed improvements to training.

Subject population

A defining characteristic of the study population was the extremely wide range of pre-training walking speed (i.e. see Table 2; Figs 3 and 4), despite having rather specific inclusion criteria. Thirty-four of the 35 subjects who completed the training protocol were able to walk immediately prior to training onset. Even so, nine of these subjects could not even achieve a walking speed of 0.1 m/second, considered the minimum threshold for 'Physiological' walking.³⁰ More than 50% of all subjects could not achieve a 'Most-limited community' walking speed of 0.4 m/second³⁰ before training.

Training adaptations during the protocol

As illustrated in Fig. 2, the average values for three of the four training parameters we followed (walking distance and duration; total heart-beats) showed a plateau by training session #26 (roughly 9 weeks into the protocol). For comparison, a different study in persons with chronic SCI subjects utilized a BWS/TM training protocol that lasted an entire year,¹⁰ with subjects plateauing in speed and distance between 9 and 12 months. However, subjects in that study were almost all unable to stand or walk at the beginning of training,¹⁰ whereas only one of our subjects (#33) fits this description. In light of these substantial differences in initial walking capabilities between the two subject populations, a direct comparison of optimal training durations between the present study and that by Hicks and colleagues¹⁰ is not warranted. Another group used BWS-supported TM training in persons with incomplete SCI, showing a very wide range of training durations – from 10 to 28 weeks – during which improvements in overground locomotion continued to accrue.^{17,31} These studies^{17,31} did not employ a consistent protocol, however, so direct comparisons to the present study are not possible.

Training schedule

Animal studies of activity-dependent spinal cord plasticity routinely utilize daily exercise sessions,^{32,33} and even twice-daily sessions have been described.³⁴ It is possible that we limited the potential training gains

among our population by adopting an alternate-day training regimen. However, the impractical aspects of daily exercise for both subjects (e.g. transportation; bowel program) and the investigative team (e.g. staffing; data management), combined with the physical fatigue experienced by most subjects after each training session, caused us to avoid a daily training schedule. As a case in point, and in response to informal questioning, many subjects reported that they felt stronger and better-able to exercise on the Monday of a given training week. This was attributed to the extra day's rest afforded by the prior weekend. We chose the training frequency (3 times/week) and total duration (13 weeks; 39 sessions) for reasons related to neuromuscular adaptation to exercise (see Methods; Procedure), but more importantly to be consistent with a typical real-world outpatient rehabilitation setting, for which reimbursement on a continual basis could not be expected.

Walking speed and balance

Walking speed is considered a reproducible measure for assessing walking ability in patients with neurological movement disorders. The 10-m speed test used in our study evaluates short-duration ambulation ability and, along with other timed tests (e.g. Timed Up and Go; 6-minute walking), has been validated to assess walking function after SCI.³⁵⁻³⁸ In agreement with our findings, these tests have been shown to correlate with each other as well as with the WISCI II index, especially in those patients who are independent walkers.^{35,39}

Without regard for training group, there was a significant and positive correlation in the present study between the subject's pre-training walking speed and balance. Following training, this relationship was even stronger. As a contributor to improvements in both maximum speed and balance, all three groups showed a significant increase in strength after training. Since walking requires a combination of stability and mobility, balance (both static and dynamic) improvement of subjects with movement disorders is a common goal of therapists.⁴⁰ In our study, post-training balance showed greatest improvement in subjects who received either PT- or TRK-based training; improvements were significant for both groups. It comes as no surprise that balance improved the most in subjects in the PT group, because the therapist was free to concentrate on specific deficiencies in each subject's function, and this always included core balance and coordination exercises. Significant improvements in balance for subjects in the TRK-based group likely reflected their need to continually reposition both themselves and their assistive ambulatory devices in order to move forward.

While the overhead suspension apparatus provided direct vertical support, the support cable was not restricted in lateral or anterior/posterior movements, such that the subject could stumble if he/she was not careful.

In contrast, and in contradiction to numerous other studies,^{3,6,13,18,41} the post-training balance scores of subjects in the TM group did not improve significantly from pre-training values. One possibility for this is that we allowed these subjects to use handles at the front of the TM. In addition, and as seen in Table 1, a high percentage of subjects randomized to the TM group had sustained cervical injury. We cannot rule out the possibility of a neurological explanation for the absence of balance improvement in the TM group. However, the similar initial walking capabilities of subjects in the TM group compared with the two other groups would argue against this being the primary cause of the difference in balance improvements seen.

Strength

A number of studies utilizing BWS for improving walking in persons with SCI have reported improvements in lower-limb strength for both chronic SCI^{3,13,17,42} and after sub-acute injury.^{4,43} Consistent with these reports, the present study further expands on the notion that PT alone after chronic and neurologically incomplete SCI can also lead to significant strength gains. Similar conclusions have been previously arrived at from studies on locomotor training after acute SCI.^{4,43}

Leg strength is a good predictor of walking ability in persons with SCI, with aggregate scores of <20 (of a maximum 50) being associated with poor ambulation capability, whereas scores >30 were common in persons with functional (or 'community') ambulation.^{44,45} Subjects in the present study who were 100% wheelchair-dependent for mobility had average lower-limb motor scores of 27 (pre-training), while those who were wheelchair-independent had a mean aggregate lower-limb motor score of 37. There was no significant relationship between *improvement* in lower-limb motor scores and improvement in walking speed for either group, in agreement with other studies.^{44,45}

Fitness

Subjects in the TRK group showed the highest mean heart-rate across all training sessions, suggesting they were working the hardest during their training sessions, whereas subjects in the PT group had the lowest average heart rate. Other than this measure, though, direct comparisons across all three training groups of

the training-related change in work performance are difficult.

The significant training-related improvements in walking speed, balance, and strength described thus far did not carry over to peak oxygen uptake (VO_{2peak}). Both pre- and post-training VO_{2peak} values in our SCI subject population are comparable to measures reported by others,^{46,47} but are far below typical values of an untrained able-bodied cohort (e.g. a man aged 40–49 years at the 50th percentile would be expected to have a VO_{2peak} of 40.4 ml/kg/minute).⁴⁸ Despite the significant improvement in maximum walking speed for all three groups, and the doubling of training distance walked for two groups (TRK and TM) in which this metric was available, there was no increase in peak oxygen consumption within groups. The simplest explanation for this outcome is that training was insufficient in volume and/or intensity to induce positive adaptations in central cardiorespiratory functioning. Subjects with thoracic-level injury demonstrated higher VO_{2peak} values than most persons with cervical injury (not shown), but there were no consistent improvements in these values after training. Another explanation reflects the necessity to test VO_{2peak} using arm ergometry, whereas training was directed primarily to the legs. It is widely recognized that arm-based ergometry results in VO_{2peak} values that are only 70–80% of those obtained during TM-based testing in able-bodied subjects.⁴⁹ It is possible in the present study that the limiting factor in defining peak workload was arm strength and/or fatigue resistance, rather than a limitation in oxygen delivery. As mentioned previously, autonomic dysfunction in persons with SCI rostral to T6 could limit HR increase, also contributing to a limitation of peak work output.²³ Thus the arm-based test for the population studied may have lacked sensitivity to detect any improvement in cardiorespiratory function that might have been caused by subject's participation in this protocol. This conclusion stands in contrast to numerous other studies of exercise after SCI, in which multiple cardiorespiratory parameters have been reported to show significant improvement following strengthening exercises,^{50–52} FES-assisted ambulation,⁴⁷ and BWS ambulation.^{53,54}

Quality-of-life measures

The quality-of-life measure that we used combined elements from the SAWS and SF-36 instruments, largely to avoid employment-related questions. Most of the subjects in our study traveled from out of town. The few subjects who were employed on a regular

basis at the time of study participation had to take a leave-of-absence to participate. Therefore, we decided it was better to eliminate these work-related questions entirely.

The majority of our subjects reported enhanced satisfaction with their abilities and well-being (SAWS) after completing the training program, irrespective of the training method. Other training studies after SCI have reported similar findings.^{10,13,55–57}

The positive effects on SAWS seen immediately after training conclusion were maintained at the 1-month follow-up evaluation, in agreement with other studies.^{10,50,57} Other quality-of-life measures at the 1-month follow-up were unchanged from pre-training or immediately post-training results.

Activities of daily living such as self-care, sphincter control, and mobility were assessed by the physical therapist via Functional Independence Measure (FIM).⁵⁸ We excluded the FIM cognition domain, because of the known ceiling effect in persons with SCI.⁵⁹ A ceiling effect for FIM motor scores (74.9 ± 1.7 of a possible 77 during pre-training testing) in our subject pool explains the absence of significant improvement following training in this study. Consistent with our findings, locomotion training failed to influence measures of the Instrumental Activities of Daily Living (IADL) in BWS-trained individuals with chronic SCI,¹⁰ and FIM scores were stable throughout a protocol involving gait training in persons with stroke.⁶⁰ An alternative explanation is that FIM may not be sensitive to detect changes in walking ability following ambulation therapy in persons with motor-incomplete (i.e. AIS 'C' and 'D') SCI,³⁸ especially in those who are able to ambulate more independently.^{3,4}

Other BWS-based training studies

An early and influential study reported that BWS/TM training in 89 persons with motor-incomplete SCI (AIS 'C' and 'D' grades) improved ambulation to a much greater degree than conventional therapy.⁶ In that study, improvement was observed in subjects when training started at both sub-acute and chronic stages following injury. That study⁶ did not directly compare TM-based training to PT, was not randomized, and subjects participated for varying lengths of time. One study that *did* compare BWS/TM training to PT after acute SCI concluded that the former approach was more effective than PT alone, but in this case the TM training was combined with functional electrical stimulation to facilitate the stepping motion.⁴³ One case report examining the impact of ~7 months of TM training sessions with BWS on a subject with

chronic AIS 'B' SCI showed evolution of muscle recruitment patterns more consistent with a walking pattern versus simple stretch-reflex activities.⁶¹

More recent – and arguably more carefully designed – studies of TM training with BWS have not been able to replicate the positive findings summarized above.⁶ The SCILT compared conventional PT for mobility versus the same duration and intensity of BWS/TM training in subjects with acute SCI graded AIS 'B', 'C', and 'D'.^{4,19,20} This randomized multi-center study did not reveal significant group differences for its primary outcome measures, which were the level of independence for ambulation and, for those who were able to walk, the maximal walking speed over a 50-foot (~15 m) distance.⁴ Similarly, in individuals with sub-acute stroke, the BWS/TM training method was no more effective than PT at improving gait.^{62,63}

To our knowledge, there have been no randomized studies comparing equal durations of BWS-based gait training to PT in persons with chronic SCI, nor have the two forms of BWS training used in the present study been independently studied. We were encouraged to see that the great majority of subjects in all three groups improved in their walking ability, sometimes by considerable amounts. Based on our results and those from previous studies that have utilized different gait training protocols,^{3,10,12,13,17,18,64,65} there can no longer be any doubt that ambulatory individuals with chronic SCI are capable of improving their walking ability following intensive ambulation-oriented therapy, regardless of the training method used. In some cases – depending on their level of disability at the onset of training – this can lead to marked improvements in functional walking capabilities. In spite of the improvements seen, we are not suggesting that methods employed in the study described herein were optimal for improving walking function in our subjects, as expanded on in a following section.

Lastly, most subjects showed improvement in walking speed, even though the two BWS groups trained at a self-selected walking pace. The published data on the effect of training speed on locomotor recovery after neurological injury are inconsistent. After SCI or stroke, it has been reported that walking is improved to a greater degree when training is at speeds approaching normal.^{3,66,67} Conversely, the benefit of using slower training speeds for improving walking function after SCI and stroke has also been reported.^{13,17,18,43,68,69} While the initial *maximal* walking speed of our subjects (0.36 m/second) was only slightly slower than the minimum speed (0.4 m/second) associated with functional walking,³⁰ this

value was skewed upwards by much higher initial walking speeds in a small number of our subjects. Other subjects in our study were initially incapable of walk-training at even one-half of this group average. Therefore, given that a minimally normal walking speed was not achievable by the majority of our subjects prior to training onset, a self-selected training pace was adopted.

Summary, study limitations, and recommendations

The present study has demonstrated that many persons with neurologically incomplete SCI can improve their walking ability and psychological well-being following a concentrated period of ambulation therapy – even when initiated years after injury – regardless of the training method. Improvement in walking speed appeared to be due to a combination of increased balance and muscle strength. These individuals appear to have movement capabilities that are not fully exploited, and which can be improved upon with regular training involving relatively unsophisticated techniques. That is, the improvements seen with devices incorporating BWS-based gait training as tested herein – either overground or on a TM – match but do not surpass the benefits associated with traditional, comprehensive PT for improving walking speed in this population.

Given the significant gains seen in walking speed, balance and strength of subjects receiving PT training alone, it is possible that the benefits that accrued to subjects randomized to either of the devices utilizing BWS-based protocols would have been enhanced had the study protocol allowed some level of training advice or recommendations from a physical therapist or other gait expert. Although our decision to withhold such training recommendations was a deliberate part of the study design, we recognize that this decision probably provided some amount of advantage to subjects in the PT group. Another potential study weakness is that two different ergometer and metabolic systems were used to measure peak work capacity, but standard operating procedures were identical and calibration with the same known reference gases was performed. Finally, several of the instruments we used for assessing our subject's level of satisfaction with the study and their outcomes have not been validated, because we selected only a portion of each instrument for use.

Based on our findings, we suggest that the 'optimal' training approach for improving walking ability in persons with neurologically incomplete SCI of long-standing origin is as follows: overground walk-training

with 30% BWS, with training sessions lasting 1 hour, 3 times per week, for 10 weeks. The cost-savings of restricting the overall training duration to 10 rather than 13 weeks would, in our opinion, outweigh the limited further gains a minority of subjects might experience through participating in a longer training program. This shorter study duration would also be less likely to cause training-related injuries. In addition, a physical therapist would make weekly observations and recommendations regarding the walk-training (e.g. use of orthoses; assistive devices; gait strategies), and would spend 1 hour per week working hands-on with the subject to target specific factors limiting walking performance, providing the subject with instructions for working independently on non-training days on these and related tasks. Clearly, this strategy will not be appropriate for persons with more significant neurological disability, for whom advancing even one leg for one step would be problematic; for these persons, a treadmill-based training strategy would be called for.^{4,20}

Acknowledgements

This work was supported by the NIH (U01 HD37460), by the State University of New York – Upstate Medical University, and by the Miami Project to Cure Paralysis – The University of Miami. The skill and dedication of Corrine Luria, Rosemary Grabowski, and Todd Charland – providers of the physical therapy treatment arm – were instrumental to this study, and their efforts are gratefully acknowledged.

References

- Jackson AB, Dijkers M, DeVivo MJ, Poczatek RB. A demographic profile of new traumatic spinal cord injuries: change and stability over 30 years. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85(11):1740–8.
- Calancie B, Molano MR, Broton JG. Epidemiology and demography of acute spinal cord injury in a large urban setting. *J Spinal Cord Med* 2005;28(2):92–6.
- Behrman AL, Harkema SJ. Locomotor training after human spinal cord injury: a series of case studies. *Phys Ther* 2000;80(7):688–700.
- Dobkin B, Apple D, Barbeau H, Basso M, Behrman A, Deforge D, *et al.* Weight-supported treadmill vs over-ground training for walking after acute incomplete SCI. *Neurology* 2006;66(4):484–93.
- Wernig A, Müller S. Laufband locomotion with body weight support improved walking in persons with severe spinal cord injuries. *Paraplegia* 1992;30(4):229–38.
- Wernig A, Müller S, Nanassy A, Cagol E. Laufband therapy based on ‘rules of spinal locomotion’ is effective in spinal cord injured persons. *Eur J Neurosci* 1995;7(4):823–29.
- Somers MF. *Spinal cord injury: functional rehabilitation*. Norwalk, CN: Appleton & Lange; 1992.
- Mehrholtz J, Kugler J, Pohl M. Locomotor training for walking after spinal cord injury. *Spine (Phila Pa 1976)* 2008;33(21):E768–77.
- Wirz M, Colombo G, Dietz V. Long term effects of locomotor training in spinal humans. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71(1):93–6.
- Hicks AL, Adams MM, Martin GK, Giangregorio L, Latimer A, Phillips SM, *et al.* Long-term body-weight-supported treadmill training and subsequent follow-up in persons with chronic SCI: effects on functional walking ability and measures of subjective well-being. *Spinal Cord* 2005;43(5):291–8.
- Jayaraman A, Shah P, Gregory C, Bowden M, Stevens J, Bishop M, *et al.* Locomotor training and muscle function after incomplete spinal cord injury: case series. *J Spinal Cord Med* 2008;31(2):185–93.
- Nooijen CF, Ter Hoeve N, Field-Fote EC. Gait quality is improved by locomotor training in individuals with SCI regardless of training approach. *J Neuroeng Rehabil* 2009;6:36.
- Field-Fote EC. Combined use of body weight support, functional electric stimulation, and treadmill training to improve walking ability in individuals with chronic incomplete spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82(6):818–24.
- Harkema SJ. Plasticity of interneuronal networks of the functionally isolated human spinal cord. *Brain Res Rev* 2008;57(1):255–64.
- Beres-Jones JA, Harkema SJ. The human spinal cord interprets velocity-dependent afferent input during stepping. *Brain* 2004;127(Pt 10):2232–46.
- Edgerton VR, Tillakaratne NJ, Bigbee AJ, deLeon RD, Roy RR. Plasticity of the spinal neural circuitry after injury. *Annu Rev Neurosci* 2004;27:145–67.
- Thomas SL, Gorassini MA. Increases in corticospinal tract function by treadmill training after incomplete spinal cord injury. *J Neurophysiol* 2005;94(4):2844–55.
- Wirz M, Zemon DH, Rupp R, Scheel A, Colombo G, Dietz V, *et al.* Effectiveness of automated locomotor training in patients with chronic incomplete spinal cord injury: a multicenter trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86(4):672–80.
- Dobkin BH, Apple D, Barbeau H, Basso M, Behrman A, Deforge D, *et al.* Methods for a randomized trial of weight-supported treadmill training versus conventional training for walking during inpatient rehabilitation after incomplete traumatic spinal cord injury. *Neurorehab Neural Repair* 2003;17(3):153–67.
- Dobkin B, Barbeau H, Deforge D, Ditunno J, Elashoff R, Apple D, *et al.* The evolution of walking-related outcomes over the first 12 weeks of rehabilitation for incomplete traumatic spinal cord injury: the multicenter randomized Spinal Cord Injury Locomotor Trial. *Neurorehab Neural Repair* 2007;21(1):25–35.
- Klose KJ, Jacobs PL, Broton JG, Guest JG, Needham-Shropshire BM, Leibold N, *et al.* Evaluation of a training program for persons with SCI paraplegia using the Parastep 1 ambulation system. Part 1. Ambulation performance and anthropometric measures. *Arch Phys Med Rehabil* 1997;78(8):789–93.
- Fredrickson E, Ruff RL, Daly JJ. Physiological cost index as a proxy measure for the oxygen cost of gait in stroke patients. *Neurorehab Neural Repair* 2007;21(5):429–34.
- Krassioukov A, Eng JJ, Warburton DE, Teasell R, Spinal Cord Injury Rehabilitation Evidence Research Team. A systematic review of the management of autonomic dysreflexia after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2009;90(4):682–95.
- Figoni SF, Kiratli BJ, Sasak R. *ACSM’s resources for clinical exercise physiology: musculoskeletal, neuromuscular, neoplastic, immunologic, and hematologic conditions*. 2nd ed., Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins; 2010.
- Tinetti ME. Performance oriented assessment of mobility problems in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1986;34(2):119–26.
- Waring WP, 3rd, Biering-Sorensen F, Burns S, Donovan W, Graves D, Jha A, *et al.* 2009 Review and revisions of the International Standards for the Neurological Classification of Spinal Cord Injury. *J Spinal Cord Med*. 2010;33(4):346–52.
- Katz PP, Alfieri WS. Satisfaction with abilities and well-being: development and validation of a questionnaire for use among persons with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 1997;10(2):89–98.
- Ware JE, Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30(6):473–83.
- Tabachnick BG, Fidell LS. *Using multivariate statistics*. 2nd ed., New York: Harper & Collins; 1989.
- Perry J, Garrett M, Gronley JK, Mulroy SJ. Classification of walking handicap in the stroke population. *Stroke* 1995;26(6):982–9.

- 31 Gorassini MA, Norton JA, Nevett-Duchcherer J, Roy FD, Yang JF. Changes in locomotor muscle activity after treadmill training in subjects with incomplete spinal cord injury. *J Neurophysiol* 2009;101(2):969–79.
- 32 Reese NB, Skinner RD, Mitchell D, Yates C, Barnes CN, Kiser TS, *et al.* Restoration of frequency-dependent depression of the H-reflex by passive exercise in spinal rats. *Spinal Cord* 2006;44(1):28–34.
- 33 Ying Z, Roy RR, Edgerton VR, Gomez-Pinilla F. Exercise restores levels of neurotrophins and synaptic plasticity following spinal cord injury. *Exp Neurol* 2005;193(2):411–19.
- 34 Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *Eur J Neurosci* 2004;20(10):2580–90.
- 35 van Hedel HJ, Wirz M, Dietz V. Assessing walking ability in subjects with spinal cord injury: validity and reliability of 3 walking tests. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86(2):190–6.
- 36 van Hedel HJ, Wirz M, Curt A. Improving walking assessment in subjects with an incomplete spinal cord injury: responsiveness. *Spinal Cord* 2006;44(6):352–6.
- 37 Steeves JD, Lammertse D, Curt A, Fawcett JW, Tuszynski MH, Ditunno JF, *et al.* Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury (SCI) as developed by the ICCP panel: clinical trial outcome measures. *Spinal Cord* 2007;45(3):206–21.
- 38 Jackson AB, Carnel CT, Ditunno JF, Read MS, Boninger ML, Schmeler MR, *et al.* Outcome measures for gait and ambulation in the spinal cord injury population. *J Spinal Cord Med* 2008;31(5):487–99.
- 39 Marino RJ, Scivoletto G, Patrick M, Tamburella F, Read MS, Burns AS, *et al.* Walking index for spinal cord injury version 2 (WISCI-II) with repeatability of the 10-m walk time: inter- and intrarater reliabilities. *Am J Phys Med Rehabil* 2010;89(1):7–15.
- 40 Bohannon RW. Standing balance, lower extremity muscle strength, and walking performance of patients referred for physical therapy. *Percept Mot Skills* 1995;80(2):379–85.
- 41 Visintin M, Barbeau H. The effects of body weight support on the locomotor pattern of spastic paretic patients. *Can J Neurol Sci* 1989;16(3):315–25.
- 42 Dietz V, Wirz M, Colombo G, Curt A. Locomotor capacity and recovery of spinal cord function in paraplegic patients: a clinical and electrophysiological evaluation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;109(2):140–53.
- 43 Postans NJ, Hasler JP, Granat MH, Maxwell DJ. Functional electric stimulation to augment partial weight-bearing supported treadmill training for patients with acute incomplete spinal cord injury: a pilot study. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85(4):604–10.
- 44 Waters RL, Adkins R, Yakura J, Vigil D. Prediction of ambulatory performance based on motor scores derived from standards of the American Spinal Injury Association. *Arch Phys Med Rehabil* 1994;75(7):756–60.
- 45 Kim CM, Eng JJ, Whittaker MW. Level walking and ambulatory capacity in persons with incomplete spinal cord injury: relationship with muscle strength. *Spinal Cord* 2004;42(3):156–62.
- 46 El-Sayed MS, Younesian A. Lipid profiles are influenced by arm cranking exercise and training in individuals with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2005;43(5):299–305.
- 47 Jacobs PL, Nash MS, Klose KJ, Guest RS, Needham-Shropshire BM, Green BA. Evaluation of a training program for persons with SCI paraplegia using the Parastep 1 ambulation system: part 2. Effects on physiological responses to peak arm ergometry. *Arch Phys Med Rehabil* 1997;78(8):794–8.
- 48 Thompson WR editor. *ACSM's guidelines for exercise testing & prescription*. 8th ed., Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2010.
- 49 Franklin BA. Exercise testing, training and arm ergometry. *Sports Med* 1985;2(2):100–19.
- 50 Hicks AL, Martin KA, Ditor DS, Latimer AE, Craven C, Bugaresti J, *et al.* Long-term exercise training in persons with spinal cord injury: effects on strength, arm ergometry performance and psychological well-being. *Spinal Cord* 2003;41(1):34–43.
- 51 Zoeller RF, Jr, Riechman SE, Dabayeb IM, Goss FL, Robertson RJ, Jacobs PL. Relation between muscular strength and cardiorespiratory fitness in people with thoracic-level paraplegia. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86(7):1441–6.
- 52 Jacobs PL. Effects of resistance and endurance training in persons with paraplegia. *Med Sci Sports Exerc* 2009;41(5):992–7.
- 53 Stewart BG, Tarnopolsky MA, Hicks AL, McCartney N, Mahoney DJ, Staron RS, *et al.* Treadmill training-induced adaptations in muscle phenotype in persons with incomplete spinal cord injury. *Muscle Nerve* 2004;30(1):61–8.
- 54 Ditor DS, Macdonald MJ, Kamath MV, Bugaresti J, Adams M, McCartney N, *et al.* The effects of body-weight supported treadmill training on cardiovascular regulation in individuals with motor-complete SCI. *Spinal Cord* 2005;43(11):664–73.
- 55 Lannem AM, Sorensen M, Frosli KF, Hjeltnes N. Incomplete spinal cord injury, exercise and life satisfaction. *Spinal Cord* 2009;47(4):295–300.
- 56 Effing TW, van Meeteren NL, van Asbeck FW, Prevo AJ. Body weight-supported treadmill training in chronic incomplete spinal cord injury: a pilot study evaluating functional health status and quality of life. *Spinal Cord* 2006;44(5):287–96.
- 57 Ditor DS, Latimer AE, Ginis KA, Arbour KP, McCartney N, Hicks AL. Maintenance of exercise participation in individuals with spinal cord injury: effects on quality of life, stress and pain. *Spinal Cord* 2003;41(8):446–50.
- 58 Ditunno JF, Jr. Functional assessment measures in CNS trauma. *J Neurotrauma* 1992;9(Suppl 1):s301–5.
- 59 Hall KM, Cohen ME, Wright J, Call M, Werner P. Characteristics of the functional independence measure in traumatic spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80(11):1471–6.
- 60 Peurala SH, Tarkka IM, Pitkanen K, Sivenius J. The effectiveness of body weight-supported gait training and floor walking in patients with chronic stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86(8):1557–64.
- 61 Forrest GF, Sisto SA, Barbeau H, Kirshblum SC, Wilen J, Bond Q, *et al.* Neuromotor and musculoskeletal responses to locomotor training for an individual with chronic motor complete AIS-B spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2008;31(5):509–21.
- 62 Hesse S, Werner C, von Frankenberg S, Bardeleben A. Treadmill training with partial body weight support after stroke. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2003;14(1 Suppl):S111–23.
- 63 Dickstein R. Rehabilitation of gait speed after stroke: a critical review of intervention approaches. *Neurorehabil Neural Repair* 2008;22(6):649–60.
- 64 Hornby TG, Zemon DH, Campbell D. Robotic-assisted, body-weight-supported treadmill training in individuals following motor incomplete spinal cord injury. *Phys Ther* 2005;85(1):52–66.
- 65 Adams MM, Ditor DS, Tarnopolsky MA, Phillips SW, McCartney N, Hicks AL. The effect of body weight-supported treadmill training on muscle morphology in an individual with chronic, motor-complete spinal cord injury: a case study. *J Spinal Cord Med* 2006;29(2):167–71.
- 66 Visintin M, Barbeau H. The effects of parallel bars, body weight support and speed on the modulation of the locomotor pattern of spastic paretic gait. A preliminary communication. *Paraplegia* 1994;32(8):540–53.
- 67 Sullivan KJ, Knowlton BJ, Dobkin BH. Step training with body weight support: effect of treadmill speed and practice paradigms on poststroke locomotor recovery. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83(5):683–91.
- 68 Hesse S, Bertelt C, Jahnke MT, Shaffrin A, Baake P, Malezic M, *et al.* Treadmill training with partial body weight support compared with physiotherapy in nonambulatory hemiparetic patients. *Stroke* 1995;26(6):976–81.
- 69 Field-Fote EC, Lindley SD, Sherman AL. Locomotor training approaches for individuals with spinal cord injury: a preliminary report of walking-related outcomes. *J Neurol Phys Ther* 2005;29(3):127–37.



Gait training after spinal cord injury: safety, feasibility and gait function following 8 weeks of training with the exoskeletons from Ekso Bionics

Carsten Bach Baunsgaard¹ · Ulla Vig Nissen¹ · Anne Katrin Brust² · Angela Frotzler² · Cornelia Ribeill³ · Yorck-Bernhard Kalke³ · Natacha León⁴ · Belén Gómez⁴ · Kersti Samuelsson⁵ · Wolfram Antepohl⁵ · Ulrika Holmström⁶ · Niklas Marklund⁶ · Thomas Glott⁷ · Arve Opheim^{7,8} · Jesus Benito⁹ · Narda Murillo⁹ · Janneke Nachttegaal¹⁰ · Willemijn Faber¹⁰ · Fin Biering-Sørensen¹

Received: 22 February 2017 / Revised: 15 August 2017 / Accepted: 15 August 2017 / Published online: 6 November 2017
© International Spinal Cord Society 2018

Abstract

Study design Prospective quasi-experimental study, pre- and post-design.

Objectives Assess safety, feasibility, training characteristics and changes in gait function for persons with spinal cord injury (SCI) using the robotic exoskeletons from Ekso Bionics.

Setting Nine European rehabilitation centres.

Methods Robotic exoskeleton gait training, three times weekly over 8 weeks. Time upright, time walking and steps in the device (training characteristics) were recorded longitudinally. Gait and neurological function were measured by 10 Metre Walk Test (10 MWT), Timed Up and Go (TUG), Berg Balance Scale (BBS), Walking Index for Spinal Cord Injury (WISCI) II and Lower Extremity Motor Score (LEMS).

Results Fifty-two participants completed the training protocol. Median age: 35.8 years (IQR 27.5–52.5), men/women: $N = 36/16$, neurological level of injury: C1-L2 and severity: AIS A–D (American Spinal Injury Association Impairment Scale). Time since injury (TSI) < 1 year, $N = 25$; > 1 year, $N = 27$.

No serious adverse events occurred. Three participants dropped out following ankle swelling (overuse injury). Four participants sustained a Category II pressure ulcer at contact points with the device but completed the study and skin normalized. Training characteristics increased significantly for all subgroups. The number of participants with TSI < 1 year and gait function increased from 20 to 56% ($P = 0.004$) and 10MWT, TUG, BBS and LEMS results improved ($P < 0.05$). The number of participants with TSI > 1 year and gait function, increased from 41 to 44% and TUG and BBS results improved ($P < 0.05$).

Conclusions Exoskeleton training was generally safe and feasible in a heterogeneous sample of persons with SCI. Results indicate potential benefits on gait function and balance.

Shared first authorship

Carsten Bach Baunsgaard and Ulla Vig Nissen contributed equally to this work.

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1038/s41393-017-0013-7>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Carsten Bach Baunsgaard
cb.baunsgaard@gmail.com
carsten.bach.baunsgaard@regionh.dk

Extended author information available on the last page of the article

Introduction

Recovery of gait and related functions such as balance and mobility are important priorities for persons with spinal cord injury (SCI) [1, 2]. Recovery of gait function is possible for some persons with an incomplete SCI [3], but less likely if the injury is complete [4, 5]. A central paradigm in rehabilitation is task-specific training aimed at recovery of an identified and desired function [6].

Wearable robotic exoskeletons are motorized orthoses that facilitate untethered standing and walking over ground.

These devices can support multiple step repetitions while having full weight bearing on the body thus, being task-specific for rehabilitation of gait function.

Rationales for engaging in exoskeleton training, in cases where rehabilitation of gait function is not the aim, could be a desire to decrease time in sitting position [7], to test effects on secondary complications following SCI, such as pain, spasticity, bowel and bladder function [8–11] or use of the exoskeleton as a potential future mobility device.

Previous studies of wearable exoskeletons have investigated safety and changes in training characteristics within small study samples with an overall 75% majority of participants with complete SCI [12]. There is a need to assess robotic wearable exoskeleton gait training in the different subgroups of the heterogeneous SCI population, i.e., persons with recent and chronic injury, paraplegia and tetraplegia as well as persons with complete and incomplete SCI. There is also a need for studies representing the different models of wearable exoskeletons on the market. To date, only few studies using the exoskeletons from Ekso Bionics (Ekso Bionics, Richmond, CA) have been published [8, 10, 13, 14].

The primary objective of this study was to assess safety and feasibility during an eight week training programme with the robotic exoskeletons from Ekso Bionics for persons with SCI, while representing a broad range of participants based on severity and level of injury, as well as time

since injury. Feasibility testing included documentation of the number of participants who completed the training protocol, changes in training characteristics during the exoskeleton gait training and perceived rate of exertion during training. The secondary objective was to assess changes in gait function outside of the exoskeleton in the subgroup of participants who were able to walk without the exoskeleton.

Methods

Study design

The study was designed as an open-label, prospective quasi-experimental study with a pre- and post-design. The data collection was conducted as a multicentre study across nine European SCI rehabilitation centres located in Denmark, Germany, the Netherlands, Norway, Spain, Sweden and Switzerland.

Participants

The study population was a convenience sample recruited at each of the nine centres. Eligibility criteria are listed in Table 1. Data collection was completed between April 2014 and March 2016. Recruitment was done by verbal

Table 1 Eligibility criteria

Inclusion criteria	Exclusion Criteria
A traumatic or non-traumatic SCI with either motor complete (AIS A or B) with NLI from C7 to L2 (inclusive) or motor incomplete (AIS C and D) with NLI from C1 to L2 (inclusive), as determined by the ISNCSCI ¹⁸	Previous training with an exoskeleton and other types of robotic assisted gait training
Age 15–65 years at time of entry to the trial (some centres 18–65 years)	Spinal instability
More than 30 days of time since injury (TSI)	Acute deep vein thrombosis
Body height 157–188 cm OR max hip width 42 cm, upper leg length 51–61.4 cm and lower leg length 48–63.4 cm	Severe, recurrent attacks of autonomic dysreflexia requiring medical intervention
Maximum body weight of 100 kg	Heterotopic Ossification in the lower extremities resulting in restrictions of ROM at the hip or knee
Sufficient upper extremity strength to use a front-wheeled walker	Two or more pathological fractures in the last 48 months in a major weight bearing bone in the lower extremity (femur or tibia)
Sufficient range of motion to achieve a reciprocal gait pattern and to perform sit-to-stand transition in the device	Hip subluxation
Medically stable and cleared by a physician for full weight bearing locomotor training	Cognitive deficits
Standing orthostatic tolerance trial by standing 15-minute, fully supported in a standing-frame, while measuring blood pressure regularly	Spasticity assessed with the Modified Ashworth Scale of ≤ 4 in lower extremity muscles
	Skin integrity issues in areas in contact with the device
	Concurrent neurological injury or any other issue that in the opinion of the investigator would confound the results
	Pregnancy

AIS American Spinal Injury Association (ASIA) impairment scale, ISNCSCI International Standards for Neurological Classification of SCI, NLI neurological level of injury

communication at in- and outpatient facilities, as well as written advertisement for the study at each centre and in consumer magazines.

The study protocol and all tests were systematically reviewed at two kick-off meetings prior to study start. All researchers and therapists involved in the study attended in order to ensure consistency in training and testing procedures.

Training protocol

This study used the two exoskeletons manufactured by Ekso Bionics, the Ekso ($n = 8$ participants) and the Ekso GT ($n = 44$ participants). Control of the walk-mode was done by the three settings Max, Fixed or Adapt. Either a front-wheeled walker or crutches were used as assistive devices. At least one Ekso-certified physiotherapist assisted and guided the participant while walking.

The training protocol consisted of gait training three times per week for eight weeks and the training protocol was considered completed if, at least, 16 out of the 24 training sessions (TS) were attended. The training intervention was given as an “add on” to existing training. The study did not control for other types of training the participants participated in.

Assessments

Training characteristics of the gait training were described by the outcome variables total up time (time standing plus time walking), walk time (time in walk motion) and number of steps, recorded by the device during the TS, alongside the walk-mode and the assistive device used. After each TS the participants' Rate of Perceived Exertion (RPE) on the Borg Scale (6 = very easy to 20 = very exhaustive) [15] was recorded by asking the question: “what was your perceived exertion for the whole TS on a scale from a 6 to 20?” [16].

Skin integrity at contact points with the device was investigated before and after each TS and any adverse events were documented. Skin ulcers were categorized according to The US National Pressure Ulcer Advisory Panel and European Pressure Ulcer Advisory Panel pressure ulcer classification system [17]: Category I, Non-blanchable Erythema; Category II, Partial Thickness Skin Loss; Category III, Full Thickness Skin Loss; Category IV, Full Thickness Tissue Loss; Unstageable, Depth Unknown.

A neurological examination was performed, according to the ISNCSCI [18, 19] at baseline, at end of the training period (TS24) and at a follow-up (FU) session 4 weeks after the last TS. Lower Extremity Motor Score (LEMS) [20] was used as an outcome measure instead of the total upper and lower extremity motor score since LEMS has shown to be a

better predictor of gait function than the total score [21]. SCI-subgroups were defined by three dichotomizations: Tetraplegia (neurological level of injury, NLI C1–C8) or paraplegia (NLI T1–L2), recently injured (time since injury, TSI <1 year) or chronically injured (TSI \geq 1 year), and Motor complete SCI (American Spinal Injury Association Impairment Scale, AIS A and B) or motor incomplete (AIS C and D).

Participants who had or acquired gait function during the training period performed the following tests: 10 Metre Walk Test (10MWT) [20, 22–24], Timed Up and Go (TUG) [22, 23], Berg Balance Scale (BBS) [25, 26] and Walking Index for Spinal Cord Injury II (WISCI II) [20, 24]. These tests were recorded at baseline, midway (TS12), at end (TS24) and at FU. The 10MWT was performed at comfortable speed and with flying start. Gait function without the exoskeleton was defined as the ability to complete the 10MWT independently without an assistant, with or without a walker or crutches and/or with a brace. Only participants with LEMS \geq 1 were included in the analysis of gait function.

Heart rate (HR) and blood pressure (BP) measurements were recorded in sitting position before walking and after 10 min of walking. Change from sitting to walking HR and BP was used as an outcome measure of physical strain and repeated measures were performed at TS1, TS12 and TS24 to test change over time.

Statistical methods

Repeated measures were analysed with a linear Mixed Model analysis, using compound symmetry for the repeated covariance type, group differences were assessed as a fixed factor and pairwise comparisons were adjusted with Bonferroni correction. Changes in number of persons with gait function was analysed with McNemar's test for dichotomous variables. Statistical significance was set at $\alpha = 0.05$. Statistical analyses were performed with IBM SPSS Statistics version 22 (IBM Corp., Released 2013. Armonk, NY, USA).

Statement of ethics

All applicable institutional and governmental regulations concerning the ethical use of human volunteers were followed during the course of this research. All the necessary approvals were obtained in each centre. All participants received oral as well as written information about the study before written consent was obtained. The study followed the Helsinki Declaration guidelines. The study was registered at ClinicalTrials.gov with identifier: NCT02132702.

Table 2 Study population characteristics

	Included (<i>n</i> = 52)	Excluded (<i>n</i> = 8)
Age, median (IQR) (years)	35.8 (27.5–52.6)	47 (32.5–61.8)
Gender	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)
Men	36 (69.2%)	6 (75%)
Woman	16 (30.8%)	2 (25%)
BMI, median (IQR) (m/kg ²)	24.1 (22.0–26.2)	22.5 (21.0–24.4)
Time since injury	<i>n</i> (%); median (IQR) (years)	<i>n</i> (%); median (IQR) (years)
Recently injured (TSI ≤1 year)	25 (48%); 0.3 (0.2–0.4)	2 (25%); 0.5 (0.4–0.6)
Chronically injured (TSI >1 year)	27 (52%); 5.5 (2.1–10.8)	6 (75%); 13.7 (7.2–28.5)
Spinal cord injury aetiology	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)
Sport/Leisure	16 (30.8%)	1 (12.5%)
Assault	2 (3.8%)	0 (0%)
Transport	17 (32.7%)	2 (25%)
Fall	7 (13.5%)	1 (12.5%)
Other traumatic cause	1 (1.9%)	0 (0%)
Non-traumatic spinal cord dysfunction	9 (17.3%)	4 (50%)
NLI and severity of injury at baseline	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)
C1–C4 AIS A, B, C	0 (0%)	0 (0%)
C5–C8 AIS A, B, C	4 (7.7%)	2 (25%)
T1–S5 AIS A, B, C	29 (55.8%)	4 (50%)
All AIS D	19 (36.5%)	2 (25%)
Grouping of neurological injury	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)
Motor complete tetraplegia (C1–C8, AIS A and B)	3 (5.8%)	1 (12.5%)
Motor incomplete tetraplegia C7–C8, AIS A and B	11 (21.2%)	1 (12.5%)
Motor complete paraplegia T1–L2, AIS A and B	22 (42.3%)	3 (37.5%)
Motor incomplete paraplegia T1–L2, AIS C and D	16 (30.8%)	3 (37.5%)

AIS American Spinal Injury Association Impairment Scale, BMI body mass index, IQR interquartile range, NLI neurological level of injury, TSI time since injury

Results

Population characteristics are shown in Table 2 and details on centres are listed as Supplementary Material 1.

Feasibility and adherence to the protocol and adverse events

Eligibility criteria were met by 60 participants. Of these, completed 52 participants (87%) the training protocol and 8 dropped out. Reasons for drop out were time constraint (*N* = 2), surgery not related to the training (*N* = 1), adverse events with ankle swelling (*N* = 3), and concurrent medical conditions (*N* = 2, one participant had a previous minor traumatic brain injury and one had a previous minor stroke). The two concurrent medical conditions were at the screening session evaluated not to affect training or confirmed the results, but spasticity was too prominent during

the first TS and the participants were excluded. There were no serious adverse events and no falls. The reported adverse events and skin issues are listed in Table 3.

Change in training characteristics over time

The group that adhered to the training protocol (*N* = 52) had a median number of 21 (88%) completed sessions (IQR 20–23.5, range 17–24). The training characteristics up time, walk time, ratio between the two and number of steps are shown in Fig. 1a–c. All training characteristics increased significantly from TS1 to TS24 in a mixed model analysis (up time: *F* = 2.168, *P* < 0.001; walk time: *F* = 10.988, *P* < 0.001; steps: *F* = 15.556, *P* < 0.001), including all subgroups: recently and chronically injured, paraplegia and tetraplegia and incomplete and complete injury (*P* < 0.001). There were no differences in up time between groups (no interactions, no main effects). Walk time was longer for

Table 3 Adverse events and skin issues

Adverse events that lead to exclusion ($n = 3$; chronic AIS A–B)

Swelling of the ankle joint

Occurred the day after training, unilaterally. Nothing unexpected occurred during the training session. In two of the cases, the joint effusion was preceded by pain or spasticity in the hip of the same leg after training. Standard X-rays of the 3 ankles showed no fracture and with rest the swelling disappeared.

Adverse events that did not lead to exclusion or drop out ($n = 19$)

Dizziness or syncope ($n = 9$)

Dizziness was reported by eight participants at one or more occasions and the session was stopped (participants NLI-AIS: C7-B, T4-A, T4-A, T9-B, T10-A, T10-A, T11-C and T12-C)

One participant experienced a syncope (T3-A) while walking. Was helped to sit without problems. No injuries occurred.

Neurological symptoms ($n = 3$)

Sensory disturbances in hand while walking with crutches—resolved by switching walker with crutches.

Mechanical errors and pain in relation to sit-to-stand ($n = 5$):

Device error that cancelled the training ($n = 2$) and episodes during stand-to-sit procedure that caused pain around the ribs or sacrum ($n = 3$)

Skin issues ($n = 9$)

Blanching erythema or non-blanching Category I PU ($n = 5$)

Locations thigh, tibia, instep of foot at contact points with the device or at the heel

Category II PU ($n = 4$)

Location shoulder at contact point with backpack strap ($n = 1$). The strap was too tight and scratched the skin, causing a blister.

Location thigh ($n = 2$). The strap caused skin abrasion. Resolved by new straps from the manufacturer.

Location instep of the foot ($n = 1$). Contact point of foot strap. Resolved by new footwear.

AIS American Spinal Injury Association Impairment Scale, NLI neurological level of injury, PU pressure ulcer

chronically injured participants compared to recently injured participants with a mean difference of 5.3 min (95% confidence interval (CI) 0.8–9.8; $P = 0.22$), but there was no difference in the number of steps in a TS. There were no group differences between participants with paraplegia versus tetraplegia in walk time ($F = 2.821$, $P = 0.100$), or number of steps in a session ($F = 1.358$, $P = 0.250$). There were no differences in walk time for participants with incomplete, versus complete injuries ($F = 1.532$, $P = 0.222$). The participants with incomplete injuries had more steps per session than the group with complete SCI, the mean difference was 335 steps (95% CI 112–558, $P = 0.004$).

Figure 1e shows the distribution at each TS of participants using the two assistive devices: walker, or crutches. Figure 1f shows the distribution of participants using each of the three walk-modes: Max, Fixed and Adapt.

Physical exertion during walking

The RPE at each TS is shown in Fig. 1d. The median Borg values correspond to “light” to “somewhat hard” exertion. A mixed model analysis showed a significant decrease over time of RPE ($F = 2.269$, $P = 0.001$). There were no significant group differences in RPE between participants with recently vs. chronically injuries ($F = 0.45$, $P = 0.833$), participants with tetra- vs. paraplegia ($F = 0.000$, $P = 0.983$) or complete vs. incomplete SCI ($F = 0.004$, $P = 0.948$).

There were no significant differences over time for HR, or BP between time points TS1, TS12 and TS24 ($P > 0.05$). Within the session, HR increased 15–21% ($P < 0.001$) from sitting to walking at the three time points but corresponding BP did not change significantly.

Number of persons with gait function outside of the exoskeleton

Figure 2 shows the changes in number of participants with gait function over time, split between recently injured and chronically injured participants. In the recently injured group, five participants (20%) had gait function at baseline which increased to 14 (56%) at TS24, (test statistic = 7.11, $P = 0.004$) and to 15 participants (60%) at follow up (test statistics = 0, $P = 1.00$). In the chronically injured group, 11 participants (41%) had gait function at baseline. One chronically injured participant acquired gait function during the training period and retained this at follow up, making a total of 12 (44%). The participant had a 13 years old T12 injury, AIS D and changed LEMS from 36 to 37 from screening to TS24 and at follow up.

Figure 3 shows the individual plots for the subgroup of participants who had gait function outside of the exoskeleton. Table 4 illustrate the estimated marginal means and test statistics from a mixed model analysis of the gait tests, at each time point for the same participants. The recently injured participants significantly improved TUG, 10MWT, BBS and LEMS but not WISCI II from baseline to TS24. The chronically injured participants significantly improved TUG and BBS but not 10MWT, WISCI II or LEMS from baseline to TS24. These changes were retained at follow up in both groups. Two chronically injured participants with complete SCI reported a subjective experience of improved sitting balance after the two months of training.

Discussion

This study assessed safety, feasibility, changes in training characteristics, RPE and changes in gait function of an eight week training programme with the exoskeletons from Ekso

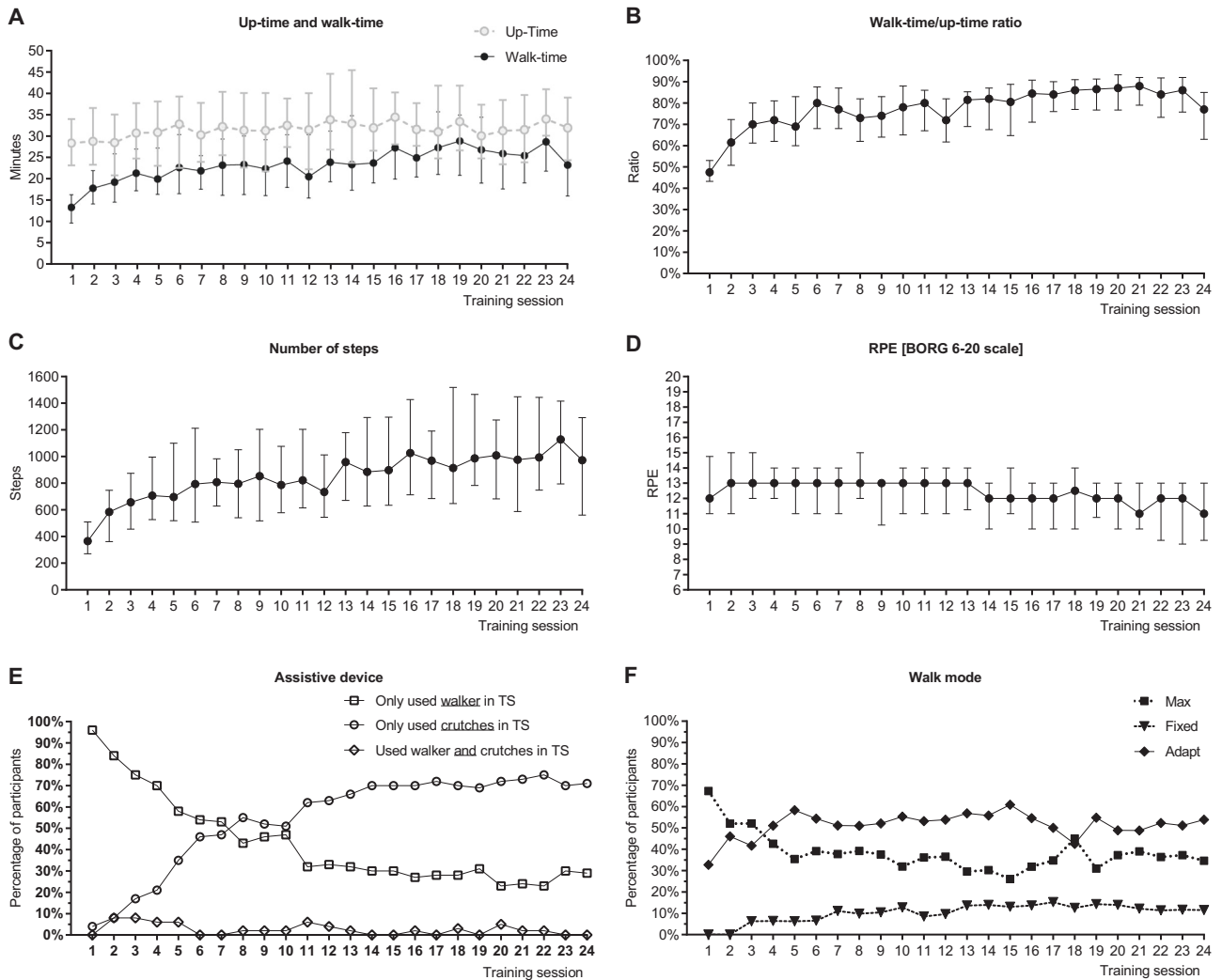


Fig. 1 Training characteristics while walking with the exoskeleton at each training session. **a** Median up time and walk time in minutes, **b** ratio of walk time and up time; **c** median number of steps; **d** Median RPE on the Borg Scale (6–20); **e** distribution of participants using

either walker or crutches as assistive devices at the training session; **f** walk-modes (Max, Fixed, Adapt). Error bars representing IQR. Abbreviations: RPE, Rate of Perceived Exertion; IQR, Interquartile range

Bionics for persons with SCI. The study documented no serious adverse events but recorded a number of skin issues. It was feasible for all included SCI subgroups to complete the training protocol and to increase training characteristics up time, walk time and steps and, documented improvements in gait tests without the use of the exoskeleton.

Safety and feasibility

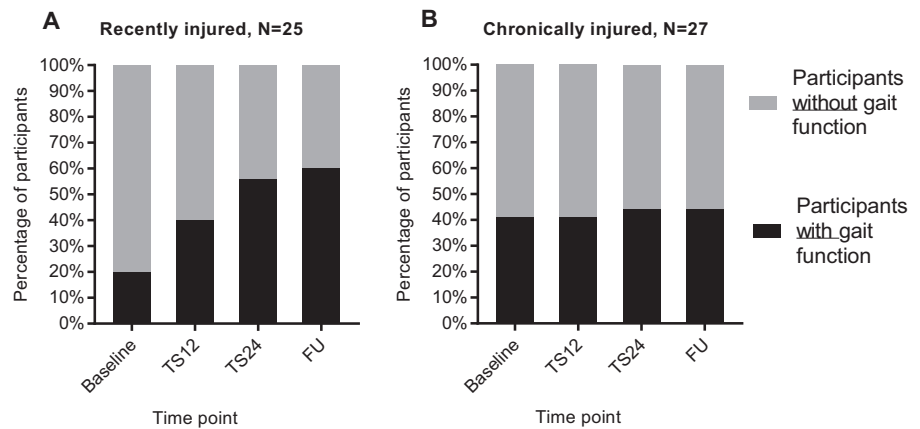
In this study, 88% of TS were completed: equivalent to 2.6 completed sessions per week, which was sufficient to lead to the progression in training characteristics for all subgroups. There was no difference in up time between SCI subgroups and only minor differences between subgroups in the outcomes of training characteristics. Transition from walker to crutches, which could reflect an improved level of

control, happened primarily within the first four weeks of training.

Lessons to be learned were the importance of a carefully considered assessment of time consumption, the matching of expectations with the participants and close evaluation of concurrent medical conditions of participants.

The three participants who experienced a swollen joint the day following training had chronic SCI and it was concluded that the injuries were due to overuse. Benson et al. [27] reported a swollen ankle, in a study using ReWalk (Argo Medical Technologies Ltd, Yokneam Ilit, Israel), following the same pattern with joint effusion the day after training. The risk of overuse injuries should be considered when an extensive gait training programme is introduced to individuals with chronic injury who has not walked or stood up regularly for several years. A previous

Fig. 2 Distribution of participants with and without gait function over time among recently injured **a** and chronically injured **b**. *LEMS* Lower Extremity Motor Score, *TS* training session, *TSI* time since injury



study [10] on the Ekso reported skin issues of category I in contact areas with the skin and similar findings have also been reported with the ReWalk [27].

Overall, we conclude that training with the exoskeletons from Ekso Bionics is safe, in line with the results of previous studies [12]. However, it is important that particular attention is given to prone skin.

Physical strain and RPE

Robotic exoskeletons have been designed for gait training in rehabilitation facilities, but can potentially be used as mobility devices for persons with paralysis. The devices can be seen as a further development of mechanical orthoses, such as the reciprocating gait orthosis. The daily use of these were often limited because of high energy demand and fatigue experienced after walking short distances [28] and have resulted in limited long-term use by individuals [29]. Self-perceived exertion was in the range from “fairly light” to “somewhat hard”, which was supported by the relative low increase in HR measure of 15–21% from sitting to standing. This result is also in line with previous findings of walking with an exoskeleton [8, 12]. Interestingly, we did not find subgroup differences in RPE. The reason could be that different levels of assistance from exoskeleton were allowed. It should also be noted that the subjective Borg RPE may not be accurate in SCI [30]. However, all taken together, the results indicate that walking can be performed for an extended period of time by persons with a variety of SCI.

Changes in gait function without the exoskeleton and LEMS

The recently injured participants who had gait function without the exoskeleton improved in TUG, 10MWT, BBS and LEMS from baseline to TS24 and to follow up. Chronically injured participants improved TUG and BBS in the same periods. The significant changes from baseline to

follow up indicate that these changes were sustained over time. Some degree of neurological recovery would be expected in the early phase after injury whereas this is less likely to happen in the chronic phase [4, 5, 31]. The increase seen in LEMS in the recently injured group but not in the chronically injured group could be a reflection of that.

Improvements in 10MWT, TUG and LEMS have been reported after three months of training with the exoskeleton HAL (Hybrid Assistive Limb; Cyberdyne, Inc., Japan) [32] and on 10MWT and TUG using the Lokomat [33]. The latter study [33] also found WISCI II to be less sensitive to changes in gait function in complete SCI compared to the 10MWT and TUG. The same could be suggested to be the case in our study.

The minimal clinically important difference (MCID) for the timed tests was reported by Lam et al. [34] to be 10.8 s (s) for the TUG test and 0.13 m/s for the 10MWT and the minimal detectable difference (MDD) was 3.9 s for the TUG test and 0.05 m/s for 10MWT. These were calculated on distribution scores measured over a three month period. Similar values were reported by Wu et al. [35]. In our study TUG improved by 7.0 and 7.8 s from baseline to TS24 for recently and chronically injured respectively. Gait speed in the 10MWT increased by 0.07 m/s for both groups, based on the marginal means. These values are above MDD but below MCID. However, considering the relatively limited training period of two months and the fact that the tests were performed at comfortable speed, these results could indicate a potential for clinically relevant changes.

The improvements in the gait tests TUG and BBS in the chronically injured group could reflect improvements primarily in balance function, also supported by case reports in this study of improved sitting balance. This seems plausible, since walking with the device relies on correct weight shift from one leg to the other for initiating the next step. Training weight shift should even facilitate the training of balance skills. This could be a direction for future studies to explore.

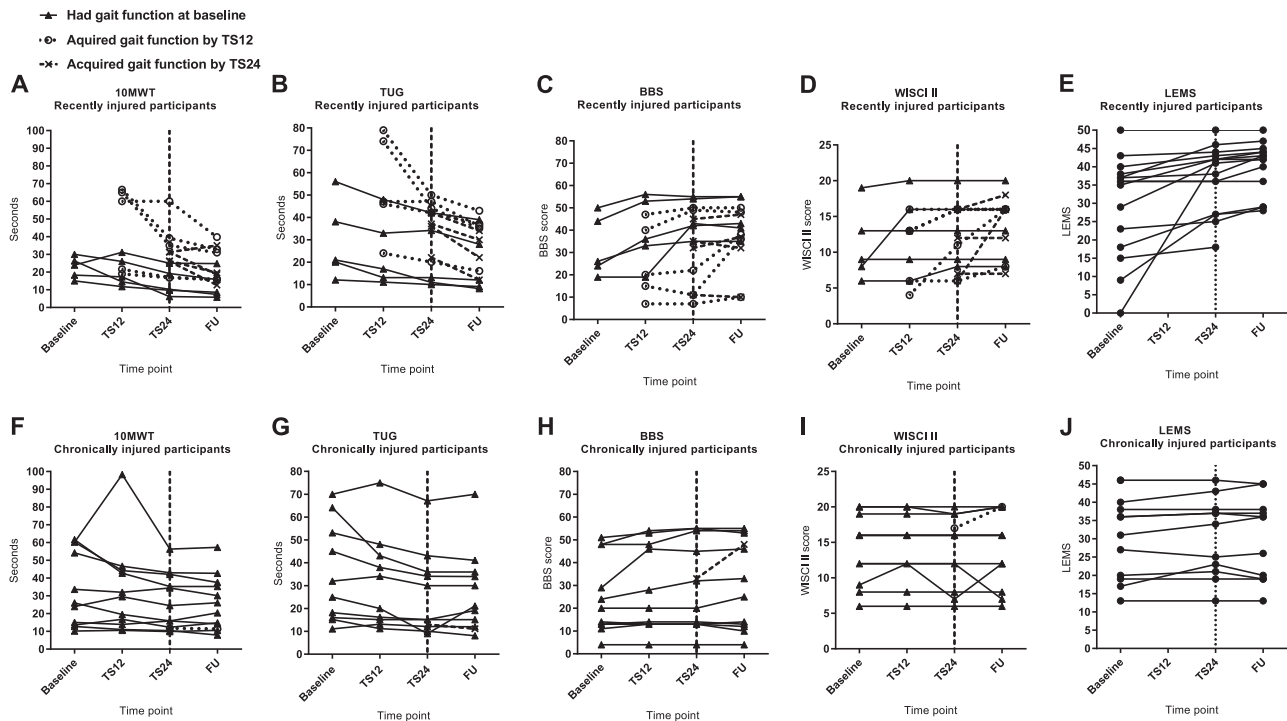


Fig. 3 Gait tests, balance tests and lower extremity motor score (LEMS) over time. Group statistics are shown in Table 4. *TUG*, Timed Up and Go, *10MWT*, 10 Metre Walk Test, *BBS*, Berg Balance Scale,

WISCI II, Walking Index for Spinal Cord Injury II, *LEMS*, Lower Extremity Motor Score

Strengths and limitations

A strength of this study is that we included both participants with para- and tetraplegia, recent (<1 year) and chronic (>1 year) injuries and motor complete as well as incomplete SCI. This reflects the nature of the SCI population [36] and increases external validity. However, there is a selection bias of the study population, since the study was non-blinded and non-controlled and only participants who could commit to the training protocol were included. This would not reflect the SCI population as a whole. The heterogeneity of the study population resulted in relatively small sample sizes for the subgroups and lowered the statistical power in calculations. The differences between the two versions of devices from Ekso Bionics, the Ekso and the Ekso GT were considered minor and not to confound the results with regards to the objective of the study. Hence, both versions were allowed in the study. Participants from the age of 15 were allowed according to the protocol but none under the age of 18 were included.

To our knowledge, no other studies have tested gait function outside of the device with this or a similar over ground walking exoskeleton. However it should be stressed that the documented changes in the gait tests cannot be assigned to the exoskeleton training intervention with this current study design.

Conclusion

In conclusion, this multicentre study showed that the exoskeletons from Ekso Bionics is safe and feasible for use by persons with SCI, including persons with paraplegia as well as tetraplegia, recent and chronic injury as well as complete and incomplete SCI. Likewise, it was feasible for all the subgroups to increase training characteristics during training. Self-reported RPE, supported by HR measurements, was relatively low and indicates that the device can be used for longer periods of time. For those participants with gait function outside of the exoskeleton, results indicate improvements primarily in balance. This strongly supports continued research in future randomized controlled trials to test wearable exoskeleton gait training in comparison to other types of gait training.

Data archiving

All relevant data are within this manuscript and raw data are archived by the authors.

Acknowledgements We thank Linda Jones, PT, MS, Consultant, for writing the initial protocol. We would also like to thank all participants with SCI for being part of the study and to express our gratitude to the following therapists who took part in the training protocol and data collection: Mette Skov Henriksen and Mats Christer Nilfyr (Clinic for Spinal Cord Injuries, Rigshospitalet, University of Copenhagen,

Table 4 Gait and balance tests of participants with gait function

		Estimated marginal means (95% CI)				Univariate test statistics		Pairwise comparisons (<i>P</i> -value)		
		Baseline	TS12	TS24	Follow up	F-test	<i>P</i> -value	Baseline vs. TS12	Baseline vs. TS24	Baseline vs. FU
Recently injured (<i>n</i> = 15)	TUG [s]	38.3 (30.5–46.1)	36.6 (29.0–44.2)	31.3 (23.8–38.8)	28.3 (20.8–35.8)	11.030	<0.001	1.000	0.007	<0.001
	10MWT [s]	35.3 (26.5–44.1)	35.8 (27.1–44.4)	28.6 (20.0–37.1)	26.0 (17.5–34.4)	9.127	<0.001	1.000	0.041	0.002
	BBS	25.4 (18.2–32.5)	28.8 (21.8–35.8)	31.5 (24.6–38.4)	33.3 (26.4–40.2)	9.846	<0.001	0.183	0.001	<0.001
	WISCI II	12.5 (10.5–14.4)	12.6 (10.7–14.6)	12.8 (11.0–14.7)	13.7 (11.8–15.5)	1.667	0.183	1.000	1.000	0.365
	LEMS	19.4 (11.6–27.3)	24.1 (16.3–32.0)	—	24.0 (16.1–31.8)	5.082	0.01	—	0.022	0.028
Chronically injured (<i>n</i> = 12)	TUG [s]	35.0 (21–49.0)	31.4 (17.4–45.4)	27.2 (13.2–41.2)	28.7 (14.7–42.6)	5.558	0.004	0.555	0.005	0.028
	10MWT [s]	33.8 (20.8–46.8)	33.2 (20.2–46.2)	27.3 (14.3–40.3)	27.0 (14.0–40.0)	2.582	0.072	1.000	0.322	0.268
	BBS	25.0 (12.4–37.6)	27.8 (15.2–40.4)	28.9 (16.3–41.5)	29.0 (16.4–41.6)	4.582	0.009	0.177	0.021	0.017
	WISCI II	14.0 (10.7–17.3)	14.3 (11.0–17.6)	13.7 (10.4–17.0)	13.9 (10.6–17.2)	0.466	0.708	1.000	1.000	1.000
	LEMS	14.5 (7.7–21.3)	14.8 (8.0–21.6)	—	14.7 (7.8–21.5)	0.310	0.735	—	1.000	1.000

Individual plots are shown in Fig. 3. Pairwise comparisons are Bonferroni corrected

BBS Berg Balance Scale, *CI* confidence interval, *LEMS* Lower Extremity Motor Score, *TUG* timed up and go, *TSI* time since injury, *WISCI II* Walking Index for Spinal Cord Injury II, *10MWT* 10 metre walk test

Hornbaek, Denmark); Michael Baumberger and Ines Bersch-Porada (Swiss Paraplegic Centre (SPC), Nottwil, Switzerland); Sebastian Stallasch and Sebastian Lux (Universitäts- und Rehabilitationskliniken (RKU), Ulm, Germany); Esperanza Moreno and German Novillo (Fundación Lesionado Medular (FLM), Madrid, Spain); Niklas Fransson, Anna-Karin Hansson, Anna Granström and Mikael Lundgren (Clinical Department of Rehabilitation Medicine at Linköping University Hospital, Jönköping hospital and Västervik hospital, Sweden); Margareta Arnell and Peter Svensson (Spinal Cord Rehabilitation Unit, Uppsala University Hospital, Sweden); Ole Christian Andersen, Anna-Beth Nettelund, Trygve Danielsen, Gyri S. Ingebretsen (Sunnaas Sykehus HF, Oslo, Norway); Eloy Opisso, Raquel Lopez, Josep Medina, Manel Ochoa and Eva Morales (Institut Guttmann, Neurorehabilitation Hospital, Barcelona, Spain); David Gobets, Mark van de Mijl Dekker, Ruth Sijsma (Heliomare Rehabilitation Center, Wijk aan Zee, The Netherlands). All authors were supported by their institutions' internal funds. Ekso Bionics™ provided an unconditional grant for protocol writing, salary for the clinical study lead, and expenses related to the shared database to compile data across the nine centres.

Funding Each centre was funded independently by grants or internal funds required for data collection on site. Department of Rehabilitation Medicine and Department of Medical and Health Sciences, Linköping University, Linköping, Sweden were funded by Stiftelsen Promobilia, Region Östergötland and Medical Research Council of Southeast Sweden. Spinal Cord Rehabilitation Unit, Uppsala University Hospital, Sweden was funded by Uppsala University Hospital ALF funds. Sunnaas Rehabilitation Hospital, Nesoddtangen, Norway was funded by Sunnaas Stiftelsen (The Sunnaas Foundation). Remaining centres

were funded by internal funds. Ekso Bionics provided an unconditional grant for protocol writing, salary for the clinical study lead, and expenses related to the shared database to compile data across the nine centres.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no competing interests.

References

- 1 Kirshblum SC, Priebe MM, Ho CH, Scelza WM, Chiodo AE, Wuermser L-A. Spinal Cord Injury Medicine. 3. Rehabilitation Phase After Acute Spinal Cord Injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2007;88:S62–70.
- 2 Ditunno PL, Patrick M, Stineman M, Ditunno JF. Who wants to walk? Preferences for recovery after SCI: a longitudinal and cross-sectional study. *Spinal Cord*. 2008;46:500–6.
- 3 Burns SP, Golding DG, Rolle WA, Graziani V, Ditunno JF. Recovery of ambulation in motor-incomplete tetraplegia. *Arch Phys Med Rehabil*. 1997;78:1169–72.
- 4 Mehrholz J, Kugler J, Pohl M. Locomotor training for walking after spinal cord injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD006676.
- 5 Waters RL, Yakura JS, Adkins RH, Sie I. Recovery following complete paraplegia. *Arch Phys Med Rehabil*. 1992;73:784–9.
- 6 Van Kammen K, Boonstra A, Reinders-Messelink H, den Otter R. The Combined Effects of Body Weight Support and Gait Speed on

- Gait Related Muscle Activity: A Comparison between Walking in the Lokomat Exoskeleton and Regular Treadmill Walking. *PLoS ONE*. 2014;9:e107323.
- 7 Stamatakis E, Rogers K, Ding D, Berrigan D, Chau J, Hamer M, et al. All-cause mortality effects of replacing sedentary time with physical activity and sleeping using an isotemporal substitution model: a prospective study of 201,129 mid-aged and older adults. *Int J Behav Nutr Phys Acta*. 2015;12:121.
 - 8 Kozlowski AJ, Bryce TN, Dijkers MP. Time and effort required by persons with spinal cord injury to learn to use a powered exoskeleton for assisted walking. *Top Spinal Cord Inj Rehabil*. 2015;21:110–21.
 - 9 Zeilig G, Weingarden H, Zwecker M, Dudkiewicz I, Bloch A, Esquenazi A. Safety and tolerance of the ReWalk exoskeleton suit for ambulation by people with complete spinal cord injury: a pilot study. *J Spinal Cord Med*. 2012;35:96–101.
 - 10 Kolakowsky-Hayner SA. Safety and Feasibility of using the EksoTM Bionic Exoskeleton to Aid Ambulation after Spinal Cord Injury. *J Spine* 2013. <https://doi.org/10.4172/2165-7939.S4-003>
 - 11 Esquenazi A, Talaty M, Packer A, Saulino M. The ReWalk powered exoskeleton to restore ambulatory function to individuals with thoracic-level motor-complete spinal cord injury. *Am J Phys Med Rehabil Assoc Acad Physiatr*. 2012;91:911–21.
 - 12 Miller LE, Zimmermann AK, Herbert WG. Clinical effectiveness and safety of powered exoskeleton-assisted walking in patients with spinal cord injury: systematic review with meta-analysis. *Med Devices Auckl NZ*. 2016;9:455–66.
 - 13 Sale P, Russo EF, Russo M, Masiero S, Piccione F, Calabrò RS, et al. Effects on mobility training and de-adaptations in subjects with Spinal Cord Injury due to a Wearable Robot: a preliminary report. *BMC Neurol*. 2016;16:12.
 - 14 Kressler J, Thomas CK, Field-Fote EC, Sanchez J, Widerström-Noga E, Cilien DC, et al. Understanding Therapeutic Benefits of Overground Bionic Ambulation: Exploratory Case Series in Persons With Chronic, Complete Spinal Cord Injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014;95:1878–87.
 - 15 Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14:377–81.
 - 16 Anon. Perceived Exertion (Borg Rating of Perceived Exertion Scale) | Physical Activity | CDC. <https://www.cdc.gov/physicalactivity/basics/measuring/exertion.htm> (accessed 26 Apr 2017).
 - 17 National Pressure Ulcer Advisory Panel, European Pressure Ulcer Advisory Panel and Pan Pacific Pressure Injury Alliance. Prevention and Treatment of Pressure Ulcers: Quick Reference Guide. Emily Haesler. Osborne Park, Western Australia: Cambridge Media; 2014. Available at: <http://www.npuap.org/wp-content/uploads/2014/08/Quick-Reference-Guide-DIGITAL-NPUAP-EPUAP-PPPIA-Jan2016.pdf> (accessed on 15 Aug 2016).
 - 18 Kirshblum SC, Burns SP, Biering-Sorensen F, Donovan W, Graves DE, Jha A, et al. International standards for neurological classification of spinal cord injury (revised 2011). *J Spinal Cord Med*. 2011;34:535–46.
 - 19 Itzkovich M, Gelernter I, Biering-Sorensen F, Weeks C, Laramee MT, Craven BC, et al. The Spinal Cord Independence Measure (SCIM) version III: reliability and validity in a multi-center international study. *Disabil Rehabil*. 2007;29:1926–33.
 - 20 Alexander MS, Anderson K, Biering-Sorensen F, Blight AR, Brannon R, Bryce T, et al. Outcome Measures in Spinal Cord Injury. *Spinal Cord*. 2009;47:582–91.
 - 21 Marino RJ, Graves DE. Metric properties of the ASIA motor score: subscales improve correlation with functional activities. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004;85:1804–10.
 - 22 Poncumhak P, Saengsuwan J, Kamruecha W, Amatachaya S. Reliability and validity of three functional tests in ambulatory patients with spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2013;51:214–7.
 - 23 van Hedel HJ, Wirz M, Dietz V. Assessing walking ability in subjects with spinal cord injury: validity and reliability of 3 walking tests. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005;86:190–6.
 - 24 Jackson AB, Carnel CT, Ditunno JF, Read MS, Boninger ML, Schmelzer MR, et al. Outcome measures for gait and ambulation in the spinal cord injury population. *J Spinal Cord Med*. 2008;31:487–99.
 - 25 Wirz M, Müller R, Bastiaenen C. Falls in persons with spinal cord injury: validity and reliability of the Berg Balance Scale. *Neurorehabil Neural Repair*. 2010;24:70–7.
 - 26 Lemay J-F, Nadeau S. Standing balance assessment in ASIA D paraplegic and tetraplegic participants: concurrent validity of the Berg Balance Scale. *Spinal Cord*. 2010;48:245–50.
 - 27 Benson I, Hart K, Tussler D, Middendorp van JJ. Lower-limb exoskeletons for individuals with chronic spinal cord injury: findings from a feasibility study. *Clin Rehabil*. 2016;30:73–84.
 - 28 Bernardi M, Canale I, Castellano V, Di Filippo L, Felici F, Marchetti M. The efficiency of walking of paraplegic patients using a reciprocating gait orthosis. *Paraplegia*. 1995;33:409–15.
 - 29 Sykes L, Edwards J, Powell ES, Ross ER. The reciprocating gait orthosis: long-term usage patterns. *Arch Phys Med Rehabil*. 1995;76:779–83.
 - 30 Lewis JE, Nash MS, Hamm LF, Martins SC, Groah SL. The relationship between perceived exertion and physiologic indicators of stress during graded arm exercise in persons with spinal cord injuries. *Arch Phys Med Rehabil*. 2007;88:1205–11.
 - 31 Waters RL, Adkins RH, Yakura JS, Sie I. Motor and sensory recovery following incomplete tetraplegia. *Arch Phys Med Rehabil*. 1994;75:306–11.
 - 32 Aach M, Cruciger O, Sczesny-Kaiser M, Höffken O, Meindl RC, Tegenthoff M, et al. Voluntary driven exoskeleton as a new tool for rehabilitation in chronic spinal cord injury: a pilot study. *Spine J Off J North Am Spine Soc*. 2014;14:2847–53.
 - 33 Wirz M, Zemon DH, Rupp R, Scheel A, Colombo G, Dietz V, et al. Effectiveness of automated locomotor training in patients with chronic incomplete spinal cord injury: A multicenter trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005;86:672–80.
 - 34 Lam T, Noonan VK, Eng JJ. A systematic review of functional ambulation outcome measures in spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2008;46:246–54.
 - 35 Wu X, Liu J, Tanadini LG, Lammertse DP, Blight AR, Kramer JLK, et al. Challenges for defining minimal clinically important difference (MCID) after spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2015;53:84–91.
 - 36 Ijzerman MJ, Baardman G, Hermens HJ, Veltink PH, Boom HBK, Zilvold G. Comparative trials on hybrid walking systems for people with paraplegia: An analysis of study methodology. *Prosthet Orthot Int*. 1999;23:260–73.

Affiliations

Carsten Bach Baunsgaard¹ · Ulla Vig Nissen¹ · Anne Katrin Brust² · Angela Frotzler² · Cornelia Ribeill³ · Yorck-Bernhard Kalke³ · Natacha León⁴ · Belén Gómez⁴ · Kersti Samuelsson⁵ · Wolfram Antepohl⁵ · Ulrika Holmström⁶ · Niklas Marklund⁶ · Thomas Glott⁷ · Arve Opheim^{7,8} · Jesus Benito⁹ · Narda Murillo⁹ · Janneke Nachtgeal¹⁰ · Willemijn Faber¹⁰ · Fin Biering-Sørensen¹

-
- ¹ Clinic for Spinal Cord Injuries, Rigshospitalet, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark
 - ² Swiss Paraplegic Centre (SPC), Nottwil, Switzerland
 - ³ SCI Centre Orthopaedic Department Ulm University, Ulm, Germany
 - ⁴ Fundación Lesionado Medular (FLM), Madrid, Spain
 - ⁵ Department of Rehabilitation Medicine and Department of Medical and Health Sciences, Linköping University, Linköping, Sweden
 - ⁶ Spinal Cord Rehabilitation Unit, Uppsala University Hospital, Uppsala, Sweden
 - ⁷ Sunnaas Rehabilitation Hospital, Nesoddtangen, Norway
 - ⁸ Rehabilitation Medicine, Institute of Neuroscience and Physiology, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden
 - ⁹ Institute Guttmann, Neurorehabilitation Hospital, Barcelona, Spain
 - ¹⁰ Heliomare Rehabilitation Center, Wijk aan Zee, The Netherlands

Von: [Motoaki Komiya](#)
An: [Joel Vicky](#); [Sommer, Martina](#)
Cc: [Illhardt, Christine](#); [Lieck, Fred](#); [鈴木 庸平](#)
Betreff: Re: UA MB 23.03.2023 | I.mdl. Anh._Feedbackth. ER-21-006 | Einladung
Datum: Dienstag, 4. April 2023 11:08:59

**ACHTUNG: Hierbei handelt es sich um eine externe E-Mail. Seien Sie achtsam beim Öffnen von Links und Anhängen.
Sollten Sie sich unsicher sein, kontaktieren Sie uns gern unter it@g-ba.de.**

Sehr geehrte Damen und Herren,
sehr geehrte Frau Sommer,

Vielen Dank für die Gelegenheit einer mündlichen Stellungnahme bei der Anhörung zur Erprobungs-Richtlinie „Neuromuskuläre Feedbacktherapie bei Querschnittlähmung“ (ER-21-006) am 23. März 2023.

Bitte erlauben Sie mir, noch einige wichtige Anmerkungen zu Diskussionspunkten zu machen, die aus unserer Sicht bei der Anhörung nicht hinreichend geklärt werden konnten.

1. Es gab eine Diskussion, ob eine neuromuskuläre Feedbacktherapie mit dem „Hybrid Assistive Limb“-System (HAL) im ambulanten Bereich möglich sei. Aus therapeutischer Sicht scheint uns die Frage „ambulant oder stationär“ nicht relevant, solange ein Zentrum die nötige fachliche Expertise mitbringt und die Verfügbarkeit eines HAL und eines Sturzsicherungssystems sichergestellt ist.
2. Es wurde argumentiert, die Behandlung mit HAL sei eine „kombinierte“ Therapie, da sie immer mit körpergewichtsunterstütztem Laufbandtraining (BWSTT) einhergehe. Weder Körpergewichtsunterstützung noch Laufband sind jedoch für ein Training mit HAL zwingend, nur ein Sturzsicherungssystem muss vorhanden sein. Beim HAL-Training gibt es beispielsweise auch die Option eines „overground“-Trainings der Gehfunktion.
3. Es wurde angedeutet, dass einige der vom G-BA vorgeschlagenen Vergleichsinterventionen (Gangtherapien gemäß der AWMF-Leitlinie) nicht zu Lasten der Kassen erbringbar sind. Maßnahmen der Physiotherapie und der – auch geräteunterstützten – Krankengymnastik sind unseres Wissens nach Heilmittel, die gemäß Heilmittel-Richtlinie bei querschnittgelähmten Patienten verschrieben und abgerechnet werden können. Ggf. wäre es auch möglich, im Rahmen der Erprobungsstudie die Therapie mit HAL ausschließlich mit dem physiotherapeutischen Gangtraining zu vergleichen.
4. Die neuromuskulären Feedbacktherapie zur Behandlung von Querschnittgelähmten muss während des gesamten Therapieverlaufs unter Aufsicht und Verantwortung eines qualifizierten Arztes stattfinden.

Wir hoffen, mit diesen Anmerkungen zu einer Klärung einiger Fragestellungen beigetragen zu haben. Sollten Sie weitere Anforderungen oder Fragen haben, stehen wir Ihnen natürlich jederzeit gerne zur Verfügung.

Motoaki Komiya
Managing Director
Cyberdyne Care Robotics GmbH
Hunscheidtstr. 34
D-44789 Bochum

Tel.: +49 0234 5873007008
Fax: +49 0234 587300-1
E-Mail: komiya_motoaki@cyberdyne.jp
Internet: www.cyberdyne.eu

Gesellschaftsform: GmbH
Sitz der Gesellschaft: Bochum
Geschäftsführer: Shinji Uga, Yohei Suzuki, Motoaki Komiya, Dr.Yoshiyuki Sankai
Registereintragung: Amtsgericht Bochum HRB 14574
Steuer-Nummer: 306/5873/1286
USt-ID-Nr. : DE291204009

From: Joel, Vicky <Vicky.Joel@g-ba.de>
Date: Friday, 24. February 2023 at 09:08
To: Joel, Vicky <Vicky.Joel@g-ba.de>
Cc: Illhardt, Christine <Christine.Illhardt@g-ba.de>, Lieck, Fred <Fred.Lieck@g-ba.de>
Subject: UA MB 23.03.2023 | I.mdl. Anh._Feedbackth. ER-21-006 | Einladung

Sehr geehrte Damen und Herren,

beigefügt erhalten Sie als Anhang die Einladung der mündlichen Anhörung am 23. März 2023, im Rahmen der Sitzung des Unterausschusses Methodenbewertung (UA MB), zum Thema:

- **Erprobungs-Richtlinien gemäß § 137e SGB V:
Neuromuskuläre Feedbacktherapie bei Querschnittlähmung (ER-21-006)**

Es ist unbedingt erforderlich, dass die **Anmeldung** UND die vollständig ausgefüllte, 2-fach unterschriebene Offenlegungserklärung (OE) bis **spätestens 10. März 2023** bei uns vorliegt.

ACHTUNG: Eine Teilnahme OHNE vorliegende, 2-fach unterschriebene OE ist leider NICHT möglich.

Gerne weisen wir in diesem Zusammenhang darauf hin, dass lediglich der Name und auf welche der Fragen in der Offenlegungserklärung mit Ja bzw. Nein geantwortet wurde in die Zusammenfassende Dokumentation aufgenommen werden. Alle anderen Angaben in den Tabellen sind und bleiben streng vertraulich.

Die Zugangsdaten senden wir Ihnen nach Erhalt aller erforderlichen Unterlagen an die auf Ihrer OE hinterlegten E-Mailadresse zu.

Sollten Sie bereits Ihre Teilnahme mitgeteilt haben, möchten wir Sie dennoch bitten, beide Formulare noch einmal auszufüllen und an uns (vicky.joel@g-ba.de | christine.illhardt@g-ba.de

[ba.de](#)) zu übermitteln. Wir hoffen auf Ihr Verständnis für die derzeitigen Rahmenbedingungen zur Durchführung von Anhörungen.

Vielen Dank im Voraus.

Mit freundlichen Grüßen

i.A. Martina Sommer
Referentin

i.A. Vicky Joel
Sekretariat
Abteilung Methodenbewertung und veranlasste Leistungen

Gemeinsamer Bundesausschuss
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

Telefon: +49 30 275838- 471
Telefax: +49 30 275838- 405
E-Mail: vicky.joel@g-ba.de
Internet: <http://www.g-ba.de>

Diese Nachricht ist vertraulich. Sie ist ausschließlich für den im Adressfeld ausgewiesenen Adressaten bestimmt. Sollten Sie nicht der vorgesehene Empfänger sein, so bitten wir um eine kurze Nachricht. Jede unbefugte Weiterleitung, Änderung oder Fertigung einer Kopie ist unzulässig. Die Echtheit oder Vollständigkeit der in dieser Nachricht enthaltenen Information kann vom Absender nicht garantiert werden.

This e-mail is confidential and intended solely for the use of the individual to whom it is addressed. If you are not the intended recipient, be advised that you have received this e-mail in error and that any use, dissemination, forwarding, printing or copying of this e-mail is strictly prohibited. If you have received this e-mail in error please notify G-BA.

Bitte überlegen Sie gut, ob diese Mail unbedingt ausgedruckt werden muss.

This message and any attachment thereto are confidential and may be privileged or otherwise protected from disclosure. If you are not the intended recipient, please telephone or email the sender and delete this message and any attachment from your system. If you are not the intended recipient you must not copy this message or attachment or disclose the contents to any other person.

Wortprotokoll



Gemeinsamer
Bundesausschuss

einer Anhörung zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über Erprobungs-Richtlinien gemäß § 137e SGB V: Neuromuskuläre Feedbacktherapie bei Querschnittlähmung (ER-21-006)

Vom 23. März 2023

Vorsitzende:	Frau Dr. Leigemann
Beginn	11:00 Uhr
Ende:	11:49 Uhr

Teilnehmer der Anhörung

Deutschsprachige Medizinische Gesellschaft für Paraplegiologie (DMGP):
Herr Prof. Dr. Norbert Weidner, Ärztlicher Direktor, 1. Vorsitzender DMGP
Herr Prof. Dr.-Ing. Rüdiger Rupp, Wissenschaftlicher Beirat und Sprecher des Arbeitskreises
EMSCI

Cyberdyne Care Robotics GmbH:
Herr Motoaki Komiya, Stellungnehmer
Frau Sünje Thal, Dolmetscherin
Herr Dr. Mirko Aach, Sachverständiger

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer sind der Videokonferenz beigetreten.)

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Ich begrüße Sie ganz herzlich im Namen des Unterausschusses Methodenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses zu unserer ersten mündlichen Anhörung an diesem Tag. Es geht um unsere Erprobungs-Richtlinie zur neuromuskulären Feedbacktherapie bei Querschnittlähmung. Wir beschäftigen uns damit schon seit längerem, weil wir versuchen, eine sachgerechte Lösung zu bekommen. In diesem Zusammenhang sind wir heute Morgen alle wieder versammelt.

Ich begrüße zunächst unsere Gäste, zunächst Herrn Professor Dr. Weidner von der Deutschsprachigen Medizinischen Gesellschaft für Paraplegiologie. Sie werden von jemandem begleitet.

Herr Prof. Dr. Weidner (DGMP): Das ist Herr Dr.-Ing. Rupp, auch Mitglied der DMGP und Sprecher des Arbeitskreises EMSCI. Er hat besondere Expertise in der wissenschaftlichen Auswertung klinischer Studien zum Thema Querschnittlähmung.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Seien Sie uns herzlich willkommen. Für die Cyberdyne Care Robotics GmbH begrüße ich Herrn Dr. Aach und Herrn Komiya sowie seine Dolmetscherin, Frau Thal.

Erlauben Sie mir ein paar kurze Vorbemerkungen organisatorischer Art für diese Anhörung. Wir erzeugen von dieser Anhörung ein Wortprotokoll. Dazu zeichnen wir die Anhörung auf. Das Wortprotokoll wird am Ende Bestandteil der veröffentlichten Unterlagen werden, also der zentralen Dokumentation. Es wird allen zur Verfügung stehen. Ich gehe davon aus, dass Sie damit einverstanden sind. Sonst haben Sie jetzt die letzte Chance, zu widersprechen. – Vielen Dank dafür.

Eine zweite Bemerkung – sie ist inhaltlicher Art – ist mir sehr wichtig. Ich hatte eben angedeutet, dass wir uns schon eine ganze Weile mit diesem Thema beschäftigen. In diesem Zusammenhang möchte ich mich, Herr Professor Weidner, ganz herzlich für Ihre Unterstützung bis zu diesem Punkt bedanken. Sie haben schon einmal Einschätzungen ausführlicher Art abgegeben. Ich bedanke mich bei Ihnen allen noch einmal für den Eingang der schriftlichen Stellungnahmen. Sie hatten gefragt: Warum muss ich das alles noch einmal machen? Der Gesetzgeber sieht das so vor. Herzlichen Dank für die gesamte Unterstützung bis hierher.

Wir haben ihre Stellungnahmen gelesen. Ich habe mir das alles heute Morgen noch einmal angeschaut. Von daher gilt der Fokus in dieser Anhörung den wesentlichen Aspekten. Es ist nicht erforderlich, alles eins zu eins noch einmal vorzutragen.

Wenn Sie sich melden möchten, tragen Sie bitte im Chat ein X ein.

Ich glaube, ich habe nichts vergessen. Somit können wir unmittelbar starten. Ich würde das Wort an Herrn Professor Weidner, Deutschsprachige Medizinische Gesellschaft für Paraplegiologie, geben. Bitte, Herr Professor Weidner, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Weidner (DMGP): Vielen Dank, Frau Lelgemann. – Ich würde an dieser Stelle die Einschätzung vonseiten der Fachgesellschaft zusammenfassen. Geplant ist eine Studie im ambulanten Setting. Nach der letzten Einschätzung sollen Patienten frühestens sechs Monate nach Eintritt der Querschnittlähmung eingeschlossen werden. Letztendlich ist es wichtig, neue Verfahren zu erproben, die dazu führen können, dass Menschen mit Querschnittlähmung ein bestmögliches Outcome hinsichtlich ihrer Mobilität, in diesem Fall der Gehfunktion, haben. Insofern ist eine solche Initiative grundsätzlich zu begrüßen. Schwierig ist das Setting einzuschätzen, in dem diese Studie ablaufen soll, nämlich das ambulante Setting, im Kontext der Heilmittelversorgung und -verordnung mit einer hochintensiven Intervention, die über einen erheblichen Zeitraum stattfinden soll. Für uns war nicht eindeutig klar, wie die

Vergleichsintervention aussehen würde. Letztendlich reden wir bei der zu evaluierenden Intervention von der Neurofeedbacktherapie mit dem Cyberdyne. Das exoskeletale Training ist auf eine Laufbandtherapie aufgesetzt, die in Studien immer mit durchgeführt wurde. Als Vergleichsintervention müsste man ein das Körpergewicht entlastendes Laufbandtraining in identischer hoher Frequenz vorsehen. Es wäre zu diskutieren, inwieweit das tatsächlich in einem ambulanten Setting und, da es über viele Wochen läuft, mit großer Wahrscheinlichkeit nur an einem Zentrum oder an einem Standort angeboten werden kann, um in einem vernünftigen Zeitraum auf die nötigen Rekrutierungszahlen zu kommen.

Einen zweiten wesentlichen Punkt muss man sich vor Augen führen. Es gibt diverse Studien mit anderen Methoden der technischen Unterstützung bei chronisch Querschnittgelähmten, die ebenfalls Effektgrößen erzielt haben, die mit Studien zu dem HAL-System vergleichbar sind. Wenn man eine Studie mit entsprechender Fallzahl plant, ist die Frage am Ende des Tages, welche Effektgröße man voraussetzt, und daraus abgeleitet, welche Sample Size zu berechnen ist. – Das sind die wesentlichen Punkte. Vielleicht gibt es eine Ergänzung von deiner Seite, Rüdiger.

Herr Prof. Dr.-Ing. Rupp (DMGP): Ein Problem, das normalerweise auch noch vorhanden ist, ist: Nicht jede Einrichtung beschäftigt sich mit gerätegestützter Therapie. Eine randomisierte Studie stellt immer eine Herausforderung dar. Man muss vorsichtig sein, dass man nicht nach Zentren randomisiert respektive stratifiziert. Denn die Zentren, die normalerweise Exoskelette nutzen, haben an sich schon einen etwas höheren Therapiestandard, als das zum Beispiel im ambulanten Setting passiert. Wenn man randomisiert, müsste man innerhalb einer entsprechenden Einrichtung in Richtung Therapie und Kontrollgruppe randomisieren, um einen Bias zu vermeiden, der einfach dadurch generiert wird, dass das Zentrum einen höheren Therapiestandard hat, damit es überhaupt in der Lage ist, eine robotische Therapie zu begleiten.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Wir sind schon mittendrin. Vielen Dank für die präzise und fokussierte Darstellung. – Ich würde zunächst an Herrn Aach weitergeben. Sie haben das Wort.

Herr Dr. Aach (Cyberdyne): Vielen Dank für die Möglichkeit, hier zu sprechen. – In ganz wesentlichen Dingen schließe ich mich meinen beiden Vorrednern an. Hallo im Übrigen, liebe Grüße aus Bochum! Wir machen die Untersuchungen mit dem Exoskelett seit über zehn Jahren. Wir sind als jahrzehntelang tätiges Querschnittgelähmtenzentrum mit der Rehabilitation rückenmarkverletzter Patienten betraut und haben – das ist eine subjektive Wahrnehmung – eine nicht deutliche, aber eine erstaunliche funktionelle Erholung bei Patienten in Bezug auf die Verbesserung der Gehfähigkeit gesehen. Insofern ist das etablierte Lokomotionstraining, körpergewichtsentlastend unterstützt, unser Wunsch als Vergleichstherapie. Ich habe ein bisschen Probleme mit dem Zeitpunkt sechs Monate nach Trauma. Es ist irgendwo dazwischen: Ist das schon chronisch, ist das noch irgendwie subakut, was war an Therapie vorher? Wenn ich mir ein Studienprotokoll malen dürfte, würde ich es anders machen wollen. Ich wäre mit einer einzuschließenden Patientengruppe deutlich später dran, damit einerseits die akute Rehabilitation bei Weitem abgeschlossen ist und wir mit einem stabileren neurologischen Zustand eine neue Behandlungsmethode bewerten würden. Oder man zäumt es ganz anders auf. Man nimmt die Akuten und schaut von Anfang an, was mit einer solchen Intervention möglicherweise neu oder anders zu erreichen wäre.

Ich würde den von Professor Rupp angesprochenen Bias, was die Zentren angeht, gelassener sehen, weil wir inzwischen aus der Fachgesellschaft heraus Leitlinien zur Rehabilitation der Gangstörung, zur Lokomotionstherapie haben. Wir haben den Anspruch, dass die allermeisten der Querschnittgelähmten hoffentlich in den DMGP-zertifizierten Zentren erstbehandelt, rehabilitiert werden. Da würden wir einen relativ einheitlichen Standard der Rehabilitation, der Behandlung voraussetzen. Wenn wir diese Zentren aus der Fachgesellschaft heraus dafür heranziehen würden, sollten wir relativ einheitliche Behandlungsmöglichkeiten vorfinden können.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Ganz herzlichen Dank. – Ich muss ein bisschen aufpassen, dass ich nicht zu viel verrate. Ich sage an dieser Stelle, bezogen auf den Zeitraum: Ab wann, dazu haben wir Ihre Stellungnahmen extrem wohlwollend betrachtet. Vielleicht müssen wir uns darauf nicht mehr fokussieren. – Herr Komiya, bitte, Sie haben das Wort.

Herr Komiya (Cyberdyne) (konsekutiv übersetzt): Vonseiten Cyberdyne soll gesagt sein, was das Training und was den Standard angeht, die jede Einrichtung mitbringen muss, dass die Firma, diejenigen Therapeuten, die die Studie durchführen werden, so trainieren können, dass ein gleicher Standard da sein wird. – Das ist von unserer Seite alles.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Ganz herzlichen Dank, ganz herzlichen Dank auch für die präzise und kurze Stellungnahme. – Es gab eine Wortmeldung von Herrn Weidner, bitte.

Herr Prof. Dr. Weidner (DGMP): Es ist eine Antwort auf deine Aussage, Mirko, bezüglich des Settings. Mein Verständnis ist: Das Ganze soll im Rahmen des GKV-Portfolios im ambulanten Setting stattfinden. Nach meinem Verständnis ist es so, dass ein Großteil von Querschnittgelähmtenzentren gar nicht in der Lage ist, im Rahmen der GKV eine ambulante Heilmittelversorgung anzubieten. Das sind nach meiner Recherche sehr wenige Querschnittgelähmtenzentren, wo das angedockt ist. Das in einer vernünftigen Anzahl von Zentren darzustellen, finde ich schwierig. Wenn man das an den Zentren machen möchte, bewegt man sich nicht mehr innerhalb des GKV-Rahmens. Das ist die große Problematik, die ich darin sehe.

Vielleicht noch ein Hinweis. Die Leitlinie, die es von der Fachgesellschaft gibt, bezieht sich auf die stationäre Behandlung und Rehabilitation. Sie bezieht sich nicht auf das ambulante Setting. Auch das ist wichtig zu wissen. Es bezieht sich dementsprechend auf die Phase der Erstbehandlung, typischerweise innerhalb des ersten halben Jahres nach Eintritt der Querschnittlähmung und damit nicht wirklich zutreffend unmittelbar auf das, worüber wir hier sprechen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Weidner. – Sie wissen, dass wir uns das mit dem Setting nicht ausgedacht haben, sondern das sind die Regularien für die durch den G-BA durchzuführenden Erprobungsstudien. Wir haben da leider wenig Spielraum. Wäre man in der Finanzierung und Gestaltung freier, könnte man sich Modelle überlegen, bei denen man mit einer größeren Wahrscheinlichkeit zu aussagekräftigen Ergebnissen käme. Ich habe schon mehrfach versucht, das in bilateralen Gesprächen zu erläutern. Es ist die Quadratur des Kreises. Insofern vielen Dank an dieser Stelle, dass Sie so tief in das Verständnis eingestiegen sind. Natürlich müssen wir uns mit den Hürden befassen, die es für die erfolgreiche Durchführung einer solchen Studie möglicherweise gibt. Wir wünschen sie uns alle; das ist gar keine Frage. – Vielen Dank.

Gibt es eine Antwort von Ihnen, Herr Komiya, oder von Herrn Aach? – Bitte, Herr Komiya.

Herr Komiya (Cyberdyne) (konsekutiv übersetzt): Die Frage, die kam, war, dass das mit den Interventionsgruppen mit dem HAL-Training nicht direkt vergleichbar ist, wie man damit umgeht – es gab vier Interventionsgruppen –, ob alle vier Interventionsgruppen jeweils direkt mit der HAL-Gruppe verglichen werden oder ob zwei zusammengefasst werden und verglichen werden, wie genau das aussehen soll, ob das ein fairer Vergleich ist und wie man damit umgehen würde.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Jetzt wird es ein bisschen schwierig, weil wir so ungenau Fragen beantworten. In dieser Situation ist es eher so, dass wir Ihren Input für den Entwurf, den wir vorgelegt haben, brauchen. Selbstverständlich nehmen wir Ihre Fragen mit. Schauen wir einmal, inwieweit wir in einen echten Dialog einsteigen. Ich habe mitgenommen, was Ihre Sorge ist. – Gibt es Fragen aus dem Kreis des Unterausschusses? Machen wir damit weiter, vielleicht klärt sich dann einiges. – GKV-SV, bitte.

GKV-SV: Ich hätte eine Frage bezüglich der Durchführung durch Ärztinnen oder Ärzte. Das ist ein Punkt, den wir intern noch dissent haben. In dem Erprobungsantrag hieß es, die Methode müsse grundsätzlich durch einen Arzt oder eine Ärztin durchgeführt werden. Vielleicht könnte

Herr Komiya ausführen, wenn die Methode 90 Minuten lang durchgeführt wird, ob in der gesamten Zeit die Leistung durch einen Arzt oder eine Ärztin zu erbringen ist.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Es können gern auch andere antworten, aber zunächst Herr Komiya.

Herr Komiya (Cyberdyne) (konsekutiv übersetzt): Es muss kein Doktor für die ganzen 90 Minuten da sein. Nur muss ein geschulter Therapeut oder eine geschulte Person, die mit dem Gerät vertraut ist und die die Therapie durchführen kann, für diese Zeit anwesend sein.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Gibt es weitere Antworten?

Herr Dr. Aach (Cyberdyne): Wir würden es so sehen, dass die prinzipielle Eignung der Patienten und Patientinnen ärztlich-medizinisch festgestellt werden muss. Bei Querschnittgelähmten gibt es diverse medizinische Probleme, die ein solches Training zulassen oder auch ausschließen können. Das muss ärztlich begleitet werden. Es gibt während des Trainings Gesundheitszustände, die entstehen können, wo zumindest ein Arzt oder eine Ärztin nicht zu weit weg sein sollte, um zur Not bereit zu sein. Es können je nach Verletzungshöhe des Rückenmarks mitunter Kreislaufprobleme auftreten. Da sollten die mitbeteiligten Ärztinnen oder Ärzte nicht zu weit weg sein. Sie müssen nicht 90 Minuten zugegen sein. Zumindest muss meines Erachtens eine ärztliche Versorgung im Hintergrund sichergestellt sein.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Herr Weidner.

Herr Prof. Dr. Weidner (DMGP): Ich komme immer wieder auf den Punkt des GKV-Rahmens zurück, Stichwort: Heilmittel. Das Heilmittel bedarf einer ärztlichen Verordnung. Ich habe keine Lösung dafür, weil es ein komplexes Setting ist. De facto muss es ärztlich verordnet werden. Dieser oder diese muss in einer Funktion als Studienleiter auftreten und eingebunden werden. Wie man das Ganze in einem ambulanten Setting arrangiert, das müsste man lösen. Man muss es adressieren, wenn man sich in dem GKV-Rahmen bewegen muss. So wie ich Sie, Frau Lelgemann, verstehe, ist das die Voraussetzung. Was die ärztliche Begleitung der Therapie über 90 Minuten angeht: Natürlich bedarf es einer entsprechenden Schulung von Menschen, die diese Therapie durchführen. Das sollten idealerweise erfahrene Physiotherapeutinnen oder Physiotherapeuten sein. Darüber hinaus bedarf es eines Studienleiters, der nach meinem Verständnis Arzt sein muss und analog zu einer Verordnung diese Intervention indizieren müsste.

Herr Prof. Dr.-Ing. Rupp (DMGP): Vielleicht darf ich noch etwas ergänzen. Ich bin mir nicht hundertprozentig sicher, aber nach den aktuellen Regularien könnte ich mir gut vorstellen, dass diese Studie eine MPDG-Studie ist, die sowieso eine ärztliche Einbindung bei Patienteneinschluss und bei der Aufklärung benötigt. Aufklären darf tatsächlich nur ein Arzt. Als Ingenieur weiß ich, wovon ich rede. Das ist das, was quasi ausschließlich ärztliche Pflicht ist.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Ich will für alle Beteiligten darauf aufmerksam machen: Es sind die Regularien, wenn man an den Gemeinsamen Bundesausschuss mit der Bitte herantritt, dass wir eine Studie machen sollen. Wir machen keine Regularien. Wenn Sie sagen, Sie machen diese Studie, dann freuen wir uns auf und über die Ergebnisse. Ich wollte das an dieser Stelle deutlich machen. Es ist der Wunsch, der von außen an uns herangetragen worden ist. Jetzt müssen wir schauen, wie wir damit umgehen. – Gibt es weitere Fragen aus dem Kreis des Unterausschusses? – Noch einmal GKV-SV.

GKV-SV: Ich habe eine Nachfrage zum ambulanten Setting. Wir haben schon über die Durchführung gesprochen, dass es darum geht, dass die Methode über zwölf Wochen, fünfmal die Woche, durchgeführt werden sollte. Vielleicht könnten Sie berichten, wie das im Moment in den fünf Einrichtungen organisiert wird. Werden die Teilnehmenden jeweils stationär aufgenommen? Ist jeweils eine Übernachtung mit vorgesehen, wenn die Betroffenen gegebenenfalls einen weiten Anfahrtsweg haben? – Vielen Dank.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Wer kennt sich damit in Deutschland aus?

Herr Dr. Aach (Cyberdyne): Ich würde aus Bochum berichten. Das ist im Augenblick in Deutschland die Einrichtung mit dem ZMB, die maßgeblich diese Therapien durchführt. Im Prinzip ist es so, dass die Patientinnen und Patienten für die Therapie täglich anreisen, sofern sie in einer entsprechenden Wohnortnähe zu Bochum lokalisiert sind. Manche mieten sich in einem Hotel ein. Das ist aber die absolute Minderheit. Im Prinzip wird für die Therapie angereist. In seltensten Ausnahmen sind es BG-versicherte Patientinnen oder Patienten, die primär eine Behandlungsmaßnahme im Bergmannsheil haben und als Nebeneffekt aus dem stationären Setting heraus die Therapie mitmachen. So funktioniert es in Bochum.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Okay. – Ist die Frage des GKV-SV beantwortet?

(GKV-SV: Ja!)

FB Med, bitte.

FB Med: Herr Professor Weidner, ich habe eine Frage zu Ihrer Stellungnahme. Ich bin an der Stelle hängengeblieben, dass Sie anzweifeln, dass wir für die Feedbacktherapie eine Überlegenheit nachweisen werden können. Sie sagen, dass wir von zu hohen Effekten ausgehen. Demgegenüber hat Herr Dr. Aach eben gesagt, es gibt erstaunliche funktionelle Verbesserungen, die wir nach zehn Jahren Erfahrung feststellen. Ich hätte gerne Ihre Einschätzung, welche Effekte Sie erwarten würden, was Sie uns raten. Die Randbemerkung sei erlaubt, dass die Feedbacktherapie als Claim durch die zusätzliche Feedbackfunktion mehr zu bieten hat als das bisherige Laufbandtraining oder andere Lokomotionstrainingsverfahren. Wir würden erwarten, dass sich das im Effekt widerspiegelt. Wo genau liegen Ihre Zweifel? Das würde mich interessieren. – Danke.

Herr Prof. Dr. Weidner (DMGP): Ganz wichtig ist, zu differenzieren – ich habe es eingangs schon erwähnt –, wie die Vergleichsintervention aussieht. Das HAL-System ist im Wesentlichen das Exoskelett, das die Feedbackfunktion anbietet und sozusagen verringerte Muskelkraft unterstützt, je nach Bedarf des Patienten. Darunter liegend ist die körpergewichtsentlastende Laufbandtherapie, die auch in der Vergleichsintervention herangezogen wird. Zu dieser Vergleichsintervention gibt es Studien und Arbeiten, die eine Effektgröße nahelegen, die denjenigen sehr ähneln, die mit der Kombination aus beiden erzielt wird. Daraus begründet sich die Einschätzung, dass Intervention 1, körpergewichtsentlastende Laufbandtherapie, bereits einen ausgeprägten Effekt hat. Dann wird eine Intervention obendrauf gesetzt. Im Grunde genommen ist es eine Rehabilitationskombinationstherapie. Die zusätzliche Effektgröße, die dadurch entstehen soll, erschließt sich mir nicht, wenn man die Studienlage betrachtet. – Ist das verständlich?

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): FB Med.

FB Med: Danke. – Dann würde mich interessieren, wie die Erfahrungswerte aus Bochum sind. Wir haben die Ergebnisse vorliegen. Sie waren doch überzeugender.

Herr Dr. Aach (Cyberdyne): Genau, da sitzen Herr Weidner, Herr Rupp und ich gelegentlich abends zusammen und trinken manchmal ein Bier, vor allem Herr Rupp und ich. Wir versuchen dann herauszufinden, warum wir in Bochum der Meinung sind, es ist besser, und warum zum normalen Laufbandtraining, das es schon seit Jahrzehnten gibt, und vorher noch ganz andere Dinge, ein Unterschied ist. Unser Ansatz ist, wir machen ein Lokomotionstraining, körpergewichtsentlastet, auf dem Laufband, mit physiotherapeutischer Unterstützung, weil die Patienten und Patientinnen die Beine nicht selbstständig voreinander setzen können, obwohl sie schwache Innervation haben. Unsere Aussage ist: Ja, das ist gut, das bringt tatsächlich etwas. Die Studien kennen wir. Aber wir Menschen sind faul. Das heißt, wenn der Physiotherapeut oder die Physiotherapeutin den Fuß vorsetzt, dann ist das schön, und wir gewöhnen uns daran. Dann lässt sozusagen unser neuronaler Impuls nach, um die Beine voreinander zu setzen. Das gleiche Problem haben wir im Lokomaten. Das ist das stationäre Exoskelett, das sozusagen Restmuskelkraft erkennt und deswegen Unterstützung reduzieren kann und damit die Beine voreinander setzt. Da wird trotzdem, wenn der Patient oder die Patientin weniger aktiv wird,

weitergelaufen. Wenn man die neuronale Feedbacktherapie nutzt, muss der Anwender, der Querschnittgelähmte, wirklich Muskelimpulse setzen, die erkannt werden. Erst dadurch kommt die Bewegung in Gang. Deswegen ist das unserer Ansicht nach ein neues rehabilitatives Verfahren, das natürlich auf der Basis eines alten, bekannten aufbaut. Das ist richtig beschrieben. Wir erklären uns den gefühlten besseren Effekt damit, dass die Patienten und Patientinnen wirklich aktiv kontinuierlich innervieren müssen und damit laufen. Dies bietet möglicherweise den Vorteil.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Herr Rupp.

Herr Prof. Dr.-Ing. Rupp (Cyberdyne): Mirko, ganz herzlichen Dank für diese Anmerkung. – In der Literatur gibt es zwei Parameter, die für den Therapieerfolg ausschlaggebend sind. Das eine ist die Intensität. Das heißt, je mehr man tut, desto mehr kommt am Ende heraus. Wer rastet, der rostet; dieses Sprichwort kennen wir alle. Das gilt auch für unsere Patienten.

Das Zweite ist – ich gebe dir 100 Prozent recht –, was gebraucht wird, ist die aktive Beteiligung des Patienten bei dieser Therapie. Die ganze Robotik ist keine Wellnessgeschichte. Es würde gut in die Zeit passen, dass jemand passiv drinhängt und die Maschine die Arbeit übernimmt. So ist es nicht. Rückmeldung über den Grad der aktiven Beteiligung gibt es in vielfältiger Weise. Der Lokomat hat spielerische Komponenten, die ich für den Anfang für sehr gut halte, am Ende nicht mehr. Auch das ist eine Art Sensor, der einem Patienten seine aktive Beteiligung rückführt.

Das bringt mich zu der Vergleichsintervention und, was ich vorhin sagte, zur Qualität der Vergleichsintervention. Auch ein Physiotherapeut, der während der Therapie seine Hände benutzt und an den Sehnenansatz fasst, gibt dem Patienten – hoffentlich – eine Rückmeldung. Ich habe lange genug selber Patienten auf dem Laufband behandelt. Wenn derjenige faul wird und nichts mehr tut – da gebe ich dir völlig recht –, bekommt er zumindest von mir einen Anpfiff. Denn dann muss ich die Arbeit übernehmen. Das ist nicht die Idee dieser Therapie. Ein Feedback findet bei jeder dieser Therapien statt. Ich sehe folgendes Problem. Ich habe selber ein Device für häusliches Training gebaut. Nach der Literatur kommt über 12 Wochen um die 50, 60 Prozent bei chronischen Patienten im 10-m-Test und im 6-Minuten-Test an Verbesserung heraus. Ich kenne keine Studien, bei denen eine Intervention gleicher Intensität und gleicher aktiver Beteiligung einen entscheidenden Mehrwert generiert hat. Die Vergleichsintervention wird von der GKV leider auch nicht übernommen. Das ist das Problem. Das hätten wir gerne in unserem Routinebetrieb enthalten. Das ist nämlich leider auch nicht der Fall. Die Überlegenheit einer Methode oder eines Gerätes gegenüber einem anderen herauszuarbeiten, das halte ich im Moment für extrem schwer. Zumindest braucht man eine große Anzahl an Patienten. Wir dürfen nicht vergessen, es ist ein heterogenes Patientenkollektiv, mit dem wir zu tun haben, bei dem die meisten Lost in Standard Deviation, quasi in der Standardabweichung untergehen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Alles, was wir hier besprechen, ist, abgesehen von den praktischen Hürden, ein wunderbares Plädoyer dafür, warum wir hier ein gutes RCT machen sollten, um diese Frage zu klären. Aber da sind wir uns im Prinzip einig. – Ist die Frage beantwortet? – Ja.

Ich habe eine kurze Anmerkung zu dem Kommentar von vorhin von Herrn Komiya. Ich nehme an, es ist alles verstanden. Wir haben nicht vier Gruppen, sondern wir haben vier mögliche Vergleichstherapien. Wir planen eine zweiarmige Studie. In der Vergleichsinterventionsgruppe sind unterschiedliche Interventionen möglich. Möglicherweise macht das das Ganze am Ende noch schwieriger, zu einem Ergebnis zu kommen, weil wir Verdünnungseffekte haben; aber so ist das Leben. Insofern ist das schon angemessen. Das wollte ich an dieser Stelle klarstellen.

Gibt es weitere Fragen aus dem Kreis des Unterausschusses? – GKV-SV.

GKV-SV: Herr Professor Weidner, Sie haben darauf hingewiesen, dass die Häufigkeit und die Dauer und gegebenenfalls der Inhalt der konventionellen Therapie vergleichbar sein müssen. Könnten Sie vielleicht Angaben machen, was im Allgemeinen überhaupt an Therapien durchgeführt wird? Sie haben schon gesagt, dass die Vergleichsintervention nicht unbedingt GKV-Leistung ist. Was wird überhaupt standardmäßig an Therapie bei den Patienten angewendet? Ist es überwiegend die PNF oder Bobath? Wäre es ungünstig, wenn etwas, was vielleicht auch die neuromuskuläre Umsetzung wie PNF betrifft – ich stelle mir vor, dass das in der gleichen Richtung wirksam ist –, gleichzeitig mit der Intervention angewendet wird? Vielleicht könnten Sie das noch ausführen.

Herr Prof. Dr. Weidner (DMGP): Grundsätzlich ist es so, dass für den Querschnittgelähmten in der ärztlichen Verordnung der Trigger im Wesentlichen ZN2 ist, eine neurologische Erkrankung, worunter auch die Querschnittlähmung fällt. Darunter ist optional die Krankengymnastik auf neurophysiologischer Basis, wie Sie erwähnt haben, PNF, Vojta und Bobath möglich. Die weitere Option, die für dieses Patientenkontinuum regelkonform verordnet werden kann, ist Atemtherapie. Dinge, die im Sinne einer körpergewichtsentlastenden Laufbandtherapie stattfinden können, sind im Heilmittelkatalog so nicht verankert. Natürlich kann man als Vergleichsintervention das nehmen, was ich gerade erwähnt habe, was von ärztlicher Seite verordenbar ist. Aber da kann sozusagen alles passieren. Das ist keine funktionsorientierte notwendigerweise physiotherapeutische Maßnahme. Sie kann es sein, zum Beispiel in irgendeiner Form Gehen über ebenen Grund. Aber wenn Sie einen Patienten haben, der aufgrund des Ausmaßes seiner Querschnittlähmung gar nicht fähig ist, über ebenen Grund zu gehen, können Sie eine vergleichbare Dosisintensität nur erhalten, wenn Sie ihn körpergewichtsentlasten. Dann sind wir beim körpergewichtsentlastenden Laufband. Ich sehe keine Vergleichsintervention, die dem nahekommt, was hier vorgeschlagen wird, körpergewichtsentlastende Laufbandtherapie plus das Exoskelett-HAL-System.

Herr Prof. Dr.-Ing. Rupp (DGMP): Im internationalen Kontext hat sich – wenn ich das ergänzen darf –, was die Datenlage, die Evidenzlage angeht, dieses funktionsorientierte Therapiekonzept als besonders effektiv herausgestellt, während es zu den etablierten Therapien auf neurophysiologischer Basis wie Bobath, Vojta und PNF, gerade in Deutschland sehr spärlich ist. Hinter vorgehaltener Hand würde ich noch etwas anderes sagen. Aber das ist das, was die Datenlage aussagt.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Das wird alles aufgezeichnet.

Herr Prof. Dr.-Ing. Rupp (DGMP): Eben.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Es gibt eine Wortmeldung vom GKV-SV.

GKV-SV: Ich habe eine Verständnisfrage. Wenn die GKV-Patienten zu Ihnen in die Zentren kommen, erhalten sie dort normalerweise eine Gangtherapie, eine Laufbandtherapie unter Gewichtsentlastung. Wenn es ambulante Behandlungszentren sind, bekommen die Patienten nur das, oder ist diese Behandlung in ein Rehabilitationskonzept mit anderen therapeutischen Bestandteilen eingebettet?

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Bochum oder Heidelberg, wer antwortet?

Herr Dr. Aach (Cyberdyne): Machen wir es alphabetisch, Bochum zuerst. – Tatsächlich ist es so, und auch das hinter vorgehaltener Hand: Wir haben einige Patienten und Patientinnen in der Nachsorge, die weiter ambulante Physiotherapie machen, in Teilen die neurophysiologische Behandlung, wie gerade beschrieben, Vojta, PNF, Bobath, um tonusregulierende Maßnahmen dauerhaft zu erhalten, um Gelenkkontrakturen usw. vorzubeugen. Wir haben aber auch einen Teil gehfähiger Patienten, die aber ihre Gehfähigkeit mit einem Rollator, mit einem Unterarmgehwagen unterstützen, weil sie dafür neurologisch nicht ausreichend gut sind, sich nicht selbsterhaltend damit versorgen können. Die können in einigen ambulanten Zentren – eher nicht bei uns im Querschnittgelähmtenzentrum, aber in ambulanten Zentren darum herum, die durchaus Laufbänder mit Gewichtsentlastung oder auch Lokomaten haben – unter

Verordnung von Physiotherapie allgemein diese Physiotherapie als Laufbandtraining nutzen. Das heißt, sie machen dort Laufbandtraining. Möglicherweise werden dafür zwei Physiotherapieeinheiten abgerechnet. Es würde den jeweiligen ambulanten Zentren, die das anbieten, obliegen, wie sie das darstellen. So würde es bei uns in der Umgebung gemacht werden.

Herr Prof. Dr. Weidner (DMGP): Die Antwort aus Heidelberg: Sie sprachen zunächst vom stationären Setting und dann vom ambulanten Setting. Es ist de facto so, wie Sie es sagen. Im stationären Setting haben wir im Grunde genommen alle Freiheiten im Sinne der rehabilitativen Maßnahmen. Handlungsorientierend sind tatsächlich die Leitlinien. Wenn ich einen inkomplett querschnittgelähmten Patienten habe, der die Aussicht hat, seine Gehfähigkeit wiederzuerlangen, werden körpergewichtsentlastende Laufbandtherapien und anderes zum Einsatz kommen. Sobald ich diesen Patienten aus dem stationären Setting in die Häuslichkeit entlasse, sind diese Interventionen regelhaft in einer Physiotherapiepraxis nicht vorhanden und in dieser Form regelhaft nicht abrechenbar. Es gibt aber landauf, landab Physiotherapiepraxen, die einen Lokomaten und ein körpergewichtsentlastendes Laufband anbieten. Aber gemäß Heilmittelkatalog ist es in dieser Form nicht abrechenbar. Es gibt Lösungen hinter vorgehaltener Hand, dass, wie Herr Aach sagte, zwei Physioeinheiten zusammengelegt werden, um die Dauer und den Aufwand mit zwei Therapeuten halbwegs abzubilden, dass das sich überhaupt lohnt. Das ist die Option Nummer 1. Die Option Nummer 2, die es durchaus gibt, ist, dass die gerätegestützten Therapieverfahren vom Patienten selbst zu zahlen sind.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank für die klaren Worte. – GKV-SV, ist die Frage beantwortet?

(GKV-SV: Ja, danke schön!)

Vielen Dank. – Eine Ergänzung, Herr Komiya? – Es geht nicht um die inhaltliche Definition der adäquaten Vergleichstherapie. Vielmehr sind wir in einem Bereich, der irgendwo zwischen neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethode stationär, ambulant und Heilmittel angesiedelt ist. Wir befinden uns in den Untiefen des deutschen Kassenrechts, weit jenseits dessen, was man sich an sinnvollen Vergleichstherapien vorstellen würde. Ich wollte das an dieser Stelle nur erklären. Diese schwierigen Randbedingungen kommen dann zustande, wenn wir diese Studie durchführen sollen. Wenn Sie diese Studie durchführen, ist das alles unendlich viel einfacher. Wir sind an das gebunden, was im Rahmen der GKV möglich ist, also nur gesetzlich Krankenversicherte, nicht Privatpatienten, nicht BG-Patienten. Das sind die Randbedingungen für diese sowieso schon anspruchsvolle Studie, wie ich meine. Aber man muss sich auch anspruchsvollen Themen zuwenden. Das sind die administrativen Randbedingungen. Es ist also nicht ein Topf, aus dem man Geld beantragt, und damit wird die Studie gefördert, sondern wir haben sehr kleinteilige Vorgaben, wie mögliche Leistungen abgerechnet werden können. – Das vielleicht zur Erklärung.

Gibt es weitere Fragen aus dem Kreis des Unterausschusses? – Das sieht nicht so aus. Dann bedanke ich mich an dieser Stelle ganz herzlich bei unseren Teilnehmern an dieser mündlichen Anhörung. Vielen Dank für Ihr Engagement bis hierhin, vielen Dank für Ihre schriftlichen Stellungnahmen, vielen Dank, dass Sie an dieser Anhörung teilgenommen haben, was auch immer wir daraus machen. Ihnen noch einen schönen Tag!

Die Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 11:49 Uhr