universität wien

DISSERTATION

Titel der Dissertation

„Mechanochronotransduktion - Druck/Rhythmus induzierte Regeneration von Verletzungen des Bewegungsapparates am Beispiel von RegentK“

verfasst von

Dr.med.univ. Michael Ofner, MBA

angestrebter akademischer Grad

Doktor der Naturwissenschaften (Dr.rer.nat.)

Wien, 2013

Studienkennzahl lt. Studienblatt:	A 791 480
Dissertationsgebiet lt. Studienblatt:	Sportwissenschaft (Lebenswissenschaften)
Betreut von:	Univ. Prof. Dr. Norbert Bachl

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Wien , November 2013 Unterschrift: _____

Vorwort

“Persönlichkeiten, nicht Prinzipien bringen die Zeit in Bewegung” Oscar Wilde

Schon ein Blick auf die Wissenschaftsgeschichte genügt um zu erkennen, dass die großen Entdeckungen nicht von monströsen Labors und eingefahrenen Institutionen, sondern meist von innovativen Vor- und Querdenkern gemacht wurden. Dass diese dafür anfangs oft verspottet, gedemütigt und verhetzt wurden war der nicht geringe Preis für den späteren, oft nicht mehr persönlich erlebten, Ruhm. Ignaz Semmelweis, Lorenz Böhler, Thomas Edison, Max Planck oder Albert Einstein sind nur einige wenige der bekannten Beispiele.

Auch in der heutigen Zeit gibt es immer wieder Menschen, die sich Dank ihrer starken Persönlichkeit, der Faszination für neue spannende Dinge, oder aufgrund des Forschergeists und Fragens nach dem Warum mit Themen außerhalb der gängigen Paradigmen beschäftigen. Dies ist keineswegs ein Garant für Erfolg, denn das Risiko zu scheitern ist hoch, aber es kann ein Antrieb dafür sein, die Kraft und das Wissen aufzubringen um den nötigen Blick hinter die Kulissen des Sichtbaren zu werfen.

Für mich übten „unmögliche“ Dinge seit je her einen wesentlich höheren Reiz aus als jene, die als Standard und gängig galten. So beschäftigte sich meine Abschlussarbeit in Medizin, über die grundsätzliche Möglichkeit einer Heilung von verletzten Bandstrukturen des Bewegungsapprates, die bis dato als unheilbar galten. Darin wurde, aufgrund anfangs leider nur semi-kooperativer Ärzte in Krankenhäusern, über die preliminiäre Ergebnisse (12 Patienten) einer klinischen Studie mit 30 Patienten berichtet.

Nachdem sich bereits bei diesen Zwischenergebnissen abzeichnete, dass voraussichtlich die Nullhypothese zu verwerfen und die Alternativhypothese heranzuziehen ist, nämlich dass eine Heilung des gerissenen vorderen Kreuzbandes in einer Zeitspanne von 3 Monaten nach nur einer einzigen speziellen Intervention möglich ist, machte es durchaus Sinn Zeit und Mühen nicht zu scheuen und den Ansatz dieser neuen Therapievariante weiter zu verfolgen.

Jene wurde von Mohamed Khalifa, einem Salzburger Therapeuten entwickelt und wird bis zum heutigen Zeitpunkt auch einzig und allein von ihm praktiziert. Ich schaffte es Ende 2011 die Initialstudie mit erstaunlichen Ergebnissen zu beenden, aber es bis heute nicht diese zu publizieren, denn nach über 20 Ablehnungen von wissenschaftlichen Journalen scheint es, als hätte die Scientific Community kein Interesse an diesen bermerkenswerten Resultaten. Ich werde es dennoch weiter versuchen diese der Öffentlichkeit zur Verfügung zu stellen.

Spätestens mit dem Nachweis, den wir erbracht hatten, DASS diese Therapie ihre Wirkung zeigt, ging für mich eine derartige Faszination von der Sache aus, dass ich mich als wissenschaftlich kritischer Denker damit beschäftigen musste WIE dies funktioniert. Nach unzähligen Gesprächen mit Herrn Khalifa und zig Patienten, die ich mit eigenen Augen mit Krücken und verschiedensten Verletzungen in seine Ordination und diese ohne dieselben wieder verlassen gesehen habe, entwickelte ich mehr und mehr den Eindruck dass unsere Lehre der menschlichen Physiologie und Pathophysiologie unvollständig war, sonst dürfte ein derart rascher Heilerfolg bei diesen gravierenden Verletzungen nicht möglich sein.

Das Erklärungsmodell, das sich im Laufe der Zeit dafür herauskristallisierte, entwickelte sich vorwiegend aufgrund der Ergebnisse, die sich nach einer Intervention mit *Druck und Rhythmus* einstellten, weshalb ich das Wort „*Mechanochronotransduktion*“ ins Leben gerufen habe. Sollte sich der Ansatz als richtig erweisen, würde das einige Weltbilder auf den Kopf stellen und vieles an konventionellem Wissen in Frage stellen.

Die „Khalifa Therapie“, oder „RegentK (Regeneration Therapy by Khalifa) wie sie jetzt genannt wird, ist für mich inzwischen ein Synonym für funktionelle Heilung aller nur erdenklicher Verletzungen des Bewegungsapparates geworden.

Demnach bemühte ich mich ein Budget für die weitere unabhängige Forschung in diesem Gebiet aufzustellen und ein Team mit der Erfahrung, Expertise und relevanten Messmethodik zur Klärung dieses Phänomens zusammenzustellen. Ich wurde in verschiedensten Disziplinen fündig. Dieser multidisziplinäre Ansatz bot

viele Vorteile u.a. ergab es ein umfangreicheres Bild des Ganzen, die Ergebnisse wurden immer besser objektiviert und durch viele Augen und Köpfe kamen immer neue Ideen und Ansätze auf die alles entscheidende Frage zu klären – WIE funktioniert diese Therapie. Auch wenn diese Frage bis heute nicht vollständig geklärt ist so bin ich doch der Überzeugung dass die Zeit, viel Arbeit und kreativer Forschergeist irgendwann hinter dieses Mysterium kommen werden.

Diese Dissertation setzt also an die vorangegangene Arbeit auf und erweitert diese um ein gehöriges Spektrum. In dieser Arbeit wird die vollständige Studie mit 30 Patienten und das darauf aufbauende multi-disziplinäre Experimentaldesign mit den ersten Ergebnissen vorgestellt.

Um die Lesbarkeit zu erleichtern wird immer nur die weibliche oder männliche Form in einer Satzkonstuktion verwendet, es werden aber beide Geschlechter gleichberechtigt angesprochen.

Wie Thomas Jefferson sagte: “Ich glaube an Glück und ich habe bemerkt, je mehr ich arbeite desto mehr Glück habe ich” oder wie es Bruce Lee sagen würde: “Knowing is not enough, we must apply. Willing is not enough, we must do.” So werde ich immer mein Bestes tun um Dinge zu verbessern, auch wenn die Menschen Angst haben vor Veränderung, die es dafür bedarf…

Danksagungen

Seit Abschluss meines Medizinstudiums haben mich viele Kreuzungen und Wege, Bekanntschaften, Diskussionen und Auseinandersetzungen genau hierher geführt um diese Arbeit zu schreiben. Die Summe der positiven Momente, Lichtblicke und Unterstützungen hatten bei weitem die Überhand über die zwischenzeitlichen Zweifel der Umsetzbarkeit dieses Projektes und dafür möchte ich allen danken, die mir bis hierher beigestanden haben meinen Fokus zielgerichtet zu halten.

Einen ganz besonderen Dank möchte ich Herrn Sergey Soloyeychik ausdrücken, der dieses Projekt mit einem Konsortium an Sponsoren weitgehend finanziert hat, weil öffentliche Stellen für Projekte außerhalb der Norm „kein Budget“ haben. Ohne dessen Unterstützung hätte der Umfang und die Qualität dieser Arbeit wohl nie dieses Niveau erreichen können.

Einen herzlichen Dank auch Herrn Khalifa mit seiner Frau Eva und Herrn Mag. Frank Schreier für die Unterstützung. Ein Dankeschön an die Tageszeitungen „Kurier“, „Kronen Zeitung“, „Salzburger Nachrichten“ und „Bild Zeitung“ für die Unterstützung bei der Patientenrekrutierung und Berichterstattung.

Einen lieben Dank an alle Forschungsgruppen, die sich mit Ihrer Bereitschaft an diesem innovativen Projekt mitzuwirken, nicht nur Freunde machen. Größter Dank auch an Prof. Hermann Schwameder für die zur Verfügungstellung des Messlabors und an Frau Dr. Gerda Strutzenberger samt Team für die Mitorganisation der Studie.

Vielen Dank meiner Familie insbesondere meiner Schwester Frau Mag. Kathrin Ofner für die zeitintensive Dateneingabe. Besten Dank meinen Freunden, die während der Zeit dieses Projektes sicher einige Entbehrungen meiner Person in Kauf nehmen mussten und mir trotzdem motivierend zur Seite gestanden sind.

And last but not least, herzlichen Dank an meinen Betreuer Herrn Prof. Dr. Norbert Bachl für den strukturierten, kritischen und lösungsorientierten Beistand während der Planung und Endphase dieser Arbeit.

Zusammenfassung

Einleitung: Die Ruptur des vorderen Kreuzbandes ist eine Verletzung mit hoher Inzidenz und wird bei Symptomatik überlicherweise mit einer operativen Rekonstruktion therapiert. RegentK (Regenerationstherapie nach Khalifa) wurde für Verletzungen des Bewegungsapparates entwickelt. Dabei wird ein spezifischer Druck in verschiedenen Stärken und Rhythmen (Mechanochronotransduktion) auf die Haut aufgebracht um die Gelenksfunktion und Selbstheilung zu verbessern. Das Ziel dieses Studienprojektes ist es die verschiedenen Effekte von RegentK, welche mit Regeneration assoziiert werden mit multipler Methodik zu untersuchen.

Methoden:

Dafür wurden 2 Einzelstudien durchgeführt. Die erste (1) war randomisiert, kontrolliert (Physiotherapie oder Physiotherapie + RegentK), untersucherblind mit insgesamt 30 Patienten. Die zweite (2) inkludierte 10 Patienten in einem vorher-nachher Design einer einzigen RegentK Behandlung. Einschlusskriterien waren für beide Studien gleich: Eine MRT-verifizierte Totalruptur des vorderen Kreuzbandes und eine Gelenksdysfunktion.

Die gemessenen Parameter: Kontroll-MRT (1), Funktionelle Tests (1,2), Fragebogen (1,2), Schmerzevaluation (1,2), Herzratenvariabilität (2), Infrarotthermographie (2), Sauerstoffsättigung (2), Blutparameter (2)

Ergebnisse: Nach 3 Monaten hatten 47% der RegentK Patienten, aber keiner der Standardtherapie Patienten eine unauffälliges durchgehendes vorderes Kreuzband im MRT ($p<0.01$). Unmittelbar nach einer RegentK waren signifikante Unterschiede in folgenden Variablen bei diesen Patienten erkennbar: höherer IKDC-Score ($p<0.001$), höheres Bewegungsausmaß ($p<0.001$), schnellere Gehgeschwindigkeit ($p<0.01$), höhere Sauerstoffsättigung ($p<0.001$), höhere Herzratenvariabilität ($p<0.01$). Nach der Therapie des verletzten Knies war auch die Oberflächentemperatur des nicht verletzten Knies signifikant erhöht ($p<0.01$). Im Blut konnte eine signifikante Reduktion von Cortisol detektiert werden ($p<0.01$). Ebenso wurde eine signifikante Schmerzreduktion festgestellt ($p<0.01$).

Diskussion: RegentK war klinisch erfolgreich bei allen Patienten. Die Ergebnisse deuten darauf hin dass RegentK die Heilung des vorderen Kreuzbandes verbessern kann. Aktivitäten und Sport können ohne Schmerz und nahezu ohne Bewegungseinschränkung direkt nach einer einzigen Behandlung begonnen werden. Die allgemeine Regeneration wird durch einen verringerten Cortisolausstoß, eine reduzierte Sypathikusaktivität, höhere Gewebeperfusion und eine höhere Sauerstoffsättigung unterstützt. Es sind weitere Studien notwendig um die Mechanismen von RegentK ausreichend zu analysieren und zu erklären.

Summary

Introduction: The rupture of the anterior cruciate ligament (ACL) is a high incidence injury and usually treated with operative reconstruction when symptomatic. RegentK (regeneration therapy by Khalifa) was developed for injuries of the musculoskeletal system by using specific pressure in different amplitudes and rhythms (mechanochronotransduction) to the skin to improve recovery time and joint function. The goal of the study was to investigate possible effects of RegentK on multiple outcome parameters that are associated with regeneration.

Methods: Two clinical trials were performed. First trial (1) was randomized, controlled (physiotherapy or physiotherapy + RegentK), observer-blinded and included 30 patients. Second trial (2) included 10 patients for pre-post evaluation of one single RegentK treatment. Inclusion criteria for both studies: MRI (magnetic resonance imaging)-verified complete ACL-rupture, joint dysfunction.

Parameters: Control-MRI (1), Functional tests (1,2), Questionnaire (1,2), Pain evaluation (1,2), Heart-rate variability (2), Thermal Imaging (2), Oxygen Saturation (2), Blood parameters (2)

Results: After 3 months 47% of the RegentK patients, but no standard therapy-patient demonstrated an end-to-end homogeneous ACL in MRI ($p<0.01$). Immediately after RegentK significant differences were presented: IKDC score increased ($p<0.001$), range of motion increased ($p<0.001$). Patients walk faster ($p<0.01$), oxygen saturation increased ($p<0.001$). After the therapy on the injured knee, the surface temperature was significantly increased ($p<0.01$) on both knees (injured and control). Heart rate variability increased ($p<0.01$), blood analysis showed significant reduction of Cortisol ($p<0.01$), pain was significantly reduced ($p<0.01$).

Conclusion: RegentK was clinically successful in all patients. The analysed data indicates that it can improve ACL-healing. Physical activity and sports can be performed without pain and nearly normal range of motion after one single treatment of specific pressure. General regeneration is supported through Cortisol and Sypathicus reduction, higher tissue perfusion and oxygen saturation. Further, investigations and analyzes are necessary to explain the underlying mechanisms of RegentK.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung 1
Vorwort 2
Danksagungen 5
Zusammenfassung 6
Summary 7
Inhaltsverzeichnis 8
Glossar und Abkürzungen 9
1 Einleitung und Methodik 1
1.1 Zur ersten Studie (Scientific Paper 1): 1
1.2 Auszug aus dem 2. Studienprotokoll: 2
2 Arbeiten und Ergebnisse 12
2.1 Scientific Paper 1 12
2.2 Scientific Paper 2 30
2.3 Scientific Paper 3 33
2.4 Scientific Paper 4 55
2.5 Scientific Paper 5 77
2.6 Scientific Paper 6 88
2.7 Scientific Paper 7 102
2.8 Scientific Paper 8 116
2.9 Scientific Paper – In-Vitro-Model 118
3 Zusammenfassende Diskussion 125
4 Schlusswort 131
5 Literaturverzeichnis der zusammenfassenden Diskussion 132
6 Anhang 135
6.1 Initialstudie (Unterlagen). 135
6.2 Multidisziplinäres Follow-up Projekt (Unterlagen) 172
Curriculum Vitae 204

Glossar und Abkürzungen

ACL	Anterior cruciatum ligamentum; vorderes Kreuzband
ANS	Autonomic Nervous System
BMI	Body Mass Index
DMEM	Dulbecco's Modified Eagle's Medium
ECM	Extracellular Matrix
EEG	Elektroencephalogram
EMG	Electromyography
FBS	Foetal Bovine Serum
HRV	Heart Rate Variability
IKDC	International Knee Documentation Commitee (Score)
IL-6	Interleukin 6
IR	Intrared Radiation
LDF	Laser Dopller Flowmetry
MCL	Medial Collateral Ligament
MRI/MRT	Magnet Resonance Imaging / Magnet ResonanceTomography
NIRS	Near Infrared Spectroscopy
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
NO	Nitric Oxide
PBS	Phosphate Buffered Saline
PCL	Posterior Cruciate Ligament
PFA	Paraformaldehyd
QST	Quantitative Sensoric Testing
RegentK	Regeneration Therapy by Khalifa
ROM	Range Of Motion
SD	Standard Deviation
ST	Standard Therapy
STK	Standard Therapy + RegentK
TCM	Traditional Chinese Medicine
u.a.	Unter anderem
VAS	Visual Analogue Scale
VLF	Very Low Frequency
z.B.	Zum Beispiel

1 Einleitung und Methodik

Für die 2 aufeinander aufbauenden klinischen Studien wurden 2 gesonderte Anträge zur Genehmigung bei den zuständigen Ethikkommissionen samt Studienprotokoll, Informed Consent, und ergänzenden Dokumenten eingebracht. Diese finden sich in der Komplettfassung im Anhang. Thematische und einleitende Auszüge wie folgt:

1.1 Zur ersten Studie (Scientific Paper 1):

Auszug aus dem ersten Studienprotokoll:

Der Halleiner Manualtherapeut, Mohamed Khalifa, praktiziert in seiner Praxis seit Jahren eine Technik, die laut seinen Schilderungen äußerst erstaunliche Erfolge vorzuweisen habe. Die Khalifa-Therapie basiert auf der Theorie, dass er bei allen Geweben, die aus dem Mesoderm entstanden sind, z.B. Bänder, Menisci, etc, gezielt durch Druck von außen auf den Körper eine Heilung (Wachstum) induzieren könne. Khalifa berichtet von Erfolgsquoten über 90%, unter anderem abhängig von Alter und den Begleiterkrankungen der Patienten. Bänder und andere aus dem Mesoderm entstandene Gewebe können wieder wachsen. Das Wachstum könne gezielt von außen initiiert und gesteuert werden. Einen Hinweis auf den möglichen Wahrheitsgehalt seiner Aussagen liefert ein von uns überprüfter Fall des 24 jährigen Herrn Peter G.

Nach einem Fußballspiel wurde bei ihm ein rupturiertes vorderes Kreuzband (=ACL) und eine Läsion des Innenmeniscushinterhorns am Knie links mittels Funktionsprüfung und Magnet Resonanz Tomographie (=MRT) diagnostiziert. Nach der Therapie von Herrn Khalifa war die Funktion des Kniegelenks überraschender Weise klinisch wieder hergestellt und kein Schubladenphänomen mehr vorhanden. Vier Monate nach der Behandlung brachte ein Kontroll MRT den morphologischen Nachweis, dass die Bänder wieder hergestellt waren und die Läsion im Meniscus verschwunden war.

Fragestellung: Kann durch Druck auf die Haut ein völlig rupturiertes vorderes Kreuzband im Kniegelenk mit total rupturiertem Synovialschlauch wieder hergestellt werden - mit einer einzigen Behandlung von etwa 30-60min?

Dafür wurden 30 Patienten mit einer fachärztlich bestätigten totalen ACL-Ruptur eingeschlossen. Die Erstdiagnose beruhte auf einer MRT-Untersuchung und

zusätzlicher klinischer Untersuchung und Funktionstestung nach international anerkannten Scores. Nach Aufklärung und Einverständnis werden diese randomisiert und in 2 Gruppen eingeteilt.
Die 1.Gruppe (ST) erhält eine konventionelle Standardtherapie (Physiotherapie).
Die 2. Gruppe (STK) erhält die Standardtherapie plus eine einmalige Behandlung bei Herrn Khalifa.
Drei Monate nach der ersten Behandlung wird ein Kontroll-MRT durchgeführt um eine mögliche anatomische Veränderung zu erfassen.
Außerdem wird von beiden Gruppen zu drei Zeitpunkten im Studienverlauf ein Fragebogen (u. verschiedene Scores) ausgefüllt, der die subjektiven Einschränkungen, Schmerzen, Belastungen etc. erfassen soll.
Der erste zum Zeitpunkt des Erstgesprächs, der zweite innerhalb von 24 Stunden nach der ersten Behandlung (plus Funktionsprüfung) und der dritte bei der Abschlussuntersuchung, die innerhalb von 3 Tagen nach dem Kontroll-MRT durchgeführt wird. Ergebnisse und genaue Methodik siehe „Scientific Paper 1“.

Aufbauend auf den Ergebnissen dieser Studie wurde ein multidisziplinäres Projekt gestartet um mit aller zur Verfügung stehenden Messmethodik die Akuteffekte und darüber hinaus vielleicht den Wirkmechanismus der Therapie evaluieren zu können.

1.2 Auszug aus dem 2. Studienprotokoll:

Einleitung und Background:

Der Halleiner Masseur u. Therapeut, Mohamed Khalifa, wendet in seiner Praxis seit über 30 Jahren eine Technik an, die laut seinen Schilderungen auf einer neuen Erkenntnis über die Eigenschaften von Zellen basiert. Ausgesprochen erstaunliche Erfolge dieser Therapie konnten mit einer 2009 begonnenen und 2012 vollendeten klinisch-kontrollierten randomisierten Studie nachgewiesen werden, wodurch die subjektiven Berichte von internationalen Spitzensportlern wie Roger Federer, Jürgen Melzer oder Boris Becker bestätigt werden konnten.
Als Follow-up zu dieser klinischen Studie wurde dieses interdisziplinäre Forschungsprojekt initiiert, mit dem Ziel die Wirkmechanismen und den Pathway der Therapie möglichst valide, objektiv und genau zu klären. Im Rahmen dessen werden die vielfältigsten Möglichkeiten der dem heutigen Stand der Technik

entsprechenden Messmethodik aus der jeweiligen Forschungsperspektive genutzt, um reproduzierbare und nutzbare Ergebnisse auch für andere Bereiche der medizinischen und sportwissenschaftlichen Wissenschaft ans Tageslicht zu fördern. Eine exakte wissenschaftliche Grundlage vieler Therapien die auf Druck und Rhythmen basieren, insbesondere der hocheffektiven Khalifa-Therapie ist nach wie vor ausständig und sollte mit diesem Projekt geschaffen werden. Langfristig ist jedoch die oberste Priorität dabei die Anwendung der Erkenntnisse in der Praxis zur Prävention und Therapie von Erkrankungen insbesondere des Bewegungsapparates zum Wohle des Patienten.

Relevanz:

Jedes Jahr verunglücken und verletzen sich lt. Statistik Austria etwa 610 000 Österreicher in der Freizeit und beim Sport. Die Folgen sind u.a. eine kurz- mittel- und langfristige Einschränkung der Lebensqualität dieser Menschen verbunden mit Schmerzen und Einbußen in den Funktionen von Gelenken sowie der Bewegungsfreiheit und andererseits enorme gesundheits-ökonomische Kosten in der Diagnose, Akuttherapie und Rehabilitation.

Jeder objektive Verbesserungsvorschlag und jede Möglichkeit die aufgezeigt werden kann, um einerseits präventiv, also vorbeugend zu wirken um diese Unfälle zu verringern und/oder andererseits auch in der Rehabilitation wirksamer sein könnte als aktuelle Maßnahmen, müsste als willkommenes Geschenk betrachtet und als Option zur Standardtherapie diskutiert werden. Sollte ein nicht-invasives Verfahren eine effiziente Alternative z.B. zur Arthroskopie darstellen, wäre dies ein entscheidender Fortschritt in der Medizin und würde zusätzlich enormes Zeit- und Kosteneinsparungspotential mit sich bringen. Dies könnte auch Komplikationsraten deutlich vermindern und die Lebensqualität der Patienten drastisch erhöhen.

Themenfokus und mögliche Wirkmechanismen:

- Bewegungsapparat und Biomechanik
- Vegetative Funktionen, Neuronale Systeme, Reflexbögen, Propriozeption
- Mechanotransduktion
- Zell- und Gewebekommunikation, Zelldifferenzierung und Genexpression

Wachstum und Regeneration

Bewegung und Wachstum sind essentielle Kennzeichen jeden Lebens und Bedingung für Regeneration, die wiederum übergeordnet durch das ZNS und das VNS gesteuert werden. Im Körper findet diese Kommunikation über digitale Signale der Nerven oder analoge Signale der Bindegewebsfaszien statt - dadurch bildet der gesamte Körper eine synchrone Einheit die vom Gehirn kontrolliert und dirigiert wird (Becker, 1991, Bösch, 2007).

Die meisten Verletzungen entstehen durch eine missglückte Bewegung (Sulter et al., 2001). Doch jede Bewegung beginnt im Kopf. Kommt dieses vom Gehirn ausgehende Signal nicht zur rechten Zeit oder mit falscher Information an der motorischen Endplatte und somit am Muskel an, kann nicht oder nur insuffizient auf Reize reagiert werden – eine Verletzung ist vorprogrammiert – egal ob diese selbst oder fremdverursacht ist – die Reaktion, oft eine protektive Muskelkontraktion, scheitert (Ochi et al., 1999, Zatterstrom et al., 1994).

Propriozeption als Schlüssel

Dabei gibt es mehrere „Umschaltpunkte“ und „Wege“ wo ein Problem manifestiert sein könnte. Das heißt die Ursache einer Verletzung ist vielleicht entstanden bevor man sich richtig verletzt – im unteren oder oberen Motoneuron. Diese propriozeptive Kaskade über das Nervensystem (z.T. über unwillkürliche Reflexe) spielt eine entscheidende Rolle bei der Entstehung und auch bei der Heilung von Verletzungen (Fremerey et al., 2000).

Das autonome vegetative Nervensystem

Über das autonome Nervensystem (Sympathikus und Parasympathikus) werden die Weite der Gefäße und somit die Versorgung mit Nährstoffen für ein Gebiet bzw. die Entsorgung von Stoffwechselprodukten aus einem Gebiet (z.B. Gelenk) kontrolliert. Ebenso wird der Muskeltonus eingestellt, die Temperatur geregelt, die Schmerzempfindlichkeit eingestellt und auf viele weitere Faktoren Einfluss genommen. Chenu und Kollegen haben gezeigt, dass über den Sympathikus (Stress) Osteoporose durch Hemmung der Osteoblasten gefördert wird (Chenu and Marenzana, 2005). Ebenso könnten Chondroblasten, die eine Bindegewebsregeneration (Bänder, Sehnen, etc.) fördern, dadurch gehemmt

werden im Sinne eines gegenseitigen Ausschlusses von „Kampf-Flucht“ und „Wachstum“ (Lipton, 2009).
Während der sympathische Ast bei Belastung und Stress aktiviert wird, ist der parasympathische Ast vorwiegend bei Erholung und Gesundung im Vordergrund.
Diese Befunde haben Patel und Elefteriou dazu veranlasst in der Zeitschrift Calcified Tissue Internatioal das neue Feld der „Neuroskelettalen Biologie“ auszurufen (Patel and Elefteriou, 2007).
Das vegetative Nervensystem und damit die vegetative Balance ist eng verbunden mit biologischen Rhythmen (über Herzratenvariabilitäts (HRV)-Messung objektivierbar), deren Funktion für die Gesundheit von größter Bedeutung ist, wie Studien zur Krebsinzidenz, zum Herzinfarkt oder metabolischen Syndrom gezeigt haben (Moser et al., 2006a, Moser et al., 2006b, Szosland, 2010).

Im Kontext zur Khalifa-Therapie

Mohamed Khalifa, scheint einen empirischen Weg gefunden zu haben mit seiner manuellen Behandlung Einfluss auf dieses System zu nehmen und sowohl präventiv als auch regenerativ in die Selbstheilungsprozesse des Körpers unterstützend einzugreifen, vor allem bei Verletzungen Bewegungs- und Stützapparates.

Mit einer aktuellen Studie konnte die Effektivität der Behandlung nachgewiesen werden – Preliminäre Ergebnisse: (Ofner et al., 2009), eine grundlagenwissenschaftliche Betrachtung, die Hintergründe und das „WIE“ die Sache funktioniert blieben aber im Verborgenen und sind aktuell Gegenstand dieser Arbeit.
Dass bei jeder Bewegung des menschlichen Körpers Spannungen (Druck/Zug) im Gewebe (Gelenken, Muskeln, Nerven, Zellen) entstehen, sei es durch Training oder im Alltag, ist bekannt. Diese Spannungen sind auch für die Adaptation des Körpers entscheidend ebenso werden sie schon seit Jahrtausenden in manchen Therapieverfahren (z.B. Akupressur) angewandt um Regenerationsvorgänge zu beschleunigen.
Was genau bei solchen Vorgängen (Mechanotransduktion) mikro- und makroskopisch geschieht und was das Ergebnis solcher Vorgänge ist, ist bis jetzt im Detail ungeklärt (Pienta and Coffey, 1991). Ebenso ist ungeklärt, ob die

dynamische Applikationsform des Drucks, also im zeitlichen Verlauf bestimmter Rhythmen durch Anpassung der Amplitude oder Frequenz, einen Einfluss auf diese Vorgänge hat.
Um dies zu prüfen sind klare Fragestellungen, Hypothesen und Messungen nötig, die mit entsprechendem Know-how zu einem schlüssigen Modell geformt werden sollten.

Fragestellungen:

- Haben physikalische Spannungen (Druck bzw. Zug), die durch Bewegungsvorgänge / Training/ oder aber explizit von extern auf das Gewebe des Bewegungsapparates appliziert werden akute regenerative Auswirkungen – wenn ja, welche?
- Kann dadurch die Zell / Gewebekommunikation beeinflusst bzw. Reflexbögen moduliert werden, was unmittelbar zu einer besseren Koordination, zu einem runderen Bewegungsmuster und somit zu einer geringeren Verletzungswahrscheinlichkeit bzw. verbesserten Heilungstendenz führen könnte?
- Haben biologische Rhythmen oder die Applikation eines Drucks synchron oder phasenverschoben mit biologischen Rhythmen einen Einfluss auf die Regeneration?

Hypothese(n):

Mechanotransduktion ist eng mit elektrophysiologischen Phänomenen, die bei Bewegung auftreten und bei der Heilung / Regeneration von Geweben eine zentrale Rolle spielen, verbunden.
Die Phospholipidmoleküle (Doppelschicht) in der Zellmembran sind kristallin angeordnet (Bouligand, 1978). Aufgrund piezoelektrischer Eigenschaften dieser kristallen Struktur der Zellen entsteht bei Aufbringen eines Drucks eine elektrische Spannung bzw. ein elektrisches Feld (ev. ein elektrostatisches Feld zwischen den Membranen - wie in einem Kondensator) (Oschman, 1981, McGintie, 1995). Die entstehenden elektrischen Felder spielen eine Rolle bei der Formgebung von Geweben (Becker, 1991, Becker, 1990b), da sich polare Moleküle entlang der Feldlinien ausrichten – dies wäre eine mögliche Erklärung für morphologische Veränderungen durch die Druck-Therapie und das WIE sich eine neue Struktur

ausbilden soll. Dass Ferroelektrizität auch eine Rolle in Weichteilen spielt wurde mit einer aktuellen Studie bestätigt (Yuanming et al., 2012).

Durch Änderung der Polarisierung der Membrankanäle in den Zellen könnten 2nd Messenger in den Zellkern wandern und die Methylierung/ Demethylierung von Genen initiieren, um diese zu aktivieren bzw. deaktivieren (Epigenetik). Die daraus resultierenden Proteine könnten eine essentielle Rolle bei der Regeneration von Geweben spielen und ein Substrat zur Verfügung stellen. Ebenso könnten die Zellen durch den Druck stammzellartigen Charakter bekommen und damit eine neue Struktur formen – also WOMIT bzw. WAS.

Der Stoffwechsel von Zellen, auf die Druck ausgeübt wird, könnte also signifikant verändert (Wachstumsfaktoren, Zytokine, etc.) werden, ebenso wie die Wachstumsrate (Mitoserate) der Zellen bzw. des Zellverbandes beeinflusst werden könnte – dies wäre eine mögliche Erklärung für zeitlich sehr schnelle Erfolge (WANN).

Druck auf bindegewebige Strukturen veranlasst diese zwischen Gel- und Solphase zu switchen – dadurch werden Stoffwechselprodukte leichter zu- und abgeführt (Rolf, 1997, Oschaman, 2006) was in einer Auflösung von bindegewebigen Verquellungen resultiert und demnach in einer verbesserten Range-of-motion des behandelten Gelenks sichtbar wird. Auch eine hormonelle Beeinflussung des Gel/Solzustandes ist denkbar.

Der bei einer Verletzung entstehende Gleichstrom (Verletzungsstrom) löst physikalische Regenerationsvorgänge analog zur Chemotaxis aus (Davson, 1970) – dieser Strom kann auch durch Druck generiert/verstärkt werden. Der Körper weiß somit auch WO eine Regeneration stattfinden soll. Der Strom wird möglicherweise durch hyperboloide Strukturen des Bindegewebes im Körper mit Supraleitung bei Körpertemperatur übertragen (Jakubowski, 2006, Heine, 1997) und wird in jeder Zelle registriert – der Körper ist dadurch im Ganzen „informiert“.

Verletzungen gehen meist mit einem propriozeptiven Defizit einher. Um regenerative Prozesse zu beschleunigen, muss auch dieses Defizit korrigiert werden. Druck von extern appliziert kann dieses Defizit gezielt positiv beeinflussen. Dadurch wird der Ordnungsgrad (Niederführ, 2007, Popp, 2007) im Gewebe erhöht und Heilung verbessert. Ebenso hat dies positive Auswirkung auf die Selbstwahrnehmung, die Koordination und Reflexe – dies kann objektiv gemessen werden.

Durch eine (tieferliegende) Verletzung entsteht auch an der segmental dazugehörigen Körperoberfläche eine Änderung der Durchblutung / Temperatur im Vergleich zum umliegenden Gewebe (Wancura-Kampik, 2009). Druck aufs Gewebe hat über die segmentale Reizung auch einen Einfluss auf tieferliegende Strukturen und deren Durchblutung – also ein Zugang zur Therapie und eine Erklärung WODURCH man innere Strukturen erreichen könnte.
Geübte Therapeuten haben außerdem durch aktives körperliches und geistiges Training eine verbesserte Sensibilität um Möglichkeiten der effizienten Behandlung zu ertasten (Bifurkationspunkte) und können dadurch einen Einfluss auf das vegetative Nervensystem > Folge dessen auf Regeneration ausüben um damit die Selbstheilung des Körpers initiieren / beschleunigen und Probleme mit denen der Körper selbst schwer fertig wird auflösen.
In vivo können vielfach nur die Resultate dieser Therapie gemessen und objektiviert werden, nicht jedoch der genaue Pathway am Patienten selbst. Es wird jedoch versucht mit verschiedenen verfügbaren wissenschaftlichen Methoden eine Kombination von in vivo und in vitro Messungen zu finden, um am Ende zu einem schlüssigen Gesamtkonzept zu gelangen.

Methodik:

Dieses Projekt wird in mehrere Phasen eingeteilt. Phase 1 fokussiert sich hauptsächlich auf die akuten Effekte am Patienten, dies beschreibt das vorliegende Protokoll. Im Projektverlauf werden diverse Messparameter aufgrund der Ergebnisse der vorhergehenden Phase falls nötig modifiziert um noch spezifischer auf die Angriffspunkte der Therapie einzugehen und schlussendlich differenzieren zu können ob der Wirkmechanismus derselben primär auf muskulären, neuronalen, vegetativen oder stoffwechselbedingten Eigenschaften beruht oder aus einer komplexen Kombination.
Für die Patienten wird als primäres Einschlusskriterium eine vordere Kreuzbandruptur gewählt, stellvertretend für Verletzungen des Bewegungsapparates, da diese von den morphologisch bedeutenden Verletzungen am häufigsten vorkommt – ca.: 12 000 / Jahr in Österreich.

Einschlusskriterien

- Unilaterale totale ACL-Ruptur, MRT verifiziert, max. 14 Tage alt

- Männlich
- Alter: 18-49 Jahre
- Normalgewichtig: BMI 18-25
- Sport: „regelmäßig“
- Knieinstabilität: mind. 1-giving-way bisher
- Funktionsstörung: Streck- u./o. Beugehemmung bzw. Belastungshemmung
- Voraussetzungen: 10m gehen ohne Gehhilfe, Einbeinstand

Ausschlusskriterien

- Voroperationen am betroffenen Kniegelenk (auch Arthroskopien)
- Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes Mellitus
- Autoimmunerkrankungen

Studienpopulation

- n=10 (Khalifa-Gruppe)
- die Option einer (gesunden) Vergleichsgruppe mit Standardtherapie wird offengehalten

Zeitlicher Ablauf

Die für die Studie nötigen Patienten werden von Ärzten an kooperierenden Krankenhäusern (vorwiegend AKH Linz – Dr. Andreas Kastner) nach Prüfung der Ein-Ausschlusskriterien sowie Aufklärung und Einwilligung (Informed Consent) eingeschlossen. Aufgrund der Häufigkeit von vorderen Kreuzbandverletzungen kann davon ausgegangen werden, dass pro Woche im jeweiligen Krankenhaus einige Patienten die Ein-Ausschlusskriterien erfüllen und zumindest 2 Patienten in die Studie eingeschlossen werden können (+ Pat.ID). Ein Informationsinserat bzgl. der Studie wird in österreichischen Tageszeitungen erscheinen.

Insgesamt sollten also 5 x 2 Patienten ab Dez 2012 eingeschlossen werden (pro Woche 2 – Gesamtaufwand für Rekrutierung also 5 Wochen)

In jenen Wochen in denen 2 Patienten eingeschlossen wurden werden am Freitag der Woche die Messungen durchgeführt. Dazu wird den Patienten die dafür nach Hallein reisen und von Do-Fr dort übernachten bereits am Abend des Vortages ein HRV Messgerät über Nacht angelegt. Am Freitagmorgen treffen sich das

Forschungsteam und die Patienten jeweils um 8:00 Uhr in der Früh im Universitätssportzentrum in Rif/Hallein (Adresse siehe oben).
Dort werden alle der auf der folgenden Seite dargestellten Untersuchungen, welche eine Reihe von Objektivierungsmöglichkeiten bieten und ev. eine Option zur Messung der Effekte der Khalifa-Therapie bieten, am 1. Patienten durchgeführt (Dauer etwa 120min).
Folgend wird der 1. Patient vom Therapeuten Khalifa im 5min entfernten Hallein einmalig behandelt (Dauer etwa 60-90min).
In der Zwischenzeit werden beim 2. Patient alle Untersuchungen vom Forschungsteam durchgeführt.
Sobald der erste Patient von der Khalifa-Therapie wieder ins Sportzentrum zurückkommt um zum zweiten Mal alle Messungen zu machen (Evaluierung der Akuteffekte), fährt der 2 Patient zur Khalifa Therapie. Nach gut einer Stunde kommt auch dieser wieder zurück ins USZ um die abschließende Untersuchung der Effekte aufgrund der Therapie zu machen. Die HRV-Messung läuft auch noch bis eine Nacht nach der Therapie weiter.
Insgesamt sollte sich die zeitliche Spanne auf maximal 6-8 Stunden (8-16 Uhr) für die Therapien und Messungen bei 2 Patienten erstrecken (insgesamt 5 mal) plus An-Abreise nach Hallein

Untersuchungen

Projektgruppe Prof. Litscher (Dauer 20min):

- Durchblutung: Laser Doppler-Flow- Messung, Transkutane Oximetrie u. NIRS
- IR-Thermographie der therapierten Region

Projektgruppe Prof. Sandner-Kiesling (Dauer 20min):

- Schmerzevaluierung mittels VAS u QST
- NLG Messung (N.Femoralis) im Seitenvergleich (Latenz)?

Projektgruppe Prof. Moser (Dauer 20min parallel):

- 24h-HRV Messung beginnend 1 Tag VOR der Therapie bis 1 Tag danach
- EEG und Atemrhy. Messung des Patienten

Dr. Andreas Kastner (Dauer 20min):

- Fragebogen: Scores und Fragen zu subj. Funktionsfähigkeit (Auswertung Ofner)
- Inspektion: Z.B. Beinachsen, Schwellung, Entzündungszeichen, Auffälligkeiten etc.
- Funktionstests, KT-1000, Goniometer
- Blutabnahme: Analysen (ad Graz: Sadjak) von Viskosität und div. Stoffwechsel- Stress- und Entzündungsparametern, Wachstumshormonen- sowie Endorphinen

Projektgruppe Prof. Schwameder (Dauer 60min):

- Ganganalyse (Vicon, AMTI, V3d) > Winkel- und Drehmomentverläufe d. Gelenke, Koordinationsmuster m Phasenwinkel
- Sprungtests: Counter-Movement-Jump beidbeinig auf je einer Kraftmesspl.
- Posturomed mit Auslenkung (COP, Time to stabilization score)
- Einbeinstand auf der Kraftmessplatte
- Krafttests: Isometrische Quadrizepskraft maximal; Squat bis 70°
- Radtest: Seitenvergleich Pedaldrehmomente in 3 Ebenen
- Elektrophysiologie: EMG- Frequenzanalysen der Knie-stabilisierenden Muskulatur während des Radtests

In Phase 2 werden diverse Parameter synchron am Patienten und Therapeuten gemessen (um mögliche Interaktionen aufzuzeigen) z.B. HRV, EEG, Atemrhythmus. Außerdem werden am Therapeuten zusätzlich der Druck der Therapie unter den Fingerkuppen und das möglicherweise erzeugte Magnetfeld der Hände gemessen.

Weitere Informationen im Anhang
(Studienprotokoll 2).

2 Arbeiten und Ergebnisse

2.1 Scientific Paper 1

Status: **Submitted** to Journal „Evidence based Complementary and Alternative Medicine“ on 19/9/2013

Title: RegentK improves functional and morphological outcome of patients with anterior cruciate ligament rupture in the knee – A randomized controlled trial

Authors: Michael Ofner, MD,[1] Andreas Kastner, MD,[2] Engelbert Wallenboeck, MD,[3] Robert Pehn, MD,[4] Frank Schneider, MD,[5] Reinhard Groell, MD,[6] Dieter Szolar, MD,[7] Harald Walach, PhD,[8] Andreas Sandner-Kiesling, MD,[9]

[1] Department of Sport’s and Exercise Physiology, University of Vienna, Austria
[2] Department of Traumatology, General Hospital Linz, Austria
[3] Hospital of Traumatology, Graz, Austria
[4] Department of Traumatology, General Hospital Kirchdorf, Austria
[5] Department of Pediatric Orthopedics, Medical University Graz, Austria
[6] Institute of Radiology, Medical University Graz, Austria
[7] Institute of Radiology “Graz South-East”, Graz, Austria
[8] Institute of Transcultural Health Studies, European University Viadrina, Frankfurt Oder, Germany
[9] Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Medical University Graz, Austria

Corresponding Author:
Michael Ofner, MD, MBA, Department of Sport’s and Exercice Physiology, University of Vienna, Auf der Schmelz 6, A-1150 Vienna, Austria, e-mail: michael.ofner@medyco.net

ABSTRACT

Introduction: Rupture of the anterior cruciate ligament (ACL) is a high incidence injury and usually treated with operative reconstruction when symptomatic. According to common knowledge it does not heal spontaneously, although some claim the opposite. RegentK (regeneration therapy by Khalifa) was developed for injuries of the musculoskeletal system i.e. ACL-injuries by using specific pressure to the skin (similar to acupressure) to improve recovery time and joint function. This randomized, controlled, observer-blinded, multi-centre study was performed to validate this assumption.

Methods: Thirty patients with complete ACL-rupture, MRI (magnetic resonance imaging)-verified, were included. Study examinations (questionnaire, IKDC (international knee documentation committee)-score, physical examinations incl. KT-1000) were performed at inclusion (t0). Patients were randomized to receive either 12 consultations of standardised physiotherapy (ST) or additionally 1 hour of RegentK at the first session (STK). Twenty-four hours after the first therapy study examinations were performed again (t1). Three months after this examination a control-MRI and follow-up examinations were performed (t2).

Results: Initial status was comparable between both groups. There was a highly significant difference of mean IKDC score results at t1 and t2 ($p<0.001$). Two independent radiologists performed the MRI-grading (Kappa=0.94). After 3 months, 47% of the STK-patients, but no ST-patient demonstrated an end-to-end homogeneous ACL in MRI ($p=0.01$). Accordingly, clinical and physical examinations were different in t1 and t2 ($p<0.001$). Conclusion: ACL-healing can be improved with RegentK. Physical activity and sports can be performed without pain and nearly normal range of motion after one single treatment of specific pressure.

Key words: Anterior cruciate ligament **(**ACL), rupture, knee, manual therapy, magnetic resonance imaging (MRI), KT-1000, ligament, spontaneous healing, RegentK

INTRODUCTION

Anterior cruciate ligament (ACL) rupture is an injury of the knee with a high incidence. The optimal management of a torn ACL is still unknown [1]. When associated with knee instability the injury may limit the level of activity [2, 3]. Conventional knowledge states that the ACL does not heal spontaneously after a complete rupture [4-6]. This led most surgeons to reconstruct the ACL in symptomatic patients, but neither the correct indication nor the correct time for reconstruction is clear [7, 8]. However, some studies have reported retrospectively a spontaneous healing of the ACL after a follow-up assessment of 16-36 months and supported non-operative treatment [9-12]. Thus, the intriguing question arises, whether the ACL might be able to heal by itself and whether such regeneration can be supported and improved.

Mohamed Khalifa, a therapist from Hallein (Austria), has been working for 30 years with a self-developed manual technique for treating injuries of the musculoskeletal system especially of the knee. For his technique he applies high pressure to the skin and concomitantly to the structures under the skin (i.e. joints and muscles). This special technique is called RegentK (regeneration therapy by Khalifa) and can be learned in teaching programs. International top athletes from various disciplines reported a rapid pain relief, and even full recovery, immediately after one hour treatment of RegentK. One particular athlete even won an Olympic silver medal in tennis after treatment of his ligament rupture, although it had been impossible for him to perform any sports before having received the traditional therapy.

Prior to our study, we evaluated one pilot patient with a complete ACL rupture after a soccer game with magnetic resonance imaging (MRI) and clinical tests (Lachman, Pivot-shift, Anterior-drawer). This patient was physically immobile and reported pain especially when stretching and bending the knee. After one hour of RegentK the signs of the injury like the stretching / bending inhibition and pain were gone immediately. Three months after the treatment, an evaluation of the knee with MRI showed an end-to-end continuous ACL with homogeneous signal, and the clinical tests confirmed the stability of the knee.

Encouraged by this finding, the aim of this study was to evaluate if it would be possible to influence the healing of a completely ruptured ACL of the knee as a result of one single special local pressure treatment to the skin for 60 min.

MATERIAL AND METHODS

This study was designed as a randomized, controlled, observer-blinded, multi-centre study running at 4 Austrian hospitals between 2008 and 2011. It was registered at clinicaltrials.gov (ID NCT01762358). The study was approved by the local ethics committee of the Medical University Graz (EK 19-330 ex 07/08) and meets the requirements of ICH-GCP as well as the requirements of the Declaration of Helsinki.

Patients with suspected ACL lesion were assessed through physical examination (positive Lachman and Pivot-shift test) by a traumatologist or orthopaedic surgeon and sent to MRI to verify an ACL lesion (Fig. 1 = study flow). If both results confirmed the complete ACL rupture and patients met the following inclusion and exclusion criteria, they were invited to participate in our study.

Intervention

RegentK is based on different manual therapy techniques (osteopathy, neuromuscular therapy, segment therapy, etc.) and was continuously developed by Mr. Mohamed Khalifa. RegentK is an impulse-response therapy aiming to stimulate the self-healing processes. Initially the therapist is looking for an area on the skin with different response to stimuli (in perfusion, colour, etc.) compared to the other tissue. The area/point is called zero-point, which is the reference area/point during the therapy. Then he applies pressure in different amplitudes to the skin and concomitantly to the structures under the skin (i.e. joint structures and muscles) around the injured area. This pressure is applied on all segments (dermatomes, myotomes, osteotomes) that are associated with the injured joint. The effect of this pressure on the therapy area can be felt on the zero-point. This depends a lot on the sensitivity of the therapist which must be developed. The injury must be treated as long as it takes to make the zero point as responsive to stimuli as the tissue around it. That takes usually about one hour. Currently we are working on programs to teach this therapy other health care professionals. This study/project aims to objectify the effects of the therapy.

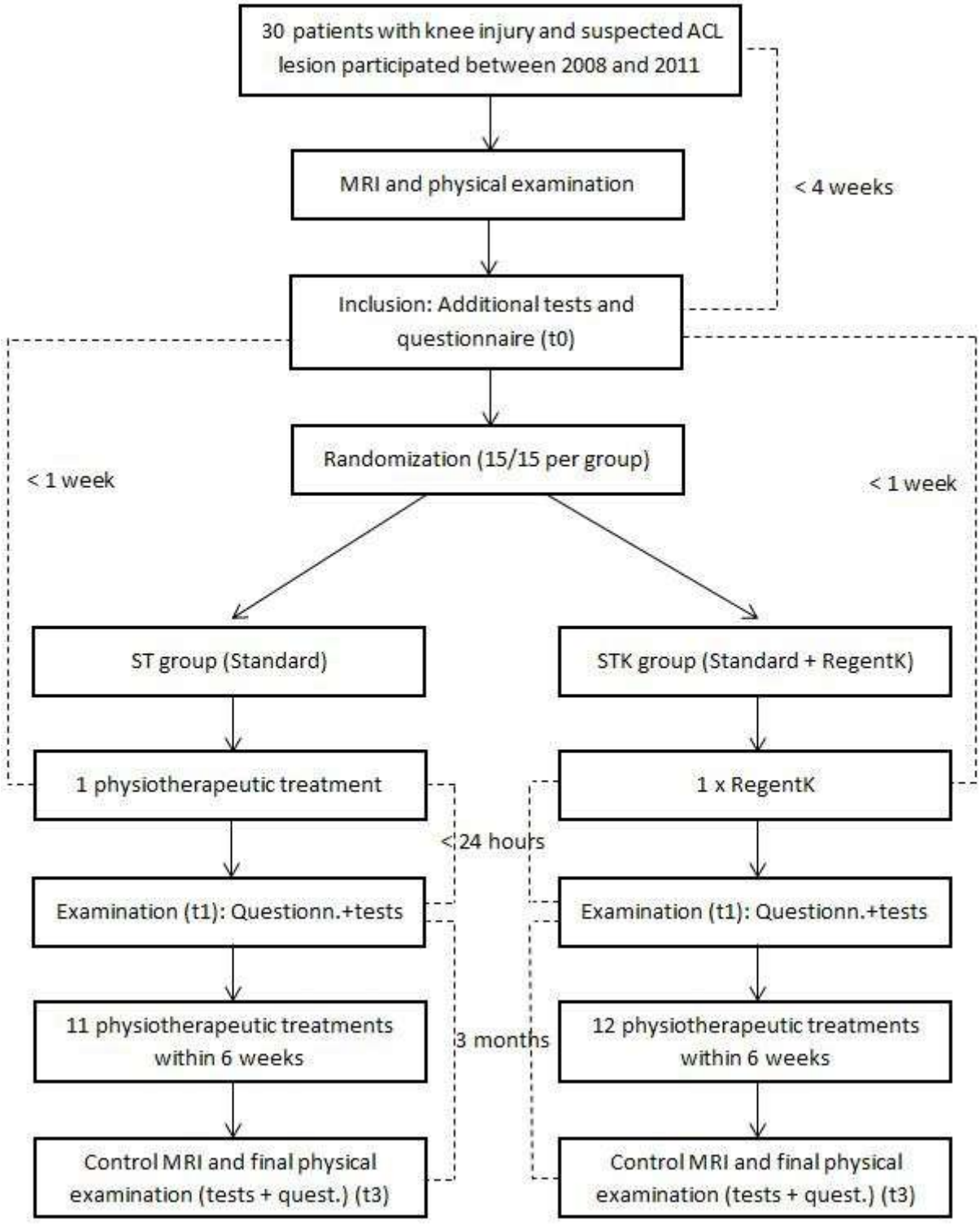


Figure 1: Trial Flow. Flow Chart of the study including randomization procedure and time intervals.

Inclusion Criteria:

- totally ruptured ACL – MRI verified, 4 weeks old as a maximum
- knee function: Any functional inhibition (stretching, bending or load)

- age: 18-45 years
- BMI (body mass index): 18-28
- athletically active

Exclusion Criteria:

- any surgical procedures at the injured knee at any previous time
- any acute surgical indication
- diabetes mellitus and/or high blood pressure
- any permanent drug treatment

After receiving written informed consent at inclusion (t0), each patient completed an 80 items questionnaire including the following parameters or scores:

- well-being (0-10)
- pain (0-10)
- confidence in their therapists/physicians/radiologists
- International Knee Documentation Committee (IKDC) Subjective Knee evaluation Form (score range 0-100) [13, 14]

The following clinical examinations were performed:

- inspection (axis, signs of inflammation, laterality, etc.)
- maximal flexion / extension of the knee (neutral-0-method with goniometer)
- frontal drawer test in 90° flexion
- the instrumented Lachman in 25° flexion with the KT-1000 arthrometer (MEDmetric Corp, San Diego, CA). Side to side difference in anterior displacement was recorded in millimetres [15]

The primary variables were

- the control MRI at t2 using the following classification:
    - 1 = End–to-end continuous ACL with homogeneous signal and disappearance of primary and secondary rupture signs
    - 2 = sub-total ACL rupture, only some continuous fibers or synovial tube showing
    - 3 = completely ruptured ACL with secondary rupture signs
- the KT-1000 test with side-to-side difference in millimetres at t1 and t2
- and the results of the IKDC score in comparison of t1 and t2 to t0 respectively

As secondary variables, the changes in range of motion (goniometer), pain and well-being, were assessed as well as the time to return-to-work.

After the initial assessment was completed, patients were randomized into two treatment groups by using an online tool based on a random algorithm that creates random numbers sequentially (www.randomizer.org). The study coordinator informed the patients about the treatment group by phone and told them their individual ID. Additionally, they were instructed not to disclose their treatment group to avoid any unblinding.
Patients received the first treatment within 1 week after inclusion, and they were asked to use crutches until then to avoid further injury. Group ST received 12 units of standardised physiotherapy per study protocol over 6 weeks. Group STK received initially one hour of RegentK followed by 12 units of standardised physiotherapy per study protocol.
Within 24 hours after the first therapy, each patient was re-evaluated with the clinical tests and questionnaire as described above (t1). Three months later, each patient performed all clinical tests and the questionnaire again plus control MRI in sagittal, axial and coronal planes, T1, T2 and proton weighted density, with a layer thickness of 2 millimetres to better visualize the ACL (t2). Two authors (radiologists), blind to patients' group assignment, assessed all MR images independently for primary and secondary signs of ACL rupture on the initial and control MRI. According to Robertson et al., primary signs included ACL morphology and signs of edema, thickening of the ACL and location of the lesion while secondary signs included bone bruising, posterior cruciate ligament (PCL) buckling, lateral meniscus subluxation and buckling of the patella tendon [16]. The ACL was considered as completely ruptured when all fibres were ruptured.

Statistical Methods and Analysis:

RegentK has never been evaluated before. Because of the extraordinary success rates in anecdotal reports after this therapy, and assuming a clinically large inter-group effect size, we deemed 15 patients per group sufficient to determine any effects of the therapy for this pilot study.
Data preparation was performed using Microsoft Excel 2007. For data analysis IBM SPSS 16 and Statistica Version 8 were used. Kolmogoroff-Smirnov Test and graphical analyses were used for evaluation of normal distribution. Continuous data was analysed by Repeated Measure Analysis of Variance, rank order data was analysed using Wilcoxon signed rank test for changes, and Mann-Whitney-U

test for between group differences. For the frequency between 2 groups, the Fisher exact test was used for paired groups, and the chi-square test for unpaired groups with Yates' correction for small cell frequencies. Interobserver reliability of MRI grading was assessed using the kappa statistic. The level of significance was set at $p \leq 0.05$. Analysis was performed as intention to treat.

RESULTS

Demographic

Thirty patients participated in our study, 15 patients per group. All patients were athletically active before injury. Initial conditions and demographic data showed no differences between both groups (Tab. 1).

Table 1: Demographic Results (mean values + absolute numbers in brackets) Thirty patients with ACL rupture participated in the study, fifteen in Standard Group (ST) and 15 in Standard Group + RegentK (STK) with comparable initial conditions (no significant differences).

Variable	ST Group	STK Group.
Men	7	7
Women	8	8
Age	28.8	30.5
BMI	23.4	24.2
Non-Smoker	93% (14)	80% (12)
Economically active (before injury)	87% (13)	80% (12)
Austrian citizenship	100% (15)	93% (14)
Alcohol intake occasionally	60% (9)	60% (9)
Knee affected (right/left)	7/8	10/5

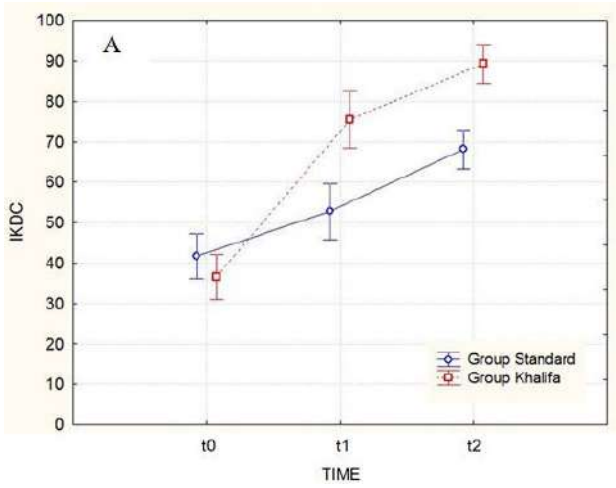
MRI

At inclusion, all patients had a complete ACL rupture verified by MRI. Results of control MRI at t2 differed between both groups. All patients of group ST and 8 patients of group STK had still a complete ACL rupture. The other 7 patients of group STK demonstrated a continuous unsuspected ACL ($p=0.01$). Figure 2 shows an MR image of the same patient at inclusion (= t0, completely ruptured ACL) and 3 months later (= t2, with an end-to-end ACL). Agreement between both radiologists' MRI grading showed a Kappa result of 0.94.

Figure 2: MRI. (A) MRI sagittal view of the knee shows a complete ACL rupture. (B) MRI sagittal view of the same patient after RegentK and 3 months follow-up shows a continuous ACL.

IKDC and Physical Examination

Mean IKDC score (0-100) results showed no significant difference between ST and STK at t0, but at t1 and t2 ($p<0.001$, Fig. 3). Clinical and physical examination, e.g. Lachman-KT-1000 test, range of motion and muscle force, differed between t1 and t2 (Tab. 2).



B

Examination Time	Mean (SD) ST	Mean (SD) STK	95% CI ST	95% CI STK
t0	41,76 (13,2)	36,63 (6,5)	34,34 49,00	33,00 40,25
t1	52,72 (13,7)	75,48 (12,0)	45,13 60,30	68,39 82,56
t2	68,12 (7,2)	89,27 (10,5)	64,15 72,08	83,44 95,09

Figure 3: IKDC. (A): Interaction Plot of International Knee Documentation Committee (IKDC) Score across three examination dates (t0 (baseline), t1 (day 1 after 1st Treatment), t2 (3 months after t1) of Standard Group (ST) and Standard

Group + RegentK; vertical bars denote 95% Confidence Intervals; (B): IKDC Mean Scores (Standard Deviations) and 95% Confidence Intervals (lower bound; upper bound) per Group

Table 2: Clinical Examinations

Several clinical examinations were performed in Standard Group (ST) and Standard Group + RegentK (STK) at 3 examination dates (t0, t1, t2).

Examination dates		**t0**		**t1**		**t2**	
Group		**ST**	**STK**	**ST**	**STK**	**ST**	**STK**
KT-1000-Lachman (side-to-side)	> 5mm	5	6	2	0	0	0
	2-5mm	9	9	13	6**	12	4*
	< 2mm	1	0	0	9**	2	11**
Deficiency of Extension	> 10°	1	3	0	0	0	0
	5-10°	8	4	5	0*	0	0
	0-5°	4	7	3	1	5	0*
	0°	2	1	7	14*	10	15*
Maximal Flexion	< 90°	2	3	1	0	0	0
	90-120°	10	7	6	3*	0	0
	> 120°	1	4	6	3*	6	2*
	Free	2	1	2	9**	9	13*
Maximal Muscle Force	1-5	2.7	2.7	3.1	4.4**	4.1	4.8*

*P < 0.05 **P < 0.01

Life Quality

Pain and well-being was significantly improved in group ST at t1 and t2 ($p<0.01$, Tab. 3)

Mean days to return to work after injury were 36 in ST and 13 in STK ($p < 0,001$).

At t2, 10 patients in group ST, but only 2 STK-Patients considered a surgical repair of the ACL in near future. Patients' confidence in therapists and physicians did not

influence the outcome of the therapy (p=0.46). No side effects of the therapy were reported by the patients.

Table 3: Pain and Well-Being

Pain and Well-being (mean and 95% confidence intervals (CI)) of Standard Group (ST) and Standard Group + RegentK (STK) at all evaluation dates (t0, t1 ,t2).

Group		ST (CI)	STK (CI)
Pain	t0	3.5 (2.3 - 4.7)	5.2 (3.9 - 6.5)
	t1	3.4 (2.2 - 4.6)	1.0 (0.4 - 1.6)
	t2	2.3 (1.3 - 3.2)	0.2 (0.03 - 0.4)
Well-being	t0	6.3 (5.0 - 7.5)	6.5 (5.3 - 7.7)
	t1	6.2 (5.2 - 7.2)	7.7 (6.7 - 8.7)
	t2	6.9 (6.3 - 7.4)	9.4 (8.8 - 9.9)

DISCUSSION / CONCLUSION

This is the first randomized controlled study that reports in patients with an initially verified complete ACL rupture an immediate close-to-normal functional restoration and in 47% a MRI-verified end-to-end continuous ACL after 3 months after one conservative therapy. RegentK was developed for treatment of musculoskeletal injuries.

ACL rupture is the most relevant injury of the knee. The incidence is approximately 0.5-1 injuries per 1000/year [17]. Arthroscopy of the knee is one of the most frequently applied surgeries worldwide and is often used to treat ACL injuries. Some studies tackle the validity and frequency of these procedures [18]. Additionally, some reports and studies have revealed that the PCL, medial collateral ligament (MCL), the menisci as well as the ACL are able to heal spontaneously [5, 9, 10, 13, 19, 20]. If it could be shown that a non-invasive

procedure might have equal or even better outcome in the treatment of knee injuries especially of the ACL, it would highly reduce costs and complications, at the same time increase patients' quality of life and speed up his functional recovery.

The results of our study confirm the findings of other authors that spontaneous regeneration of ACL ruptures is possible with adequate non-operative therapy. Similar initial conditions of both groups ensured that our results are related to the intervention. Comparisons are not confounded by differential regression to the mean or bias.

According to the results of IKDC and questionnaire, the majority of STK group patients returned to normal physical activity and a close-to-normal knee function within 3 months of their injury. We could not confirm the results of Costa-Paz et al. that all of the patients with standard non-operative therapy returned to the same physical activity as before the lesion. In contrast to our follow up of 3 months, Costa-Paz observed his patients for 25 months retrospectively [9]. We highly disagree with Noyes et al. who stated that an ACL rupture hinders athletes to continue with their activities [2]. In contrast, our patients started sports immediately after one single conservative treatment of their ACL injury with nearly normal range of motion (extension and flexion). Besides spontaneous healing, RegentK improved their knee function clinically, evaluated by the IKDC score. The KT-1000 test confirms the better knee stability of STK group already on day 1 and after 3 months. Claudication appeared less in the STK group.

Pain was nearly abolished after one treatment in STK group, with an increase in well-being. These effects were long-lasting and improved further during the 3 months' follow-up. Compared to ST, STK patients demonstrated an impressive reduction in days of return to work, making this therapy highly interesting for patients, insurances and employers.

Last but not least, the MRI confirms an end-to-end continuous ACL with homogeneous signal and disappearance of secondary rupture signs in 47% of group STK. No patient of group ST demonstrated such an ACL restitution. Costa-Paz et al. reported in their retrospective study that all of their 14 patients with ACL rupture were stable after a follow up of 25 months and had demonstrated a spontaneous healing of ACL in MRI [9]. We could not confirm this finding with our

shorter follow-up of 3 months. However, we could show that ACL healing is possible within the short period of 3 months with one special treatment, but not with standard conservative physiotherapy.

RegentK might be a way to accelerate this spontaneous healing. Nevertheless, our results deserve further studies and more frequent clinical application. Although the effect of this study, d = 1.6 standard deviations at t1 or d = 2.0 standard deviations after 3 months (mean difference of IKDC scores divided by the larger standard deviation, i.e. a conservative estimate), was huge. This study had a 98% power to detect such an effect. Hence, it is unlikely that our results are findings by pure chance.

It is difficult to speculate which patient might have the potential to heal his ruptured ACL spontaneously and who needs ACL reconstruction. We could not confirm Kurosaka's finding that the proximal location of the ACL rupture is associated with better healing potential [12]. In our study, no correlation of the ACLs lesion location and the healing capability could be detected. Perhaps patient's age, activity and co-morbidity, and maybe some remaining continuous ACL fibres, which cannot be seen in MRI, could determine the clinical potential of spontaneous healing. The remaining eight patients of the group STK still show a complete ACL rupture but demonstrate a functionally stable knee and continue with their athletic activity without any pain or decreased knee function.

Some limitations need to be discussed: (1) Only 30 patients were examined, which might be too few to generalize. However, the impressive clinical difference between both treatment groups confirms its extraordinary clinical relevance. (2) Sensitivity and specificity of MRI is limited to 85-95% which may lead to wrong positive and wrong negative results [21, 22]. This has to be considered, even if Ihara reported a very good validity of MRI to diagnose ACL lesions [3, 11, 23-25]. Arthroscopy as the current diagnostic gold-standard was not authorized by the Ethics committee because patients reported no pain or limitations after RegentK. Additionally, it was unable to repeat spontaneous healing in knee after local puncture, drainage or surgery [4]. The placebo effect might be a limitation for our results.

Further research needs to clarify the mechanisms and pathways being involved, and the generalizability of this method to other therapists trained in RegentK. As a

follow up to this study, an interdisciplinary multi-centre pilot study plans to find explanations for the mechanisms being activated by RegentK [26]. Physically induced epigenetic effects might be an explanation by modifying stem cell activation [27-34]. In addition, RegentK might directly influence proprioception and biomechanics, which could explain the immediate effects of this therapy [35-37].
We conclude that spontaneous healing of ACL rupture is possible within 3 months after lesion, enhanced by RegentK. The effect sizes of 1.6 and 2.0 standard deviations after treatment and after 3 months are considerable and prompt further work.

Acknowledgements

We thank Mohamed Khalifa for his willingness to let us evaluate his technique and his continuous support, Prof. Dr. Rudolf Schabus for providing an additional KT-1000 device for the examinations, and everyone who supported us.
Dr. Ofner had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Conflict of Interest:

The authors declare no potential conflicts of interest, no support from any organisation for the submitted work, no financial relationships with any organisations that might have an interest in the submitted work in the previous three years, no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work. The authors assume responsibility for the overall content and integrity of this article.

References:

1. Frobell RB, Roos EM, Roos HP, Ranstam J, Lohmander LS. A randomized trial of treatment for acute anterior cruciate ligament tears. *N Engl J Med* 2010;363(4):331-342.

2. Noyes FR, Mooar PA, Matthews DS, Butler DL. The symptomatic anterior cruciate-deficient knee. Part I: the long-term functional disability in athletically active individuals. *J Bone Joint Surg Am* 1983;65(2):154-162.

3. Monaco BR, Noble HB, Bachman DC. Incomplete tears of the anterior cruciate ligament and knee locking. *JAMA* 1982;247(11):1582-1584.

4. Hefti FL, Kress A, Fasel J, Morscher EW. Healing of the transected anterior cruciate ligament in the rabbit. *J Bone Joint Surg Am* 1991;73(3):373-383.

5. Malanga GA, Giradi J, Nadler SF. The spontaneous healing of a torn anterior cruciate ligament. *Clin J Sport Med* 2001;11(2):118-120.

6. Woo SL, Chan SS, Yamaji T. Biomechanics of knee ligament healing, repair and reconstruction. *J Biomech* 1997;30(5):431-439.

7. Maffulli N, Longo UG, Denaro V. Anterior cruciate ligament tear. *N Engl J Med* 2009;360(14):1463; author reply 1463.

8. Levy BA. Is early reconstruction necessary for all anterior cruciate ligament tears? *N Engl J Med* 2010;363(4):386-388.

9. Costa-Paz M, Ayerza MA, Tanoira I, Astoul J, Muscolo DL. Spontaneous healing in complete ACL ruptures: a clinical and MRI study. *Clin Orthop Relat Res* 2012;470(4):979-985.

10. Fujimoto E, Sumen Y, Ochi M, Ikuta Y. Spontaneous healing of acute anterior cruciate ligament (ACL) injuries - conservative treatment using an extension block soft brace without anterior stabilization. *Arch Orthop Trauma Surg* 2002;122(4):212-216.

11. Ihara H, Miwa M, Deya K, Torisu K. MRI of anterior cruciate ligament healing. *J Comput Assist Tomogr* 1996;20(2):317-321.

12. Kurosaka M, Yoshiya S, Mizuno T, Mizuno K. Spontaneous healing of a tear of the anterior cruciate ligament. A report of two cases. *J Bone Joint Surg Am* 1998;80(8):1200-1203.

13. Irrgang JJ, Anderson AF, Boland AL, Harner CD, Kurosaka M, Neyret P, Richmond JC, Shelborne KD. Development and validation of the international knee documentation committee subjective knee form. *Am J Sports Med* 2001;29(5):600-613.

14. InternationalKneeDocumentationCommittee. IKDC SUBJECTIVE KNEE EVALUATION FORM. 2000;from http://www.orthopaedicscore.com/scorepages/international_knee_documentation_comitee.html.

15. Sherman OH, Markolf KL, Ferkel RD. Measurements of anterior laxity in normal and anterior cruciate absent knees with two instrumented test devices. *Clin Orthop Relat Res* 1987(215):156-161.

16. Robertson PL, Schweitzer ME, Bartolozzi AR, Ugoni A. Anterior cruciate ligament tears: evaluation of multiple signs with MR imaging. *Radiology* 1994;193(3):829-834.

17. Rupp S, Kohn D. Anterior cruciate ligement in the centre of interest (German: Vorderes Kreuzband im Mittelpunkt des Interesses). *Der Orthopäde* 2002;31(8):701.

18. Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, Menke TJ, Brody BA, Kuykendall DH. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 2002;347(2):81-88.

19. Jung YB, Jung HJ, Yang JJ, Yang DL, Lee YS, Song IS, Lee HJ. Characterization of spontaneous healing of chronic posterior cruciate ligament injury: Analysis of instability and magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* 2008;27(6):1336-1340.

20. Ihara H, Miwa M, Takayanagi K, Nakayama A. Acute torn meniscus combined with acute cruciate ligament injury. Second look arthroscopy after 3-month conservative treatment. *Clin Orthop Relat Res* 1994(307):146-154.

21. McNally EG. Magnetic resonance imaging of the knee. *BMJ* 2002;325(7356):115-116.

22. Guermazi A, Niu J, Hayashi D, Roemer FW, Englund M, Neogi T, Aliabadi P, McLennan CE, Felson DT. Prevalence of abnormalities in knees detected by MRI in adults without knee osteoarthritis: population based observational study (Framingham Osteoarthritis Study). *BMJ* 2012;345:e5339.

23. Kim SJ, Kim HK. Reliability of the anterior drawer test, the pivot shift test and the Lachman test. *Clin Orthop Relat Res* 1995;317:237-242.

24. König DP, Rütt J, Kumm D, E B. Diagnosis of anterior knee instability. Comparison between the Lachman test, the KT-1000 arthrometer and the ultrasound Lachman test. *Unfallchirurg* 1998;101:209-213.

25. Schwarz W. Manual ultrasound of the knee joint. A general practice method for diagnosis of fresh rupture of the anterior cruciate ligament. *Unfallchirurg* 1997;100:280-285.

26. Litscher G, Ofner M, He W, Wang L, Gaischek I. Acupressure at the meridian acupoint Xiyangguan (GB33) influences near-infrared spectroscopic parameters (regional oxygen saturation) in deeper tissue of the knee in healthy volunteers. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012;in press.

27. Mifune Y, Matsumoto T, Ota S, Nishimori M, Usas A, Kopf S, Kuroda R, Kurosaka M, Fu FH, Huard J. Therapeutic potential of anterior cruciate ligament derived stem cells for anterior cruciate ligament reconstruction. *Cell Transplant* 2012.

28. Gerich TG, Fu FH, Robbins PD, Evans CH. Prospects for gene therapy in sports medicine. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 1996;4(3):180-187.

29. Laumonier T, Michel M, Gabbiani G, Hoffmeyer P, Bochaton-Piallat ML, Menetrey J. Autologous transplantation of culture-born myofibroblasts into intact and injured rabbit ligaments. *Int Orthop* 2012.

30. Vavken P, Saad FA, Fleming BC, Murray MM. VEGF receptor mRNA expression by ACL fibroblasts is associated with functional healing of the ACL. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2011;19(10):1675-1682.

31. Wang Y, Tang Z, Xue R, Singh GK, Lv Y, Shi K, Cai K, Deng L, Yang L. TGF-beta1 promoted MMP-2 mediated wound healing of anterior cruciate ligament fibroblasts through NF-kappaB. *Connect Tissue Res* 2011;52(3):218-225.

32. Menetrey J, Laumonier T, Garavaglia G, Hoffmeyer P, Fritschy D, Gabbiani G, Bochaton-Piallat ML. alpha-Smooth muscle actin and TGF-beta receptor I expression in the healing rabbit medial collateral and anterior cruciate ligaments. *Injury* 2011;42(8):735-741.

33. Shao HJ, Lee YT, Chen CS, Wang JH, Young TH. Modulation of gene expression and collagen production of anterior cruciate ligament cells through cell shape changes on polycaprolactone/chitosan blends. *Biomaterials* 2010;31(17):4695-4705.

34. Deie M, Ochi M, Ikuta Y. High intrinsic healing potential of human anterior cruciate ligament. Organ culture experiments. *Acta Orthop Scand* 1995;66(1):28-32.

35. Zebis MK, Andersen LL, Bencke J, Kjaer M, Aagaard P. Identification of athletes at future risk of anterior cruciate ligament ruptures by neuromuscular screening. *Am J Sports Med* 2009;37(10):1967-1973.

36. Ramsey DK, Wretenberg PF, Lamontagne M, Nemeth G. Electromyographic and biomechanic analysis of anterior cruciate ligament deficiency and functional knee bracing. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2003;18(1):28-34.

37. Walden M, Atroshi I, Magnusson H, Wagner P, Hagglund M. Prevention of acute knee injuries in adolescent female football players: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2012;344:e3042.

2.2 Scientific Paper 2

Status: **Published** (poster abstract)

Ofner M, Kastner A, Wallenboeck E, Pehn R, Schneider F, Groell R, Szolar D, Walach H, Sandner-Kiesling A, Litscher G. Manual therapy for treating fully ruptured anterior cruciate ligaments in the knee. A randomized, controlled, observer-blinded, multi-centre trial with 30 patients. In: Mahlknecht U, editor. 3rd International CLEPSO Meeting; 14th-15th March 2013; Solingen/Langenfeld/Düsseldorf: Clinical Epigenetic Society; 2013. p.17

Title: Manual therapy for treating fully ruptured anterior cruciate ligaments in the knee: A randomized, controlled, observer-blinded, multi-centre trial with 30 patients

Authors: Michael Ofner, MD,[1] Andreas Kastner, MD,[2] Engelbert Wallenboeck, MD,[3] Robert Pehn, MD,[4] Frank Schneider, MD,[5] Reinhard Groell, MD,[6] Dieter Szolar, MD,[7] Harald Walach, PhD,[8] Andreas Sandner-Kiesling, MD,[9] Gerhard Litscher, PhD[10]

[1] Department of Sport's and Exercise Physiology, University of Vienna, Austria

[2] Department of Traumatology, General Hospital Linz, Austria

[3] Hospital of Traumatology, Graz, Austria

[4] Department of Traumatology, General Hospital Kirchdorf, Austria

[5] Department of Pediatric Orthopedics, Medical University Graz, Austria

[6] Institute of Radiology, Medical University Graz, Austria

[7] Institute of Radiology "Graz South-East", Graz, Austria

[8] Institute of Transcultural Health Studies, European University Viadrina, Frankfurt Oder, Germany

[9] Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Medical University Graz, Austria

[10] Research Unit of Biomedical Engineering in Anesthesia and Intensive Care Medicine and TCM Research Center Graz, Medical University Graz

Corresponding Author:
Michael Ofner, MD, MBA, Department of Sport's Physiology, University of Vienna, Auf der Schmelz 6, A-1150 Vienna, Austria, e-mail: michael.ofner@medyco.net

The authors declare no potential conflicts of interest, no support from any organisation for the submitted work, no financial relationships with any organisations that might have an interest in the submitted work in the previous three years, no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work. The authors assume responsibility for the overall content and integrity of this article.

ABSTRACT:

INTRODUCTION: Rupture of the anterior-cruciate-ligament (ACL) is a high incidence injury and usually treated with operative reconstruction when symptomatic. According to common knowledge it does not heal spontaneously, although some claim the opposite. Mohamed Khalifa, a therapist from Austria, applies his special therapy for ACL-injuries by using specific pressure to the skin proclaiming a full knee function recovery. Khalifa might stimulate the self-healing processes in the human body by applying pressure to the skin in different amplitudes that are transformed to frequencies through piezoelectric mechanisms of cell membranes.This study was performed to validate this assumption.

METHODS: This study was performed as a randomized, controlled, observer-blinded, multi-centre study. Thirty patients with complete ACL-rupture, MRI-verified, were included. Study examinations (questionnaire, IKDC-score, physical examinations incl. KT-1000) were performed at inclusion (t0). Patients were randomized to receive either 12 consultations of standardised physiotherapy (ST) or additionally 1 hour of Khalifa's therapy at the first session (STK). Twenty-four hours after the first therapy study examinations were performed again (t1). Three months after this examination a control-MRI and follow-up examinations were performed (t2).

RESULTS: Initial status was comparable between both groups. There was a highly significant difference of mean IKDC score results at t1 and t2 ($p<0.001$). Two independent radiologists performed the MRI-grading (Kappa=0.94). After 3

months, 47% of the STK-patients, but no ST-patient demonstrated an end-to-end homogeneous ACL in MRI ($p=0.01$). Accordingly, clinical and physical examinations were different in t1 and t2 ($p<0.001$).

DISCUSSION: The study indicates that ACL-healing is possible within 3 months, but only with a special treatment. Physical activity and sports can be performed without pain and nearly normal range of motion is regained after one single treatment of specific pressure. These effects were long-lasting and improved further during the 3 months' follow-up. Compared to ST, STK patients demonstrated an impressive reduction in days of return to work, making this therapy highly interesting for patients, insurances and employers. Most likely, Khalifa found a way to accelerate this spontaneous healing. Nevertheless, our results deserve further studies and more frequent clinical application. Background and explanation models for this therapy might be found in epigenetics: With pressure applied to the skin piezoelectric effects might be triggered (1-2). Because of the crystalline characteristics of cells, especially of cell membranes and proteins, pressure to the skin could induce an electrostatic field by using the piezoelectric effect (3-4). This field might have a specific frequency that could be used to modify the gene expression (5-6). By expressing proteins and growth factors for regeneration wound healing and intrinsic cellular reparative properties might be improved as well as cell-(de)differentiation might be induced (7-10). These mechanisms might play a essential role for every manual therapy.

References:

(1) Bouligand Y: Liquid crystals and their analogs in biological systems. In: *Liquid crystals Solid state physics 14*. Edited by Liebert L. New York: Academic Press; 1978: 259-294.

(2) McGintie LA: Streaming and piezoelectric potentials in connective tissues. In: *Electromagnetic fields: Biological interactions and mechanism.* Edited by Blank M, vol. 250, Advances in chemistry Series edn. Washington DC: American Chemical Society; 1995.

(3) Tseng, C. J., & Lalwani, A. K. (2000). Cracking the auditory genetic code: part II. Syndromic hereditary hearing impairment. *Am J Otol, 21*(3), 437-451.

(4) Knobloch, T. J., Madhavan, S., Nam, J., Agarwal, S., Jr., & Agarwal, S. (2008). Regulation of chondrocytic gene expression by biomechanical signals. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr, 18*(2), 139-150

(5) Vos, W. K., Bergveld, P., & Marani, E. (2003). Low frequency changes in skin surface potentials by skin compression: experimental results and theories. *Arch Physiol Biochem, 111*(4), 369-376

(6) Wagner, D. R., Lindsey, D. P., Li, K. et.al. (2008). Hydrostatic pressure enhances chondrogenic differentiation of human bone marrow stromal cells in osteochondrogenic medium. *Ann Biomed Eng, 36*(5), 813-820

(7) Mifune Y, Matsumoto T, Ota S, Nishimori M, Usas A, Kopf S, Kuroda R, Kurosaka M, Fu FH, Huard J: Therapeutic potential of anterior cruciate ligament derived stem cells for anterior cruciate ligament reconstruction. *Cell Transplant* 2012.

(8) Vavken P, Saad FA, Fleming BC, Murray MM: VEGF receptor mRNA expression by ACL fibroblasts is associated with functional healing of the ACL. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2011, 19(10):1675-1682.

(9) Shao HJ, Lee YT, Chen CS, Wang JH, Young TH: Modulation of gene expression and collagen production of anterior cruciate ligament cells through cell shape changes on polycaprolactone/chitosan blends. *Biomaterials* 2010, 31(17):4695-4705.

(10) Zhang J, Pan T, Im HJ, Fu FH, Wang JH: Differential properties of human ACL and MCL stem cells may be responsible for their differential healing capacity. *BMC Med* 2011, 9:68.

2.3 Scientific Paper 3

Status: **Submitted** to "Journal of Physiotherapy" on 19/9/2013

Title: RegentK improves gait-mechanics of patients with acute ACL-rupture immediately after application: a clinical trial

Authors: (Name, deg, position, department/institution, country, email)**:**

1. Michael Ofner, MD, MBA, Department of Sport's and Exercise Physiology, University of Vienna, Austria, michael.ofner@medyco.net
2. Gerda Strutzenberger, PhD, Senior Scientist, Department of Sports Science and Kinesiology, University of Salzburg, Austria, Gerda.strutzenberger@sbg.ac.at
3. Nathalie Alexander, MSc, Scientist, Department of Sports Science and Kinesiology University of Salzburg, Austria, Nathalie.alexander@sbg.ac.at
4. Andreas Kastner, MD, Department of Trauma Surgery, General Hospital Linz, Austria
5. Hermann Schwameder, PhD, Professor, Department of Sports Science and Kinesiology, University of Salzburg, Austria, Hermann.schwameder@sbg.ac.at

Correspondence (for review):

Name	Michael Ofner
Department	Department of Sport's and Exercise Physiology
Institution	University of Vienna
Country	Austria
Tel	+43 1 42770
Mob	+43 650 4690288
Fax	+43 1 427712
Email	michael.ofner@medyco.net

Correspondence (for publication)

Name	Michael Ofner
Department	Department of Sport's and Exercise Physiology
Institution	University of Vienna
Country	Austria
Email	michael.ofner@medyco.net

Key words: ACL rupture, regeneration, manual therapy, gait mechanics

Word Count: 243 words

3500 words (Introduction, Method, Results, Discussion)

References: at the end of the manuscript

Tables: at the end of the manuscript

Figures: at the end of the manuscript

Ethics approval: The Ethics Committee of the University of Salzburg approved this study (Nr 21-23211-12sbg). All participants gave written informed consent before data collection began. The study was registered at clinicaltrials.gov under the ID-no. NCT01762371

Source(s) of support:The study was supported by the Forschungsförderungsverein der Erkenntnisse von Mohamed Khalifa.

Acknowledgements: We thank Mohamed Khalifa for his willingness to let us evaluate his technique and his continuous support.

Competing interests: The authors declare no competing financial interests. The authors assume responsibility for the overall content and integrity of this article. No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

ABSTRACT

Question: Does RegentK (regeneration therapy by Khalifa) immediately alter gait mechanics and knee range of motion of patients with an acute rupture of the anterior crucial ligament (ACL)?

Design: Participants underwent an orthopaedic exam and gait analysis one hour before and after RegentK. Data of the orthopaedic exam were collected via goniometer and questionnaire; temporo-spatial, kinematic and kinetic data of the gait analysis were collected via an infrared camera system (Vicon) and two force plates (AMTI) embedded in the 10 m walkway.

Participants: 9 male patients with an acute unilateral rupture of the ACL.

Intervention: One single treatment of one hour RegentK

Outcome measures: walking velocity (m/s), stride frequency (steps/min), step length (m), step width (m) and stance time.

Results: Participants walk 0.17 m/s (95% CI: -0.27 to -0.07) significantly faster after RegentK. Stride frequency (+4 steps/min, 95% CI: 6.67 to 1.37) and step length for both limbs increase (+6.2cm, 95% CI: 11 to 1, healthy limb; +5.6cm 95% CI: 10 to 1, injured limb) while stance time is reduced to 0.63 s (95% CI: 0 to 0.13) for the healthy limb. The faster walking velocity involves an increase of the maximal anterior-posterior and vertical ground reaction forces.

Conclusion: The analysed data indicates that RegentK affects functional parameters such as passive knee joint motion and quadriceps strength and enables patients to walk more dynamically, generally expressed through an increased walking speed.

Trial registration: The study was registered at clinicaltrials.gov under the ID-No. NCT01762371

Author contributions:

Conception and design: Ofner, Schwameder, Strutzenberger

Provision of study materials/data or patients: Alexander, Ofner, Schwameder, Strutzenberger

Data analysis and interpretation: Alexander, Strutzenberger, Schwameder

Manuscript writing: Strutzenberger, Ofner

Final approval of manuscript: All authors

INTRODUCTION

The rupture of the anterior cruciate ligament (ACL) implies a functional loss in stability and proprioception (Zatterstrom et al 1994). One of the main rehabilitation goals for patients with ACL deficiency is to regain as fast as possible joint function, the range of knee motion as well as the ability to walk without any limitations. This can be currently accomplished by either conservative treatment, or when associated with persistent knee instability by surgical reconstruction technique. There is no clear evidence for the benefit of the later procedure (e.g. Delince and Ghafil 2012, Levy 2010), as ACL reconstruction does not necessarily reduce the risk of osteoarthritis (Leiter et al 2013). Additionally, some evidence exists of the possibility to spontaneous healing of the ACL (Costa-Paz et al 2012, Fujimoto et al 2002, Ihara et al 1996, Kurosaka et al 1998). Therefore, the demand for sports medicine to develop and to improve conservative therapies, with possible lower risks compared to operative interventions and equal or better outcomes, is increasing. Various manual therapy techniques exist incorporating e.g. exercise, passive joint movement (including mobilization and manipulation), traction, and massage (Twomey 1992), but the application of complementary and alternative medicine as a means to accelerate the process of regeneration is still controversially discussed (Litscher et al 2013). While the major body of literature covers the effect of manual therapy on pain relief and increase of range of motion (ROM) for patients with low back pain (e.g. Hsieh et al 2002, Twomey 1992), little evidence is presented so far on immediate effects treating lower limb orthopaedic conditions such as knee osteoarthritis (Deyle et al 2000, Moss et al 2007), hip osteoarthritis (Hoeksma et al 2004) or instable ankle joints (Collins et al 2004, Eisenhart et al 2003, Green et al 2001, Pellow and Brantingham 2001). Moss et al (2007) report a significant increase in pressure pain threshold and a faster ‘up and go’ time for a 3 m walkway immediately after a 9 min knee joint mobilization in osteoarthritic knees, which is in line with a study presented by Deyle et al. (2000) reporting significant improvements in 6 min-walk distance, pain and stiffness after 4 and 8 weeks of a combined manual and exercise therapy for a similar patient group. When applied over 9 sessions to patients with an osteoarthritis of the hip, better outcomes in pain, stiffness, hip function and ROM compared to patients treated with exercise therapy were shown (Hoeksma et al 2004). Various mobilization therapies on instable ankles have reported immediate effects on the

ROM (Collins et al 2004, Eisenhart et al 2003, Green et al 2001) an stride speed (Green et al 2001) as well as on pain (Pellow and Brantingham 2001). The rupture of the ACL implies acute effects on ROM, pain and swelling, and manual therapy could assist in an improved trauma recovery, but only one study was found to focus on ACL reconstructed patients (Noel et al 2000). After the reconstruction of the ruptured ACL, patients reacted with a significantly greater increase in the flexion ROM during the first two treatment sessions of an additional mobilization and compression treatment compared to the patients receiving only the standard physical therapy session (Noel et al 2000).

A therapist from Hallein, Austria, Mr. Mohamed Khalifa, has been working since 30 years with a self-developed manual technique, for treating injuries of the musculoskeletal system especially of the knee. His therapy is called RegentK (regeneration therapy by Khalifa). The aim is to stimulate the self-healing process of the injured body by applying high pressure (physical inputs) to the skin and concomitantly to the structures under the skin (i.e. joints and muscles). This pressure is applied in different amplitudes and might have similar effects as osteopathic techniques or acupressure. After the intervention by Khalifa patients with an acute ruptured ACL showed a significant increase of the values of regional oxygen saturation on the injured knee compared to the contralateral healthy knee, indicating an accelerated regeneration process (Litscher et.al. 2013). Prior to the presented investigation a clinical study was performed to investigate acute effects and the efficacy of his therapy on individuals with acute rupture of the ACL (in review). The knee functions evaluated by the IKDC Score and subjective well-being were improved significantly. This was explained by the improvement of coordination and proprioception as it happens similarly after other conservative therapies (e.g. Fremerey et al 2000, Zatterstrom et al 1994). Encouraged by these findings, the aim of this study was to evaluate the acute effects of the therapy from a functional perspective in detail.

ACL deficient subjects alter their gait kinetics and kinematics. Initially after rupture of the ACL gait velocity, step length and cadence decrease (Button et al 2006). Even a long time after the injury several functional and biomechanical items have been shown to be altered: asymmetrical gait pattern (e.g. Gardinier et al 2012,

Hart et al 2010); decrease in ROM of the injured limb (e.g. Hurd and Snyder-Mackler 2007, Rudolph et al 2001, Torry et al 2004), decrease of the internal knee extensor moment (Hurd and Snyder-Mackler 2007, Risberg et al 2009, Rudolph et al 2001, Torry et al 2004), reduction in internal knee adduction moments (Ferber et al 2002 post ACLR app 1-10 years) increase in internal rotation knee joint moment (Fuentes et al 2011) and adaptation mechanisms at the ankle and hip joint moment (Hurd and Snyder-Mackler 2007, Torry et al 2004). The persistence of aberrant gait patterns following reconstructive surgery is reported by numerous studies (Ferber et al 2002, Gao and Zheng 2010, Georgoulis et al 2010, Risberg et al 2009). These functional impairments as well as the possibility to asses gait parameters immediately post injury without carrying the difficulty of selection bias (as maybe a hopping task would bear due to effusion, restricted ROM, pain and sensation of knee instability (Button et al 2006)) makes gait an ideally suited task to monitor functional recovery.

Due to the daily observations and indications by the scientific body the research questions of this study were:

1. Does a single, one hour manual intervention of RegentK change the perception of pain, quadriceps force and knee joint motion?
2. Does a single, one hour manual intervention of RegentK change gait parameters?

This will be of relevance as an increased patient mobility has impact on the rehabilitation process, earlier return to daily living activities, fewer days needed on sick leave and patient comfort.

METHODS

Design

The data collection took a full day for each subject and involved a pre-test followed by one hour of RegentK and a post-test. Pre- and post-tests consisted of an orthopaedic exam, marker placement, a 5 minutes warm-up by walking on a treadmill at individual preferred speed followed by the actual gait testing, which consisted of level ground walking up and down a 10 m walkway. Prior to the placing of reflective markers according to the Cleveland Clinic Marker set (Motion

Analysis Corp, Santa Rosa, USA) the marker position on the skin was identified and highlighted, in order to assure identical marker placement for pre- and post-intervention data collection. Before and after RegentK an hour rest period was given.

Participants, therapists, centres

Nine male participants with acute unilateral ACL-rupture (≤ 3 weeks before testing) were recruited for this study via newspaper advertisement (Table 1). The ACL-rupture needed to be clinically diagnosed with MRI and was additionally diagnosed through clinical examination with KT 1000 arthrometer (side-to side difference more than 3 mm) by an orthopaedic surgeon. Further inclusion criteria were: a) time of rupture between one and three weeks before testing, b) age between 18-50 years, c) at least 1 episode of giving-way of the knee since the ACL-rupture, d) extension or flexion inhibition (> 1-5°), e) activity level of minimum 1 hour per week prior to injury and f) the ability to walk a distance of 10 m without a walking aid. Participants were excluded if a) the injured leg was indicated to surgery, which also included arthroscopies and b) if the participant suffered from metabolic or auto-immune diseases. The study was approved by the ethics board and informed consent was signed by all participants. To analyse the gait, participants were asked to walk barefoot on a 10 m walkway. For each participant, data collection consisted of a static trial and as many walking trials needed to record 5 valid gait trials. A trial was considered valid when a foot was placed completely on the force plate and no visual alterations of the stride characteristics in order to hit the force plate were detected. Additionally, patients were asked to report their experienced level of pain on a visual analogue scale (VAS) (0: no pain, 10: extreme pain) while walking.

Intervention

RegentK is based on different manual therapy techniques (osteopathy, neuromuscular therapy, segment therapy, etc.) and was continuously developed by Mr. Mohamed Khalifa. RegentK is an impulse-response therapy aiming to stimulate the self-healing processes. Initially the therapist is looking for an area on the skin with different response to stimuli (in perfusion, colour, etc.) compared to the other tissue. The area/point is called zero-point, which is the reference

area/point during the therapy. Then he is applying pressure in different amplitudes to the skin and concomitantly to the structures under the skin (i.e. joint structures and muscles) around the injured area. This pressure is applied on all segments (dermatomes, myotomes, osteotomes) that are associated with the injured joint. The effect of this pressure on the therapy area can be felt on the zero-point. This depends a lot on the sensitivity of the therapist which must be developed. The injury must be treated as long as it takes to make the zero point as responsive to stimuli as the tissue around it. That takes usually about one hour. Currently we are working on programs to teach this therapy other health care professionals. This study/project aims to objectify the effects of the therapy.

Outcome measures

The primary outcome was walking velocity (m/s), which was determined together with the secondary outcome measures of gait analysis. These were temporo-spatial gait parameters, such as stride frequency (steps/min), step length (m), step width (m) and stance time (s). Kinematic data were the sagittal ROM of the hip, knee and ankle joint (°) over a gait cycle, kinetic parameters were defined as the peak of the vertical and horizontal ground reaction forces ($Fvert_{max}$, Fml_{max} Fap_{max}, Fap_{min} (N/kg)), the peak internal extensor and flexor sagittal hip and knee moment (Nm/kg), as well as the dorsiflexion and –extension moments of the ankle joint. To record the temporo-spatial and kinematic data, a twelve camera three-dimensional motion analysis system (VICON, MX camera system, Oxford Metrics Ltd, Oxford, UK) was used. Simultaneously kinetic data were collected by two six-component force platforms (AMTI BP600900, Advanced Mechanical Technology Inc., Watertown, Massachusetts, USA) embedded in the center of the walkway. Kinematic data was sampled at 250 Hz, kinetic data at 1000 Hz. Additionally, a basic orthopaedic exam was conducted by the same orthopaedist for all participants to determine quadriceps strength (scale from no strength (0) to normal (5)) by manual assessment and ROM for passive extension (0°, 1-5°, 6-10°, >10°) and passive flexion (free, >120°, >90°, <90°) using a goniometer.

Data analysis

Gait cycle respectively strides for the healthy and injured limb was defined by heel-strike events (HS) occurring at the initial foot contact on the platform and

subsequent foot contact of the same foot. Temporo-spatial variables (Table 2) and inverse dynamics were calculated using Visual3D (c-Motion Inc., Germantown, USA). Inverse dynamics were calculated using a lower body model with Dempster's anthropometric data and inertial properties by the Havanan's geometric model (Hanavan 1964) (POSE estimation, Visual3D, c-Motion Inc., Germantown; (Selbie et al in press)). The local x-, y- and z-axis correspond to the flexion-extension, abduction-adduction and rotation at the hip and knee, and dorsiflexion and plantar-flexion of the foot respectively. Joint angles and moments were filtered with a 10 Hz low-pass butterworth filter. Ground reaction forces and net joint moments were normalized to body mass. Ensemble averages over the gait cycle of the five trials were calculated for angular displacements, forces and moments.

Statistical analysis was calculated using SPSS 18.0 software. Data of the orthopaedic exam was analysed via a Wilcoxon test for paired samples. Kinematic and kinetic data was analysed by a two-way repeated measure ANOVA (injury (healthy/injured) * intervention (pre/post)), except of the variables walking speed, stride length and perceived pain, which were calculated using Student's t-tests, due to the absence of data for healthy and injured limb. Tests for normality were undertaken and found to meet the requirements of parametric statistics. Post-hoc tests were calculated to assess pair-wise comparisons for parameters showing a significant difference. The level of significance was set at $p \leq 0.05$. Cohen's d (d) (Cohen 1992) with pooled standard deviation was calculated to obtain effect sizes for each pair-wise comparison and was quantified to be small for $d<0.40$, medium between 0.40-0.79 and high with effect size $d \geq 0.80$.

RESULTS

Between the end of December 2013 and beginning of January 2013 we advertised this study via newspaper and a cooperative orthopaedic clinic (Unfallchirurgie AKH Linz). After controlling the eligibility of the interested patients, 9 participants remained for this study with the specifications shown in Figure 1. The orthopaedic and gait analysis were conducted at the biomechanics lab, of the Department for Sport Science and Kinesiology of the University of Salzburg, while the treatment

was applied by Mr. Khalifa at his treatment center in Hallein, Austria (Figure 1).

The Orthopaedic exam showed significant improvement for limping, quadriceps knee force and passive ROM in the knee for extension/flexion (Figure 2) after the intervention. Four participants (44%) experienced pain (5.5, 3, 7, 1 points on VAS Scale) when walking prior to RegentK. For three patients (33%) this pain was reduced after RegentK (1,3,0,0 points on VAS-Scale), but did not reach statistical significance (effect size 0.75) (Table 3).

Significant differences were calculated for the effect of intervention (pre vs. post-tests) for most temporo-spatial parameters (except of step width), maximal ground reaction forces in anterior-posterior, medio-lateral and vertical direction, minimal sagittal knee flexion angles, sagittal hip flexion and extension moments as well as sagittal ankle plantar-flexion moment. Significant differences for the injury (healthy vs. injured limb) were detected for step length, knee ROM, peak braking force (Fap_{min}), as well as peak sagittal knee flexion moment and sagittal ankle plantar-flexion moment. No interaction effects between intervention*injury was calculated except for the abduction angle of the hip (Table 4).

In more detail participants walk 0.17 m/s (95% CI: -0.27 to -0.07) significantly faster after RegentK. Stride frequency (+4 steps/min, 95% CI: 6.67 to 1.37) and step length for both limbs increase significantly (+6.2 cm, 95% CI: 11 to 1, healthy limb; +5.6 cm 95% CI: 10 to 1, injured limb) while ground contact time is significantly reduced to 0.63 s (95% CI: 0 to 0.13) for the healthy limb. The faster walking speed involves an increase of the maximal anterior-posterior (max: 95% CI: -0.45 to -0.09, healthy limb; 95% CI: -0.59 to 0.00 injured limb, min: 95% CI: 0.18 to 0.83, healthy limb, 95% CI: 0.14 to 0.53 injured limb) and vertical ground reaction forces (max: 95% CI: -1.4 to -0.22 healthy limb, 95% CI: -0.82 to -0.41 injured limb). While the peak extension and flexion knee joint moments do not alter after RegentK, the plantar-flexion ankle joint moment increases for the injured limb (+7%) (95% CI: 0.03 to 0.15) after the therapy. The maximal hip flexion moment increases significantly by 18% (95% CI: -0.25 to -0.02) for the healthy limb, and by a trend of 15% (95% CI: -0.26 to 0.02), which is similar to the peak hip extension

moment's increase by 14% (trend) for the healthy limb (95% CI: -0.01 to 0.19) and significantly by 17% for the injured limb (95% CI: 0.01 to 0.20).

DISCUSSION and CONCLUSION

The aim of this study was to analyse the effect of RegentK on functional tests and gait mechanisms of patients with an acute rupture of the ACL. The analysed data indicates that the therapy effects functional parameters such as passive knee joint motion and quadriceps strength and enables patients to walk more dynamically, generally expressed through an increased walking speed. As a result of altered walking speed peak antero-posterior and vertical ground reaction forces increase with effect sizes above 0.70 for the healthy and 0.72 for the injured limb. Consequently, peak sagittal joint moments partially increased with effect sizes above 0.19 for the healthy limb, and 0.37 for the injured limb. The faster walking speed is primarily accomplished by increasing both stride frequency and step length. In the dynamic situation of walking alterations in joint ROM due to the therapy reach significance level only for the sagittal hip ROM, but effect sizes indicate that on the injured limb the ROM for the ankle (+8%), knee (+9%) and hip (+7%) increases as well as on the healthy side the ROM for the knee (+5%) and hip (+9%).

One explanation approach could be that the observed increase in step length and walking velocity is subject to reduced pain and increased ROM, but the underlying mechanisms are not well understood yet. In the literature immediate effects of manual therapy have been observed already after a single treatment, suggesting that underlying mechanism compose in a fast response processes rather than a complex metabolic phenomena. These rapid adaptations could include rheological changes in synovial fluid such as e.g. cytokine and keratin sulphate concentrations (Cameron et al 1997), enhanced exchange between synovial fluid influence and cartilage matrix or increased synovial turnover (Noel et al 2000, Twomey 1992) as well as fluids being mobilized back into the lymphatic system (Eisenhart et al 2003). Additionally, it is speculated that the application of external force on connective tissue theoretically result in plastic deformation of the connective tissue (e.g.Hoeksma et al 2004) influencing joint stiffness, ROM of the joint and pain by breaking some of the links between adjacent connective tissue bundles and

restoring the interstitial fluid content of connective tissue. In doing so normal friction resistance between the bundles and adjacent structure could be re-established (Threlkeld 1992).

Additional central mechanisms may also be involved (e.g. Deyle et al 2000, Sterling et al 2001, Vicenzino et al 1998). These central mechanisms could include the activation of segmental inhibitory pathways in the spinal cord or of descending inhibitory pathways from the brainstem (Moss et al 2007). Also an improved motor activity after mobilization may reflect the reversal of reflex pain inhibition (Moss et al 2007). In this study 3 of the 4 subjects who reported pain while walking prior to the treatment were not exposed to pain after the treatment anymore. There seems to be a relation between experienced pain and the magnitude of temporo-spatial variables. One subject reporting a pain reduction from scale 7 to 0 after therapy had the highest increase in step length (18cm) and an increase in walking speed by 67%. However, pain reduction cannot be the single explanation, as subjects who reported no pain prior the treatment also showed an increase in step length between 4-10 cm, which is within the range observed for the subjects exposed to pain in the pre-testing. Also the subject, whose pain level stayed the same (VAS score 3) increased the step length by 3 cm, and the walking speed by 3%.

It has to be noted that even though most gait parameters improved, a difference between the injured and healthy limb still remained. This indicates that the injured limb is still subject to impaired gait. Despite enhancing the ability to generate strength and ROM immediately after the therapy, patients might not have full confidence in their knee function, as the memory of pain and impaired gait is still evident in their minds. Although there is no evidence, which directly relates psychosocial obstacles to altered movement patterns after injury, apprehension and lack of confidence may be factors which distinctively impact movement strategies following ACL injury (Gardinier et al 2012) and participants might have been simply unwilling to place normal demands on their injured limb.

This study focuses on acute effects after RegentK on ACL ruptured patients, but might, due to the short period of time between rupture and testing, also include effects on knee trauma. Future research should analyse long term effects of this

therapy. We also chose to analyse the data to the contralateral side, with the risk of not detecting possible impairment, as unilateral injuries also affect the contralateral side (Ageberg 2002, Hart et al 2010). The main focus in analysing was therefore the effect of the intervention on the individual limb. It should be mentioned when interpreting our data that effect sizes occurring for the comparison to the contralateral side are generally lower than they would be when compared to a healthy control subject (Hart et al 2010).

In conclusion, a single, one hour manual intervention of RegentK in general changes the perception of pain, quadriceps force and knee joint motion as well as the gait parameters in a positive sense.

REFERENCES

Ageberg E (2002) Consequences of a ligament injury on neuromuscular function and relevance to rehabilitation - using the anterior cruciate ligament-injured knee as model. *J Electromyogr Kinesiol* 12: 205-212.

Button K, van Deursen R, Price P (2006) Classification of functional recovery of anterior cruciate ligament copers, non-copers, and adapters. *Br J Sports Med* 40: 853-859; discussion 859.

Cameron M, Buchgraber A, Passler H, Vogt M, Thonar E, Fu F, Evans CH (1997) The natural history of the anterior cruciate ligament-deficient knee. Changes in synovial fluid cytokine and keratan sulfate concentrations. *Am J Sports Med* 25: 751-754.

Cohen J (1992) A power primer. *Psychological Bulletin* 112: 155-159.

Collins N, Teys P, Vicenzino B (2004) The initial effects of a Mulligan's mobilization with movement technique on dorsiflexion and pain in subacute ankle sprains. *Man Ther* 9: 77-82.

Costa-Paz M, Ayerza MA, Tanoira I, Astoul J, Muscolo DL (2012) Spontaneous healing in complete ACL ruptures: a clinical and MRI study. *Clin Orthop Relat Res* 470: 979-985.

Delince P, Ghafil D (2012) Anterior cruciate ligament tears: conservative or surgical treatment? A critical review of the literature. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 20: 48-61.

Deyle GD, Henderson NE, Matekel RL, Ryder MG, Garber MB, Allison SC (2000) Effectiveness of manual physical therapy and exercise in osteoarthritis of the knee. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 132: 173-181.

Eisenhart AW, Gaeta TJ, Yens DP (2003) Osteopathic manipulative treatment in the emergency department for patients with acute ankle injuries. *J Am Osteopath Assoc* 103: 417-421.

Ferber R, Osternig LR, Woollacott MH, Wasielewski NJ, Lee JH (2002) Gait mechanics in chronic ACL deficiency and subsequent repair. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 17: 274-285.

Fremerey RW, Lobenhoffer P, Zeichen J, Skutek M, Bosch U, Tscherne H (2000) Proprioception after rehabilitation and reconstruction in knees with deficiency of the anterior cruciate ligament: a prospective, longitudinal study. *J Bone Joint Surg Br* 82: 801-806.

Fuentes A, Hagemeister N, Ranger P, Heron T, de Guise JA (2011) Gait adaptation in chronic anterior cruciate ligament-deficient patients: Pivot-shift avoidance gait. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 26: 181-187.

Fujimoto E, Sumen Y, Ochi M, Ikuta Y (2002) Spontaneous healing of acute anterior cruciate ligament (ACL) injuries - conservative treatment using an extension block soft brace without anterior stabilization. *Arch Orthop Trauma Surg* 122: 212-216.

Gao B, Zheng NN (2010) Alterations in three-dimensional joint kinematics of anterior cruciate ligament-deficient and -reconstructed knees during walking. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 25: 222-229.

Gardinier ES, Manal K, Buchanan TS, Snyder-Mackler L (2012) Gait and neuromuscular asymmetries after acute anterior cruciate ligament rupture. *Med Sci Sports Exerc* 44: 1490-1496.

Georgoulis AD, Ristanis S, Moraiti CO, Paschos N, Zampeli F, Xergia S, Georgiou S, Patras K, Vasiliadis HS, Mitsionis G (2010) ACL injury and reconstruction: Clinical related in vivo biomechanics. *Orthop Traumatol Surg Res* 96: S119-128.

Green T, Refshauge K, Crosbie J, Adams R (2001) A randomized controlled trial of a passive accessory joint mobilization on acute ankle inversion sprains. *Phys Ther* 81: 984-994.

Hanavan E (1964) A Mathematical Model for the Human Body. *Cochrane Database of Systematic*.

Hart JM, Ko JW, Konold T, Pietrosimone B (2010) Sagittal plane knee joint moments following anterior cruciate ligament injury and reconstruction: a systematic review. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 25: 277-283.

Hoeksma HL, Dekker J, Ronday HK, Heering A, van der Lubbe N, Vel C, Breedveld FC, van den Ende CH (2004) Comparison of manual therapy and exercise therapy in osteoarthritis of the hip: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 51: 722-729.

Hsieh CY, Adams AH, Tobis J, Hong CZ, Danielson C, Platt K, Hoehler F, Reinsch S, Rubel A (2002) Effectiveness of four conservative treatments for subacute low back pain: a randomized clinical trial. *Spine (Phila Pa 1976)* 27: 1142-1148.

Hurd WJ, Snyder-Mackler L (2007) Knee instability after acute ACL rupture affects movement patterns during the mid-stance phase of gait. *J Orthop Res* 25: 1369-1377.

Ihara H, Miwa M, Deya K, Torisu K (1996) MRI of anterior cruciate ligament healing. *J Comput Assist Tomogr* 20: 317-321.

Kurosaka M, Yoshiya S, Mizuno T, Mizuno K (1998) Spontaneous healing of a tear of the anterior cruciate ligament. A report of two cases. *J Bone Joint Surg Am* 80: 1200-1203.

Leiter JR, Gourlay R, McRae S, de Korompay N, Macdonald PB (2013) Long-term follow-up of ACL reconstruction with hamstring autograft. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*.

Levy BA (2010) Is early reconstruction necessary for all anterior cruciate ligament tears? *N Engl J Med* 363: 386-388.

Litscher G, Ofner M, Litscher D (2013) Manual khalifa therapy in patients with completely ruptured anterior cruciate ligament in the knee: first results from near-infrared spectroscopy. *N Am J Med Sci* 5: 320-324.

Moss P, Sluka K, Wright A (2007) The initial effects of knee joint mobilization on osteoarthritic hyperalgesia. *Man Ther* 12: 109-118.

Noel G, Verbruggen LA, Barbaix E, Duquet W (2000) Adding compression to mobilization in a rehabilitation program after knee surgery. A preliminary clinical observational study. *Man Ther* 5: 102-107.

Pellow JE, Brantingham JW (2001) The efficacy of adjusting the ankle in the treatment of subacute and chronic grade I and grade II ankle inversion sprains. *J Manipulative Physiol Ther* 24: 17-24.

Risberg MA, Moksnes H, Storevold A, Holm I, Snyder-Mackler L (2009) Rehabilitation after anterior cruciate ligament injury influences joint loading during walking but not hopping. *Br J Sports Med* 43: 423-428.

Rudolph KS, Axe MJ, Buchanan TS, Scholz JP, Snyder-Mackler L (2001) Dynamic stability in the anterior cruciate ligament deficient knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 9: 62-71.

Selbie WS, Hamill J, Kepple T (in press) Chapter 7: Three Dimensional Kinetics. In Robertson G, Caldwell G, Hamill J, Whittlesey S (Eds) Research Methods in Biomechanics (2nd edition edn). Champaign, IL, USA: Human Kinetics,

Sterling M, Jull G, Wright A (2001) Cervical mobilisation: concurrent effects on pain, sympathetic nervous system activity and motor activity. *Man Ther* 6: 72-81.

Threlkeld AJ (1992) The effects of manual therapy on connective tissue. *Phys Ther* 72: 893-902.

Torry MR, Decker MJ, Ellis HB, Shelburne KB, Sterett WI, Steadman JR (2004) Mechanisms of compensating for anterior cruciate ligament deficiency during gait. *Med Sci Sports Exerc* 36: 1403-1412.

Twomey LT (1992) A rationale for the treatment of back pain and joint pain by manual therapy. *Phys Ther* 72: 885-892.

Vicenzino B, Collins D, Benson H, Wright A (1998) An investigation of the interrelationship between manipulative therapy-induced hypoalgesia and sympathoexcitation. *J Manipulative Physiol Ther* 21: 448-453.

Zatterstrom R, Friden T, Lindstrand A, Moritz U (1994) The effect of physiotherapy on standing balance in chronic anterior cruciate ligament insufficiency. *Am J Sports Med* 22: 531-536.

Table 1. Baseline characteristics of participants

Characteristic	Participants (n=9)
Age (yr) , mean (SD)	36 (6)
Height (m), mean (SD)	177.7 (6.1)
Mass (kg), mean (SD)	78.9 (61)
Injured leg r/l	7/2

Table 2. Definition of temporo-spatial parameters

Variable	Unit	Defined as…
walking velocity	m/s	average speed of the center of mass between the two HS events of healthy foot
stride frequency	strides/ min	movement between two HS events of the healthy foot
step length injured limb	m	sagittal distance of the JCF between the HS of the healthy and injured foot
heathy limb	m	sagittal distance of the JCF between the HS of the injured and healthy foot
step width	m	frontal distance between the JCF between HS of the healthy limb to the injured limb
stance time	m	time between the HS and TO of the respective limb

HS: heel strike, occruing at the inital foot contact on force platform and subsequent foot contact, JCF: joint center of the foot segment (center between medial and lateral epicondyles of the ankle), TO: Toe off

Table 3. Mean (SD) of all participants and mean (SD) difference within this group for walking speed, stride frequency and perceived pain during gait pre and post intervention.

Parameter	Unit	mean (sd)		Dfference within group
		pre	post	Pre minus post
walking_speed	[m/s]	1.18 (0.27)	1.35 (0.17)	-0.17 (0.13)*
stride frequency	[steps/min]	54.3 (6.8)	58.3 (5.2)	-4.02 (3.44)*
pain	VAS	2.1 (2.8)	0.5 (1.1)	-1.3 (3.0)

* indicates significant difference

Table 4. Mean (SD) of all participants and mean (SD) difference within this group for temporo-spatial parameters, ROM, ground reaction forces and moments during gait.

Parameter	Unit	Mean ± sd				Dfference within group			
		healthy pre	injured pre	healthy post	injured post	healthy pre/post	injured pre/post	pre hea/inj	post hea/inj
temporo-spatial parameters									
Step_length	[m]	0.65 (0.09)	0.64 (0.09)	0.71 (0.06)	0.69 (0.05)	-0.06 (0.07)	-0.06 (0.06)	0.01 (0.02)	0.02 (0.02)
Step_width	[m]	0.14 (0.04)	0.16 (0.05)	0.14 (0.05)	0.14 (0.04)	0.01 (0.03)	0.01 (0.05)	-0.01 (0.03)	0.00 (0.02)
Stance time	[s]	0.7 (0.14)	0.66 (0.1)	0.63 (0.07)	0.63 (0.06)	0.06 (0.08)	0.03 (0.05)	0.04 (0.08)	0.01 (0.02)
Angles									
ROM Ankle	[°]	29.31 (3.71)	29.51 (7.47)	29.62 (2.25)	32.01 (5.68)	-0.31 (2.44)	-2.5 (3.75)	-0.2 (6.4)	-2.39 (4.25)
ROM Knee	[°]	60.65 (4.01)	50.36 (12.46)	63.89 (3.25)	55.04 (7.81)	-3.24 (4.98)	-4.68 (7.1)	10.29 (8.75)	8.86 (7.45)
ROM Hip	[°]	37.29 (5.06)	36.74 (8.88)	40.56 (3.35)	39.14 (5.67)	-3.27 (2.73)	-2.4 (5.51)	0.55 (6.15)	1.42 (3.72)
Ground reaction force									
Fap_{max}	[N/kg]	1.82 (0.48)	1.8 (0.52)	2.09 (0.26)	2.1 (0.28)	-0.27 (0.23)	-0.30 (0.35)	0.00 (0.14)	-0.01 (0.17)
Fap_{min}	[N/kg]	-1.63 (0.59)	-1.32 (0.41)	-2.18 (0.43)	-1.65 (0.34)	0.50 (0.42)	0.33 (0.24)	-0.27 (0.28)	-0.53 (0.24)
Fml_{max}	[N/kg]	0.7 (0.17)	0.73 (0.18)	0.79 (0.22)	0.78 (0.21)	-0.09 (0.12)	-0.06 (0.11)	-0.03 (0.06)	0.00 (0.13)
$Fvert_{max}$	[N/kg]	10.82 (1.31)	10.39 (0.81)	11.62 (0.97)	11 (0.79)	-0.81 (0.77)	-0.62 (0.26)	0.43 (0.87)	0.62 (0.65)
Moments									
M Ankle plant.flex.	[Nm/kg]	-1.57 (0.22)	-1.37 (0.15)	-1.62 (0.13)	-1.46 (0.12)	0.05 (0.11)	0.09 (0.08)	-0.20 (0.14)	-0.16 (0.08)
M Knee extension	[Nm/kg]	0.66 (0.36)	0.77 (0.17)	0.82 (0.26)	0.69 (0.24)	-0.16 (0.2)	0.08 (0.20)	-0.11 (0.33)	0.13 (0.27)
M Knee_flexion	[Nm/kg]	-0.4 (0.15)	-0.31 (0.11)	-0.43 (0.1)	-0.36 (0.08)	0.03 (0.09)	0.00 (0.08)	-0.07 (0.09)	0.10 (0.05)
M Hip flexion	[Nm/kg]	0.77 (0.25)	0.76 (0.3)	0.9 (0.22)	0.88 (0.24)	-0.14 (0.15)	-0.12 (0.18)	0.00 (0.18)	0.02 (0.21)
M Hip extension	[Nm/kg]	-0.65 (0.22)	-0.61 (0.19)	-0.74 (0.21)	-0.71 (0.16)	0.09 (0.13)	0.11 (0.12)	-0.04 (0.07)	-0.03 (0.14)

ROM: Range of motion, * indicates a significant p-value

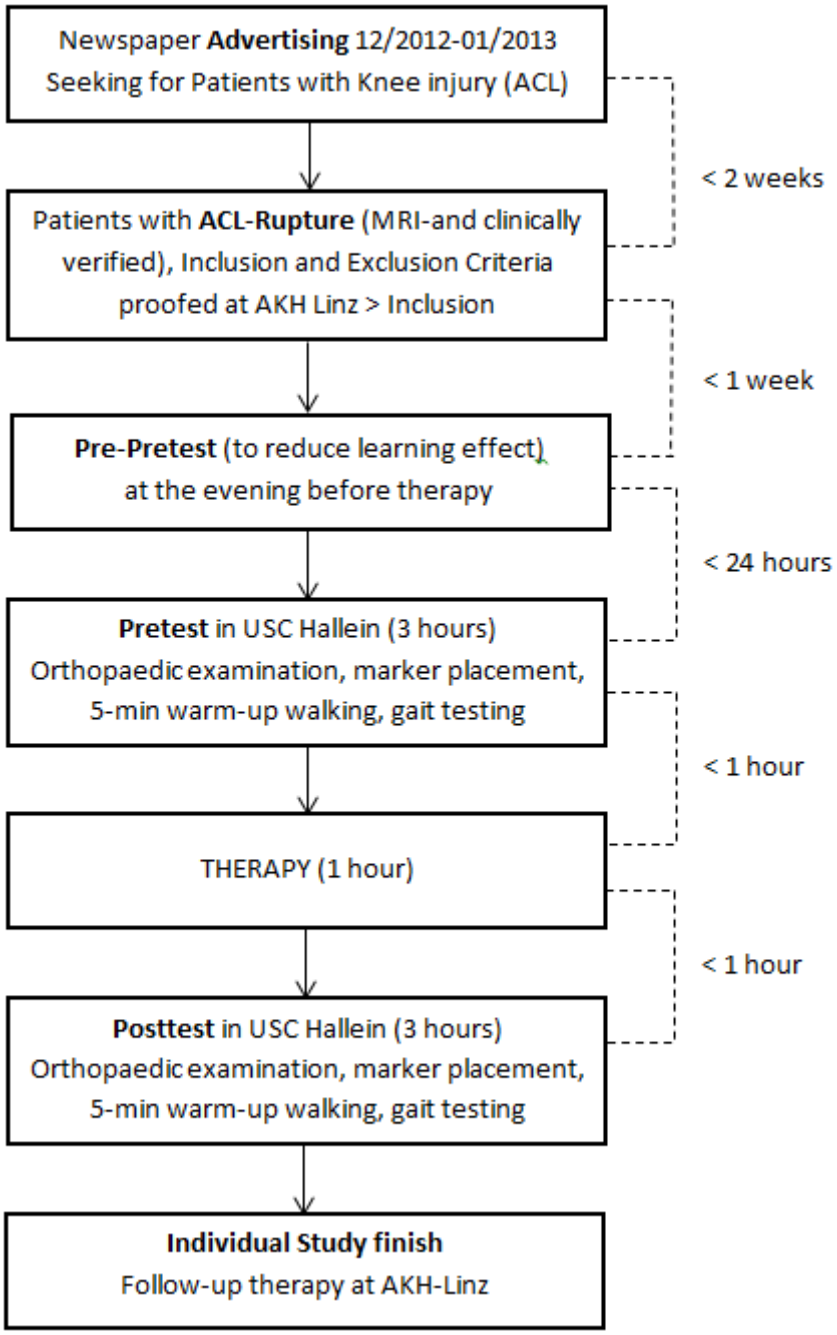


Figure 1. Flow-Chart: Flow of participants, examinations, therapy and centres through the study.

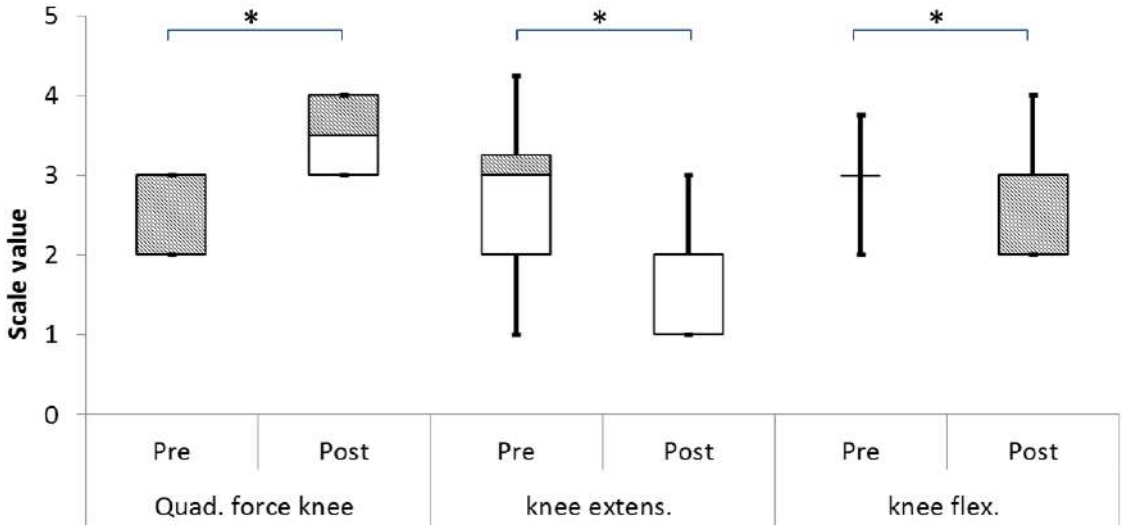


Figure 2. Boxplots for the parameters of the orthopaedic exam pre and post intervention. Quadriceps force (scale from no strength (0) to normal (5)), passive knee extension (0° (1), 1-5° (2), 6-10° (3), >10° (4)) and passive knee flexion (free (1), >120° (2), >90° (3), <90° (4)).

2.4 Scientific Paper 4

Status: **Submitted** to “PLOS ONE” on 29/11/2013

Title: Acute Cardio-Autonomic Effects accompanying Manual Compression Therapy in Patients with Ruptured Anterior Cruciate Ligament in the Knee

Authors: V. Grote[1], B. Puswald[1], M. Ofner[2], M. Moser[1, 3*]

[1] HUMAN RESEARCH, Institute for Health Technology and Prevention Research, Weiz, Austria

[2] (Department of Sports and Exercise Physiology, University of Vienna, 1150 Vienna, Austria)

[3] Institute of Physiology, Medical University of Graz, Austria

*** Corresponding author:**

Maximilian Moser, Prof. Dr.

Institute of Physiology, Medical University Graz,

Harrachgasse 21, 8010 Graz, Austria

Tel: +43 664 2142107

Email: max.moser@medunigraz.at

Short Title: Manual Khalifa Compression Therapy

ABSTRACT

Manual compression therapy developed by the Egypt-Austrian therapist Mohammed Khalifa has been shown to influence the speed of restitution of ligamentum cruci after rupture in previous studies after just one treatment. Recent studies reveal, that bone remodelling, inflammation, immune system and blood perfusion as well as pain sensitivity and muscular tension all are modulated by the sympathetic or parasympathetic branch of the autonomic nervous system. In this exploratory study, we therefore investigate the autonomic changes accompanying the manual compression therapy treatment in 10 (8) male subjects (mean age =35 ± 5 years) with completely ruptured anterior ligamentum cruci, before, during and after the therapeutic session. In spite of strong pain experienced during the sessions by the patients, no significant increase of heart rate could be observed, instead, we observed a marked increase in total as well as very low frequency heart rate variability (equivalent to blood perfusion rhythms) and a tendencial increase of high and low frequency variability, indicating increased overall autonomic activity. At the end of the singular sessions, the patients clinical state had remarkably improved: patient who could hardly walk before the sessions could now jump on a trampoline without reporting pain sensations. Compared to the state before the sessions, low frequency heart rate variability as well as autonomic balance significantly increased after the sessions, indicating a shift towards sympathetic predominance. Long term studies now should clarify possible biphasic effects of the treatment on autonomic control. These results may serve as a valuable basis for autonomic monitoring of possible therapeutic effects in rehabilitative interventions in patients with ruptures of ligaments.

Keywords: Manual compression therapy, heart rate variability, Rolfing, inflammation control, vagal, sympathetic, ANS, orthopaedic, rehabilitation

INTRODUCTION

Extraordinary and unexpected healing potential of an Egypt-Austrian therapist (Mohamed Khalifa), concerning restitution of ligamentum cruci anterior (ACL) after rupture has been scientifically investigated and reported recently [1]. Khalifa uses a pressure massage of the concerned joint comparable to acupressure. He developed his therapy over a period of 30 years, and top athletes like Roger Federer, Jürgen Melzer and Boris Becker successfully used his therapeutic support in the past. ACL tears are common among athletes in pivot-heavy sports such as tennis, soccer, basketball, skiing and football. A controlled and randomized study found markedly and significantly improved post-rupture restitution of ligamentum cruci in 40 subjects after getting treated by the Khalifa manual compression therapy [2; submitted]. In a concerted scientific project, several institutes have joined to observe possible treatment effects and to describe the setting as well as physiological phenomena during and after the therapeutic sessions.

In this paper, the results of autonomic nervous system (ANS) measurements before, during and after the treatment sessions in patients with a completely ruptured ACL in the knee are described.

Since a few years it has been established that the ANS is connected to every organ mediating almost every function of the human body. Concerning musculo-sceletal diseases five main pathways of ANS action have to be considered:

1. **Bone remodelling:** osteoclasts continuously remove osseous tissue, which is rebuild by osteoblasts immediately after to build up ossum strength where it is needed. This action is responsible for the continuous reformation of osseous trabecels, which grow wherever lines of force direct them by the force-generated piezoelectric fields [3]. It is known since some years, that the ANS is responsible for the balance between the action of osteoclasts and osteoblasts [4,5]. Sympathetic nervous activity rather drives osteoclast osseous tissue removal [6] whereas a firm connection to vagal activity has yet to be established after first hints [7]. Consequently, chronic psychical stress is connected to osteoporosis, whereas beta-blockers have been found to reduce the risk of bone fractures in the elderly [4], although moderate sympathetic nervous system activation has been reported to be

beneficial for bone density. Little research has been devoted to autonomic influences on chondrocytes, but their relation to osteoclasts and osteoblasts makes it likely, that chondrogenesis does have similar connection to autonomic balance, as supported by first papers [6].

2. **Inflammation control:** macrophage activity in the tissue is monitored by the sensory part of vagal fibres and a vagal inflammation control circuit involving the vagus nerve afferents, the central hypothalamus and the vagus nerve efferents in cooperation with leucocyte-derived macrophages has been identified [8,9,10]. In this circuit, vagal sensoric fibers contain receptors for substances like IL1 or TNF-alpha, which are produced by active macrophages. The resulting activity transmitted to the brainstem, enables a topic identification of inflamed areas in the body. A vagal reflex is produced by the brain resolving inflammation by vagal efferents, which release acetylcholine on their peripheral synapses, thereby pacifying the exaggerated macrophages, which in turn reduce production of inflammation mediating cytokines like IL1 and TNF-alpha. Actually acetylcholine (ACh) receptors have been identified on the membrane of macrophages, addition of ACh to macrophage-rich medium in vitro results in strongly reduced IL1 and TNF-alpha production. The latter substances also call other macrophages from the circulation, so a reduction of the release also prevents macrophage alarm. The described solution of detrimental chronic inflammation has been described as the “vagal inflammatory reflex [8].
3. **Immune modulation:** The immune system is strongly influenced by the ANS. Docking places in the circulatory system have been identified, which regularly attract leucocytes, which stay there for several seconds, according to micro-videography [4,11,12]. Although this third point is, by now, less well understood than bone remodelling and inflammation control, it is very likely, that information about the autonomic balance is transmitted during the docking time, influencing the immune behaviour of the leucocyte cells.
4. **Blood perfusion control:** Besides direct action on the immune system, the ANS also influences small vessel diameter and hence the blood perfusion of different body areas [13]. During regeneration, blood perfusion determines not only the oxygen and nutrient supply of the tissue, but also the access, that leucocytes do have to this tissue as well as the draining of

metabolites. Oxygen and nutrient supply and metabolic draining are critical for the eufunction of regenerating stem cells; autonomic nervous cells as well as immune cells remodelling in the tissue and monitoring its state of inflammation (see point 2). Local sympathetic activation reduces the blood flow in certain tissues like skin but increases internal blood flow in muscles to facilitate muscular work in fight and flight conditions. Blood vessel perfusion also is strongly influenced by local manual stimulation. The latter has already been documented in the Khalifa therapy [1].

5. **Pain sensitivity und muscular tension modulation:** Concerning the muscle, the ANS also influences pain sensitivity and muscular tension via direct sympathetic synapses on pain fibres. Local pain awareness is increased by local sympathetic activity, muscular tension increases, as gamma motor tension increases parallel to sympathetic tension [14,15].

At the same time, autonomic activity is influenced by touch, pain and strong sensory input, like the one experienced during Khalifa manual compression therapy. A change in autonomic nervous system activity is expected therefore to accompany reflex pressure massage like the one applied here. The treatment is accompanied by strong pain, according to the patient's reports.
Another feature of the Khalifa therapy is the application of the manual pressure with a specific timing [1] similar to the one of 10sec blood pressure rhythms found in autonomic activity. We have shown in a previous study that even a small stimulus like colored light presented at this frequency was able to induce an increased autonomic activity of similar frequency [16]. Obviously the different body rhythms tend to synchronize to external stimuli [17,18,19].

As described in detail in a previous paper [1], the therapy is performed once for about an hour inducing strong sensations of pain. Immediately after the therapy, patients, who could hardly walk before the therapy, could than jump on a trampoline without experiencing significant pain. No second therapy session is intended, as the patients are expected to be restituted by the unique therapy session. The success of his manual treatments is already documented scientifically [1,20,21], Top athletes as well as patients from around the world have been successfully treated by Khalifa manual compression therapy. A scientific

explanation for the underlying mechanism, which seems to be able to speed up the self-organizing processes of the human body, is yet to be found.
The goal of the present study was to investigate possible acute effects of Khalifa therapy on cardio-autonomic activity in patients with a completely ruptured ACL.

METHODS

Design & Test protocol: This exploratory pre- post study investigated the changes in autonomic control measuring heart rate variability before, during and after a manual Khalifa therapy in patients with completely ruptured ACL in the knee (Fig.1). It took place in a sport medicine biomechanical laboratory at Salzburg-Rif between December 2012 and January 2013.

INSERT FIGURE 1 APPROXIMATELY HERE

Subjects had to arrive a day before the measurements and treatment. They accommodation was already provided free. They stand up around 6am (R: 5:45 am to 6:30 am). 15 minutes Baseline HRV-measurements (sitting with eyes closed and without movements) started between 7 am and 8 am. Until the treatment around noon (R: 11:15 am to 02:15 pm), they had to perform further investigations of other scientific groups (e.g. medical examinations like pain sensitivity, biomechanical and temperature measurements, NIRS and blood-parameters). The duration of the Khalifa therapy was adapted individually and took 55 to 111 minutes (mean: 74 +/- 16 min) in this study. The second 15 minutes resting period to obtain autonomic values took place after the Khalifa-treatment between 1:30 pm and 4:30 pm.

Subjects: 10 male patients with completely ruptured anterior cruciate ligament in the knee with a mean age of 35 ± 5 years (R: 27 to 43) were investigated. One resp. two subjects had to be excluded from statistical HRV analysis due to technical and logistical problems resp. defective electrode contact, so a total of 8 (9) subjects remained for statistical analyses.

Khalifa therapy: As described by Litscher et al. [1]: *“Khalifa therapy is described as functional-pathological. In this approach, function is the primary concern, not anatomy. The most important thing is not the ruptured ligament itself, but its*

function/dysfunction. Khalifa therapy restores the function of the knee in a natural way. During the 60–90 min of his manual therapy, he applies pressure to the injured knee in order to activate the self-healing processes of the human body, using his hands as an instrument for both measurement and therapy. Over periods of varying length, he applies increasing pressure on a spot before moving on to the next spot. The frequency of pressure application depends on the patient's physiological reaction. The force of the pressure is not comparable to that normally used in acupressure in traditional Chinese medicine, it is much higher [1]. Mohamed Khalifas method is based on manual pressure of varying frequency and does not damage the body, but supports it in its own natural healing activities. If one cuts through an elastic band and sews it together again, one cannot expect it to be as elastic at the stitching point as it was before. It is the same with human ligaments, and if the elasticity is disrupted anywhere in the human body, the whole system is affected."

Physiological Measurement Device: To characterize cardio-autonomic changes, single-channel high-speed high-precision ECG monitor (ChronoCord®, Human Research Institute, Weiz, Austria, sample rate: 8,000 Hz, resolution: 16 bit) was used for a continuous recording of RR intervals of heartbeat [19,22,23].

Biometric measurements: Spectral HRV parameters were calculated according to Task Force standards [24], using MATLAB® and are discussed elsewhere [25,26,27,28,29]. To obtain a heart rate time series with equidistant time steps, the times of R peaks were converted to a R-R tachogram, i.e., the sequence of intervals between successive R peaks [30]. Intervals exceeding non-physiological deviations from the preceding interval were marked as artefacts and replaced by the mean value of the adjacent intervals. Data sequences containing less than 95% of valid RR-data in a given five minute interval were excluded from further analysis. Natural logarithm (ln) was used to approach normal distribution for spectral HRV parameters [31,32].

Statistical Analyses: According to the standards of short - term HRV calculations five min periods of HRV (compare with Figure 1) computed from RR intervals were taken for statistical analyses. Specifically, periods analysed included baseline

(initial state: three 5-min intervals; 15 min), Khalifa-treatment (eleven 5-min intervals; 55 min) and post-treatment (three 5-min intervals; 15 min). No replacements of missing data were performed.

The reliability of the HRV parameters in this setting can be estimated around r = .70 [e.g. 16,33,34,35]. Due to the exploratory character of this study all statistical analysis were tested two-sided and without alpha adjustments. Single factor analyses of variances for repeated measurements (General Linear Models) were applied.

Ethical issues: Subjects were not paid for their participation. All participants had given their written consent to participate in the study. The study protocol adhered to the guidelines of „good clinical practice“(ICH-GCP). The study was approved by the Ethics Committee of the University of Salzburg, Austria (21-232 11-12 sbg), and registered at clinicaltrials.gov under the ID-no. NCT01762371.

RESULTS

Original data of high precision instantaneous heart rate recordings *before, during and after Khalifa manual compression therapy* were plotted graphically to obtain a visual overview of each subjects results (Fig.2).

INSERT FIGURE 2 APPROXIMATELY HERE

At the beginning of the treatment sessions, a transient rise of heart rate could be observed in 7 of 9 subjects. This transient disappears after a few minutes. A strong increase in total heart rate variability, indicating increased action of the autonomic nervous system can be observed in all subjects during treatment, even on visual inspection. After the treatment, 6 of 9 subjects also show increased heart rate variability on visual inspection (Fig.2).

INSERT FIGURE 3 APPROXIMATELY HERE

The individually therapy sessions revealed a significant influence of time within a session, with increased heart rate variability at the end of the therapy sessions (Fig.3, Table2). This indicates a cumulative effect of the treatment. Especially VLF showed a highly significant increase. This parameter is attributed to blood flow oscillations displaying the same range of 1 min oscillations like small vessel tone

[25]. A significant increase during treatment was also observed in total variability (TOT) and SDNN, both indicating an overall increase in autonomic activity during the treatment. Autonomic balance (VQ) did not show a steady increase but did show strong oscillations during the treatment, indicating an autonomic movement between sympathetic and parasympathetic predominance. This also has been found during a 4 week period of rehabilitation of orthopedic patients in a previous study (Fig.5).

INSERT TABLE 1 & 2 APPROXIMATELY HERE

During the after-session post Khalifa therapy a markedly and significantly increased cardio-autonomic activation together with a shift of the autonomic balance VQ towards higher sympathetic predominance could be observed (Fig.4, left). Especially LF (10sec blood pressure rhythmicity, Fig.4 right and Tab.1) band activity of HRV was increased.

INSERT FIGURE 4 APPROXIMATELY HERE

In spite of the strong pain induced by the strong manual compressions of the inflicted areas during the session which was reported by the patients, heart rate remained low (mean=72.5 beats/min) during the sessions, whereas total variability (TOT, SDNN) and blood perfusion variability (VLF) significantly increased during the course of the treatment. Vagal tone as determined by logRSA and high frequency variability did not change significantly (with a tendency to increase) over the whole session which is also remarkable in view of the strong experienced pain implicating a strong reduction of vagal tone in other studies [36,37].

DISCUSSION

In the experimental part of this study, impressive changes of the patients' state were observed as a consequence of every treatment after Manual Khalifa compression therapy. As it is not yet known, which factor contributes to the healing effects, a concerted research project was started in 2012 to find a possible interdisciplinary answer. In this part of the study, the autonomic nervous system effects of the treatment were investigated, as the ANS does influence bone remodelling, inflammation, immune system and blood perfusion as well as pain

sensitivity and muscular tension, according to studies described in the introduction.

Mohammed Khalifa himself was asked for a statement concerning the goal of his therapy:

“In my point of view, not the anatomy has to be restituted (ligamentum cruci plastic), but the (reflectory) function of the inflicted joint. The (restituted) function restores the broken ligament and shapes it. Directed pressure, applied at a certain frequency, activates restorative forces of the body. My hands are measuring sensors as well as therapeutic instruments. What I feel out is a change in the hurt leg, in the tone, in the rhythm, in the temperature. This observed change then leads me to the necessary pressure points. The (affected) ligamentum cruci grows, initiated by the signals induced by the applied pressure. This restitutes the natural anatomy besides the function.”

This sounds unexpected and opposite to usual medical practice but has its parallels in the embryology of the heart [38,39,40]. Blood flow is directed in chicken hearts (and very likely in the human heart as well); even before the heart valves are formed. The reason for the directed flow has been identified in the different flow impedance of the venous and arterial parts of the vascular system [40,41,42]. The heart ligaments and valves obviously are growing into the flowing bloodstream of the embryonic heart. “Form follows function”, the famous credo of the Bauhaus architects originally coined by the American architect Louis Henry Sullivan, obviously not only governs good architectural design, but also the construction of the living organism [cf. 43]. It is obvious that heart ligaments and the ligamentum cruci are histologically very closely related tissues, so Khalifas statement possibly contains an interesting view about what happens, when the function of a joint is restored. As a training program for multiplying the Khalifa therapy is to be developed, the scientific fundaments are of interest.

In this part of the study, the autonomic changes during and after Khalifa therapy were investigated. Previous studies of the ANS changes in patients from our group, during and after rehabilitation after artificial replacement of hip and knee have demonstrated profound changes of the ANS balance [44,45]. These changes were different during the night than during the day. During the night, a gradual increase of vagal tone was observed (Fig.5).

INSERT FIGURE 5 APPROXIMATELY HERE

A comparison with a healthy, age-matches reference sample (N=174; male peers; 24h-measurements) shows that the VQrr in the afternoon (2 to 4 pm; 1.78 +/- 0.53) is approximately at the same level (mean difference: -0.038 +/- 0.41 [CI: -0.099, 0.023], r=.72, t=-1.234, p=.219) as in the morning (8 to 10 am, 1.74 +/- 0.56). So the time of day (circadian rhythm) cannot be made responsible for the significant differences between resting periods (baseline vs. post-treatment) in autonomic balance (VQrr), so it seems to be an effect of the Khalifa therapy:

It is apparent from Figure 2 & 3, that the compression therapy strongly increases HRV and hence autonomic activity, in spite of little change in heart rate. Sloan et al [46] have found a connection between high total HRV and reduced inflammation in the CARDIA study.

Figure 3 and Table 2 reveals, that it is very low frequency (VLF), SDNN and total variability that increase significant or highly significant. There is a tendencial increase in LF, which is attributed to sympathetic nervous activity and also a tendencial increase in HF, attributed to vagal activity [25].

The autonomic quotient (VQ) decreases tendencially, indicating a shift towards parasympathetic predominance as the session progresses.

Comparisons of resting values of the subjects before and after the session show a significant increase in both LF and VQ after the treatment (Tab.1 & Fig.4), indicating a relative sympathetic predominance after the treatment.

As described in the introduction, several autonomic effects can be expected to affect ligament healing: Bone (and probably chondroid) remodelling benefits from decreased sympathetic tone, inflammation is managed by strong parasympathetic control. In our short-time investigation, an increase of LF (sympathetic) as well as VLF has been observed. Although this seems to be counterproductive in the light of the before-mentioned, it is knows from stress research, that a transient stressor, like pressure induced pain, is usually answered by a transient increase in sympathetic tone, which is followed by an increased parasympathetic tone thereafter [e.g. 47]. The observed short term increase of sympathetic tone might therefore induce a parasympathetic tone afterwards, a hypothesis that has to be tested in a future experimental setting.

VLF seems to have its own characteristic. Being in the frequency range of peripheral vasomotion, it is likely, that the observed increase in blood perfusion

observed by Litscher et al is corresponding to our increase in VLF. Blood perfusion is regulated by the ANS, especially by sympathetic fibres. Activation of VLF blood perfusion rhythms govern the tissue access to oxygen, nutrients, immune cells and metabolic clearing, all necessary components of tissue regeneration. In previous studies on medical rehabilitation after hip and knee endoprotheses, we observed a strong increase in VLF during the rehabilitation progress.

Summarizing, the Khalifa manual compression therapy induced an increase of autonomic activation without changing heart rate during the therapy in spite of strong sensations of pain by the subjects. The increase was especially strong during therapy and less pronounced after it. Especially the significant increase in very low frequency of HRV seems remarkable, as it is a systemic response going in parallel with increased blood perfusion observed locally at the injured joint. Future research should also investigate the possible pathways of the therapy and long-term effects, as observed sympathetic short-term effects might be answered by long-term parasympathetic effects.

Acknowledgments:
This study was supported by the “Forschungsförderungsverein der Erkenntnisse von Mohamed Khalifa“. The present study is part of the project “Interdisciplinary Evaluation of Acute Effects of the Khalifa Therapy in Patients with Ruptured Anterior Cruciate Ligament in the Knee” (project part: Autonomic Nervous System effects). It is part of the research area *Circulation* of the Medical University of Graz.

Conflict of Interest:
None

REFERENCES

1. Litscher G, Ofner M, He W, Wang L, Gaischek I (2013) Acupressure at the Meridian Acupoint Xiyangguan (GB33) Influences Near-Infrared Spectroscopic Parameters (Regional Oxygen Saturation) in Deeper Tissue of the Knee in Healthy Volunteers. Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM 2013: 370341.
2. Ofner M, Kastner A, Wallenboeck E, Pehn R, Schneider F, et al. (2013) Manual Khalifa therapy improves functional and morphological outcome of patients with anterior cruciate ligament rupture in the knee – A randomized controlled trial. Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM in Review.
3. Bassett CA, Pawluk RJ (1972) Electrical behavior of cartilage during loading. Science 178: 982-983.
4. Patel MS, Elefteriou F (2007) The new field of neuroskeletal biology. Calcif Tissue Int 80: 337-347.
5. Zuo C, Huang Y, Bajis R, Sahih M, Li YP, et al. (2012) Osteoblastogenesis regulation signals in bone remodeling. Osteoporos Int 23: 1653-1663.
6. Chenu C, Marenzana M (2005) Sympathetic nervous system and bone remodeling. Joint, bone, spine : revue du rhumatisme 72: 481-483.
7. Bajayo A, Bar A, Denes A, Bachar M, Kram V, et al. (2012) Skeletal parasympathetic innervation communicates central IL-1 signals regulating bone mass accrual. Proc Natl Acad Sci U S A 109: 15455-15460.
8. Tracey KJ (2002) The inflammatory reflex. Nature 420: 853-859.
9. Huston JM, Tracey KJ (2011) The pulse of inflammation: heart rate variability, the cholinergic anti-inflammatory pathway and implications for therapy. J Intern Med 269: 45-53.
10. Huston JM (2012) The vagus nerve and the inflammatory reflex: wandering on a new treatment paradigm for systemic inflammation and sepsis. Surg Infect (Larchmt) 13: 187-193.
11. Felten SY, Olschowka J (1987) Noradrenergic sympathetic innervation of the spleen: II. Tyrosine hydroxylase (TH)-positive nerve terminals form synapticlike contacts on lymphocytes in the splenic white pulp. J Neurosci Res 18: 37-48.

12. Kin NW, Sanders VM (2006) It takes nerve to tell T and B cells what to do. J Leukoc Biol 79: 1093-1104.
13. Pal M, Toth A, Ping P, Johnson PC (1998) Capillary blood flow and tissue metabolism in skeletal muscle during sympathetic trunk stimulation. Am J Physiol 274: H430-440.
14. Liebmann PM, Lehofer M, Moser M, Legl T, Pernhaupt G, et al. (1998) Nervousness and pain sensitivity: II. Changed relation in ex-addicts as a predictor for early relapse. Psychiatry Res 79: 55-58.
15. Lehofer M, Liebmann PM, Moser M, Schauenstein K (1998) Nervousness and pain sensitivity: I. A positive correlation. Psychiatry Res 79: 51-53.
16. Grote V, Kelz C, Goswami N, Stossier H, Tafeit E, et al. (2013) Cardio-autonomic control and wellbeing due to oscillating color light exposure. Physiology & behavior 114-115: 55-64.
17. Moser M, Penter R, Fruehwirth M, Kenner T (2006) Why life oscillates--biological rhythms and health. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 1: 424-428.
18. Moser M, Fruhwirth M, Penter R, Winker R (2006) Why life oscillates--from a topographical towards a functional chronobiology. Cancer Causes Control 17: 591-599.
19. Moser M, Fruehwirth M, Kenner T (2008) The Symphony of Life - Importance, Interaction and Visualization of Biological Rhythms. IEEE Eng Med Biol Mag 27: 29-37.
20. Ofner ME (2009) Die Khalifa – Therapie: Eine komplementäre Methode bei rupturierten Kreuzbändern [Diplomarbeit]. Graz: Medizinischen Universität Graz. 148 p.
21. Ofner M, Wallenböck E, Kullnig P, Sandner-Kiesling A (2009) Einfluss einer nicht-invasiven Therapiemethode (Khalifa-Therapie) auf die Funktionalität bei Patienten nach rupturiertem vorderen Kreuzband im Knie. Deutscher Schmerzkongress. Berlin, Germany: Der Schmerz. pp. 105.
22. Gallasch E, Moser M, Kozlovskaya IB, Kenner T, Noordergraaf A (1997) Effects of an eight-day space flight on microvibration and physiological tremor. Amer J Physiol, Regul Integr C: R86-R92.
23. Gallasch E, Rafolt D, Moser M, Hindinger J, Eder H, et al. (1996) Instrumentation for assessment of tremor, skin vibrations, and

cardiovascular variables in MIR space missions. IEEE Trans Biomed Eng 43: 328-333.

24. Task Force of the ESC and NASPE (1996) Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology). Circulation 93: 1043-1065.
25. Moser M, Lehofer M, Sedminek A, Lux M, Zapotoczky HG, et al. (1994) Heart rate variability as a prognostic tool in cardiology. A contribution to the problem from a theoretical point of view. Circulation 90: 1078-1082.
26. Moser M, Lehofer M, Hildebrandt G, Voica M, Egner S, et al. (1995) Phase and Frequency Coordination of Cardiac-Function and Respiratory-Function. Biol Rhythm Res 26: 100-111.
27. Cysarz D, von Bonin D, Lackner H, Heusser P, Moser M, et al. (2004) Oscillations of heart rate and respiration synchronize during poetry recitation. Am J Physiol Heart Circ Physiol 287: H579-H587.
28. Cysarz D, Zerm R, Bettermann H, Fruehwirth M, Moser M, et al. (2008) Comparison of respiratory rates derived from heart rate variability, ECG amplitude, and nasal/oral airflow. Ann Biomed Eng 36: 2085-2094.
29. Kralemann B, Fruhwirth M, Pikovsky A, Rosenblum M, Kenner T, et al. (2013) In vivo cardiac phase response curve elucidates human respiratory heart rate variability. Nature communications 4: 2418.
30. Berger RD, Akselrod S, Gordon D, Cohen RJ (1986) An efficient algorithm for spectral analysis of heart rate variability. IEEE transactions on bio-medical engineering 33: 900-904.
31. Lehofer M, Moser M, Hoehn-Saric R, McLeod D, Liebmann P, et al. (1997) Major depression and cardiac autonomic control. Biological psychiatry 42: 914-919.
32. Moser M, Lehofer M, Hoehn-Saric R, McLeod DR, Hildebrandt G, et al. (1998) Increased heart rate in depressed subjects in spite of unchanged autonomic balance? J Affect Disord 48: 115-124.
33. Grote V, Lackner H, Kelz C, Trapp M, Aichinger F, et al. (2007) Short-term effects of pulsed electromagnetic fields after physical exercise are dependent on autonomic tone before exposure. Eur J Appl Physiol 101: 495-502.

34. Pinna GD, Maestri R, Torunski A, Danilowicz-Szymanowicz L, Szwoch M, et al. (2007) Heart rate variability measures: a fresh look at reliability. Clin Sci (Lond) 113: 131-140.
35. Sandercock GR, Bromley PD, Brodie DA (2004) Reliability of three commercially available heart rate variability instruments using short-term (5-min) recordings. Clin Physiol Funct Imaging 24: 359-367.
36. Chen CL, Orr WC (2004) Autonomic responses to heartburn induced by esophageal acid infusion. J Gastroenterol Hepatol 19: 922-926.
37. De Jonckheere J, Logier R, Jounwaz R, Vidal R, Jeanne M (2010) From pain to stress evaluation using heart rate variability analysis: development of an evaluation platform. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2010: 3852-3855.
38. Icardo J (1989) Endocardial Cell Arrangement: Role of Hemodynamics. . Anat Rec 225: 150-155.
39. Moore KL (1985) Embryologie. Stuttgart: Schattauer.
40. Moser M, Huang JW, Schwarz GS, Kenner T, Noordergraaf A (1998) Impedance Defined Flow - Generalisation of William Harvey's Concept of the Circulation - 370 Years Later. Int J of Cardiovascular Medicine and Science 1: 205-211.
41. Grimm D (2007) Cell Biology Meets Rolfing. Science 318: 1234-1235.
42. Forouhar AS, Liebling M, Hickerson A, Nasiraei-Moghaddam A, Tsai HJ, et al. (2006) The embryonic vertebrate heart tube is a dynamic suction pump. Science 312: 751-753.
43. Huiskes R, Ruimerman R, van Lenthe GH, Janssen JD (2000) Effects of mechanical forces on maintenance and adaptation of form in trabecular bone. Nature 405: 704-706.
44. Grote V, Avian A, Kelz C, Frühwirth M, Köhldorfer P, et al. (2008) WP 3.2.3: Auswirkung der balneologischen Rehabilitation in Althofen II. Internationale Fachtagung: Wasserressourcen und deren Bewirtschaftung - Die Bedeutung von Netzwerken. Graz: Kompetenznetzwerk Wasserressourcen GmbH. pp. 191-197.
45. Grote V, Avian A, Kelz C, Köhldorfer P, Ohland T, et al. (2008) WP 3.2.1: Auswirkung der balneologischen Rehabilitation in Althofen I. Internationale Fachtagung: Wasserressourcen und deren Bewirtschaftung - Die

Bedeutung von Netzwerken. Graz: Kompetenznetzwerk Wasserressourcen GmbH. pp. 176-183.

46. Sloan RP, McCreath H, Tracey KJ, Sidney S, Liu K, et al. (2007) RR interval variability is inversely related to inflammatory markers: the CARDIA study. Mol Med 13: 178-184.
47. Paternico A, Stanghellini V, De Giorgio R, Santaguida P, Capelli M, et al. (1994) Effects of acute cold pressor test on vagally stimulated gastric acid secretion and circulating levels of human pancreatic polypeptide and gastrin. Digestion 55: 154-159.

List of Figures

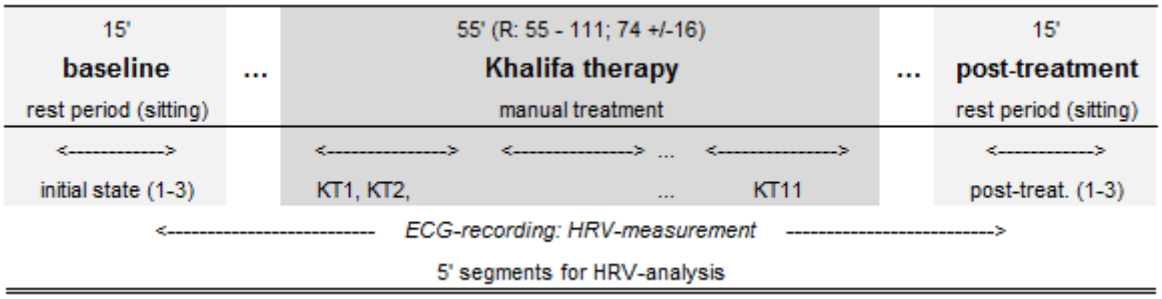


Figure 1: Test-protocol. HRV measurements were taken during each phase of the protocol.

Subjects started with 15 minutes Baseline HRV-measurements (sitting with eyes closed and without movements) between 7 am and 8 am. To Khalifa therapy (R: 11:15 am to 14:15 am) further medical investigations have been done. The duration of the Khalifa therapy was individually different and took 55 to 111 minutes, whereas for statistical calculations only the first 55 min of each subject were chosen. The second 15 minutes resting period took place immediately after the Khalifa-treatment between 1:30 pm and 4:30 pm.

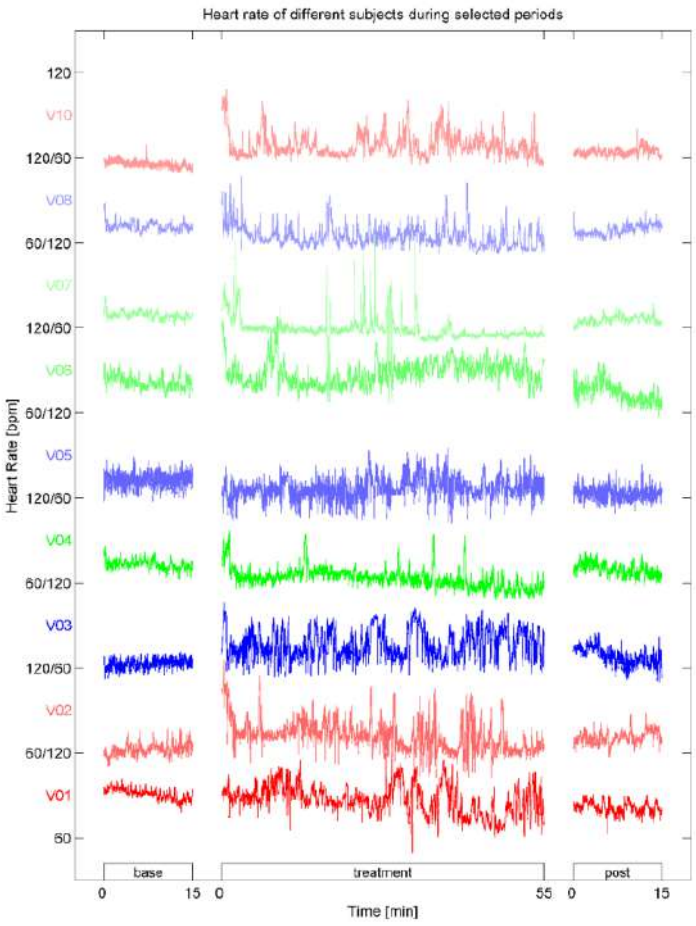


Figure 2: Original data of heart rate before, during and after Khalifa manual compression therapy.

Khalifa therapy indicates a transient increase of heart rate in the beginning of the treatment session, probably due to patient's expectation of pain. After a short transient lasting a few minutes, heart rate goes down to or even below pre-treatment rest, although the patients report serious pain during the treatments. A marked increase of total heart rate variability can be observed during the treatment, in several cases also after the treatment, even on visual inspection of the original data, without mathematical analysis.

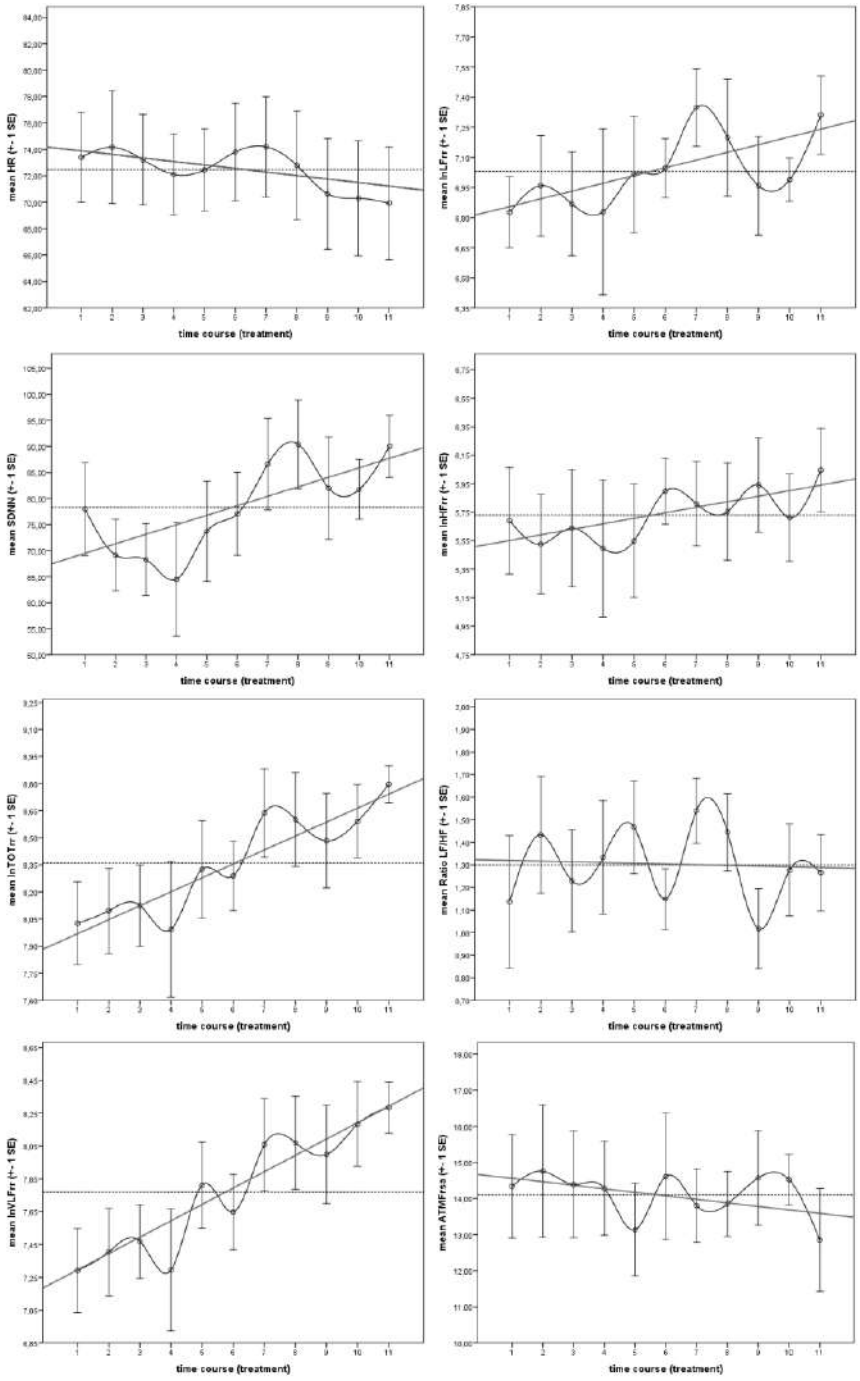


Figure 3: Heart rate, autonomic parameters and respiratory frequency during Khalifa therapy.

The individually therapy sessions revealed a significant influence of time within a session, with increased heart rate variability at the end of the therapy sessions (n=8; mean +/- 1 SE). Especially VLF, TOT and SDNN showed a highly significant increase during Khalifa treatment.

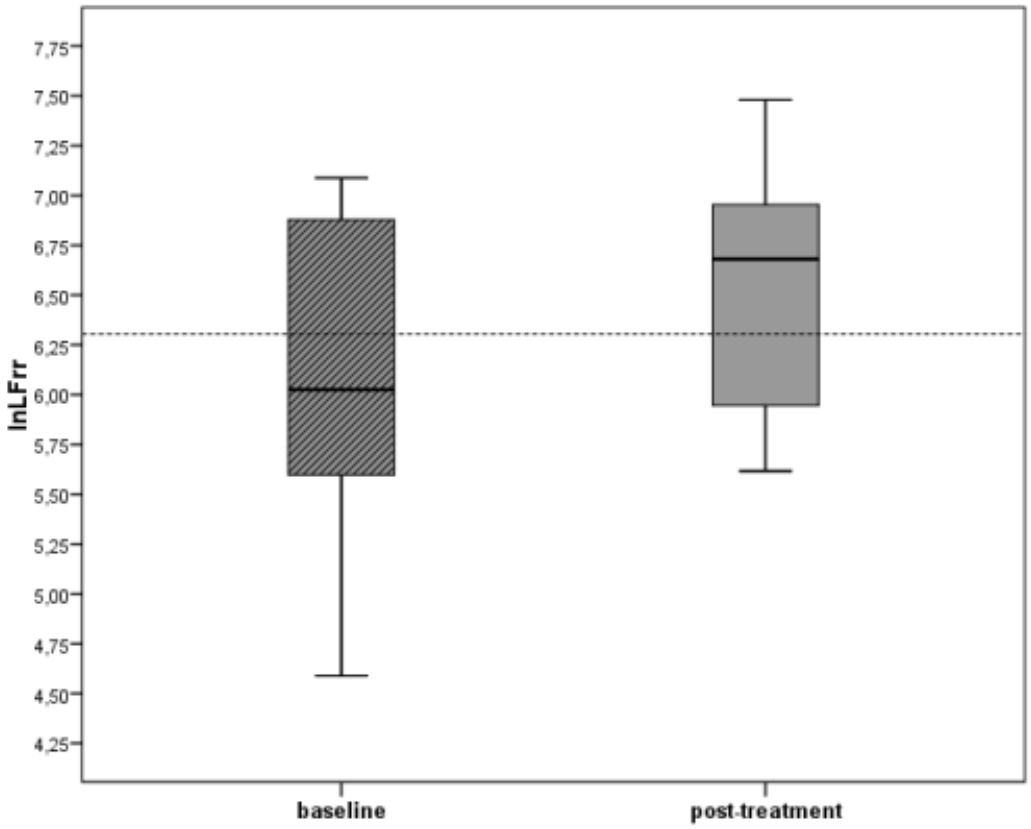


Figure 4: Low Frequency Power before and after Khalifa manual compression therapy (n=9; p=.021; r=.82).

Khalifa therapy indicates a continuous increase of HRV and sympathetic predominance during and after the treatment sessions. GLM for repeated measurements for three analysis periods (before, during, after Khalifa therapy) show significant differences for SDNN (p.000), TOT (p=.000) and VLF (p=.000), which show a markedly increase during the Khalifa treatment session in contrast to the resting periods (not illustrated; cf. descriptive values in Tab. 1 and 2).

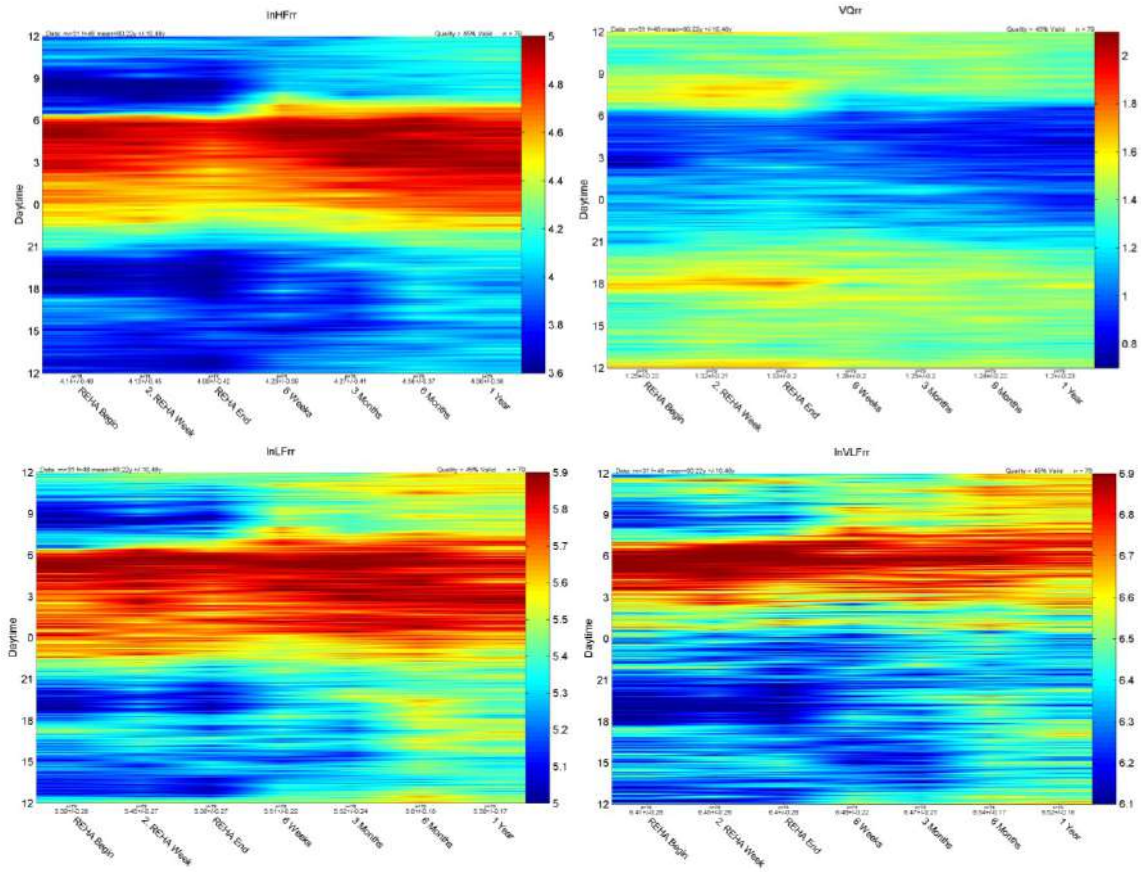


Figure 5 (a-d): Circadian HRV-analysis during and after surgical treatment (hip or knee endoprotheses) of 79 patients.

Circadian vagal tone (High Frequency Power; lnHFrr), autonomic balance (Ratio LF/HF; VQrr), Low Frequency Power (lnLFrr) and Very Low Frequency Power (lnVLFrr) during and after surgical treatment: Beginning of inpatient rehabilitation (after surgical treatment) is accompanied by a strong vagal withdrawal. Particular during the night a gradual increase of vagal tone can be observed over time.

List of Tables

Table 1: Rest periods - statistics of heart rate and heart rate variability.

Resting periods (n=9): time - two times of 15 min sitting period (eyes closed) before and after Khalifa Therapy; Results from a General Linear Model (GLM) for repeated measurements; * p ≤ .05; a. Respiratory rate is calculated from ECG and respiratory sinus arrhythmia (RSA), detailed in [28]

Resting (before & after treatment)	baseline (pre)	post-treat	mean difference		GLM	
HRV	absolute values (mean +/- SD)		mean (95% CI)	unit	time (p)	Eta^2
Heart rate (HR)	72,50 +- 10,15	71,03 +- 5,54	-1,46	(-7,50 to 4,47)	bpm	.59	.04
Respiratory rate (ATMFrsa)[a]	14,43 +- 1,10	15,03 +- 1,32	0,60	(-0,22 to 1,43)	fpm	.13	.26
Total variability power (lnTOTrr)	7,38 +- 0,79	7,73 +- 0,54	0,35	(-0,09 to 0,79)	ln(ms^2)	.14	.29
Very low frequency power (lnVLFrr)	6,63 +- 0,68	6,99 +- 0,39	0,36	(-0,15 to 0,88)	ln(ms^2)	.14	.25
Low frequency power (lnLFrr)	6,08 +- 0,83	6,53 +- 0,69	0,45	(0,09 to 0,82)	ln(ms^2)	**.02***	.51
High frequency power (lnHFrr)	5,12 +- 1,39	5,29 +- 1,05	0,18	(-0,38 to 0,73)	ln(ms^2)	.49	.06
Ratio LF/HF (VQrr)	0,96 +- 0,78	1,24 +- 0,68	0,28	(0,00 to 0,56)	[ ]	**.05***	.39
Standard deviation of RR (SDNN)	52,21 +- 17,14	59,66 +- 15,43	7,45	(-2,94 to 17,83)	ms	.14	.26

Table 2: Khalifa treatment - statistics of heart rate and heart rate variability.

Khalifa therapy (n=8): time effect for eleven continuous 5-min intervals; Analyses of the first 55 min Khalifa treatment for each subject; Results from a General Linear Model (GLM) for repeated measurements; * p ≤ .05, ** p ≤ .01;

Khalifa treatment	overall	linear			GLM	
HRV	mean +/- SD	regression	r^2	unit	time (p)	Eta^2
Heart rate (HR)	72,45 +- 10,25	-0,341x + 74,50	.011	bpm	.45	.13
Respiratory rate (ATMFrsa)	14,10 +- 3,64	-0,073x + 14,54	.004	fpm	.77	.08
Total variability power (lnTOTrr)	8,36 +- 0,70	0,077x + 7,90	.120	ln(ms^2)	**.01****	.26
Very low frequency power (lnVLFrr)	7,77 +- 0,79	0,104x + 7,15	.174	ln(ms^2)	**.00****	.30
Low frequency power (lnLFrr)	7,03 +- 0,68	0,035x + 6,82	.027	ln(ms^2)	.35	.14
High frequency power (lnHFrr)	5,73 +- 0,95	0,038x + 5,50	.016	ln(ms^2)	.27	.15
Ratio LF/HF (VQrr)	1,30 +- 0,58	-0,003x + 1,32	.000	[ ]	.10	.19
Standard deviation of RR (SDNN)	78,30 +- 23,74	1,969x + 66,49	.070	ms	**.03***	.24

2.5 Scientific Paper 5

Status: **Published**

Litscher G, Ofner M, He W, Wang L, Gaischek I. Acupressure at the Meridian Acupoint Xiyangguan (GB33) Influences Near-Infrared Spectroscopic Parameters (Regional Oxygen Saturation) in Deeper Tissue of the Knee in Healthy Volunteers. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:370341.

Title: Acupressure at the meridian acupoint Xiyangguan (GB33) influences near-infrared spectroscopic parameters (regional oxygen saturation) in deeper tissue of the knee in healthy volunteers

Authors: Gerhard Litscher, MSc PhD MDsc[1,3a], Michael Ofner, MD[2a], He Wei, MD PhD[1,3], Lu Wang, MD LAc[1], Ingrid Gaischek, MSc[1]

[1] Stronach Research Unit for Complementary and Integrative Laser Medicine, Research Unit of Biomedical Engineering in Anesthesia and Intensive Care Medicine and TCM Research Center Graz, Medical University of Graz, 8036 Graz, Austria

[2] Department of Sports Physiology, University of Vienna, 1150 Vienna, Austria

[3] Department of Meridians, Institute of Acupuncture and Moxibustion, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

[a] The first two authors contributed equally to this study.

ABSTRACT

Up to now, it is still unknown whether microcirculation of deeper peripheral tissue (knee) can be modulated by acupuncture or acupressure on a meridian acupoint. The goal of this pilot study was to investigate possible effects of acupressure at the Xiyangguan acupoint (GB33) on the regional oxygen saturation of the deeper knee tissues by near-infrared spectroscopy (NIRS). Twelve healthy volunteers with a mean age of 23.8 ± 1.6 years were investigated. Acupressure stimulation was performed for 5 minutes at the Xiyangguan acupoint. The results of the controlled study showed a significant increase of the values of regional oxygen saturation on the stimulated side of the knee ($p=0.033$), whereas the opposite side on the same knee showed insignificant changes. These results may serve as a valuable basis for monitoring a possible therapeutic effect (e.g. after Khalifa therapy) in patients with knee problems.

Key words: Acupressure, knee, near-infrared spectroscopy (NIRS), regional oxygen saturation (rSO_2), Xiyangguan (GB33), gallbladder meridian

INTRODUCTION

As one of the complementary and alternative treatments (CAM) acupuncture or acupressure has been utilized to improve health in Asia and Western countries. Although the mechanism of acupuncture remains still unknown in detail, acupuncture stimulation was confirmed to increase the blood flow velocity of the peripheral arterioles [1]. Up to now, studies have shown that the blood circulation of the body surface can be modulated by acupuncture or acupressure [2,3]. But it is still unknown whether the microcirculation of the deeper peripheral tissue can be modulated by acupuncture or acupressure.

Near-infrared spectroscopy (NIRS) is a spectroscopic method that uses the near-infrared region of the electromagnetic spectrum (from about 800 nm to 2500 nm). Medical applications of NIRS center on the non-invasive measurement of the amount and oxygen content of hemoglobin [4]. The advantage of NIRS is that it can typically penetrate much deeper into a sample than mid infrared radiation [5].

Acupressure treatment normally uses fingertips, rather than needles, to stimulate acupoints on the skin and has been shown to be a successful treatment for a variety of medical disorders.

The goal of the present pilot study was to investigate possible effects of acupressure at the Xiyangguan acupoint (GB33) on the regional oxygen saturation of the knee tissues at a depth of 2 - 4 cm, by using NIRS.

MATERIALS and METHODS

Healthy volunteers

Twelve healthy volunteers (5 female, 7 male) with a mean age ± SD of 23.8 ± 1.6 years were investigated at the Medical University of Graz. None of the subjects had any neurological or cardiovascular disorders, and none of them was taking any medication. They were informed about the nature of the investigation and were paid for their participation. The study was approved by the local ethics committee, and all participants provided written informed consent.

Acupressure

Acupressure stimulation was performed at the Xiyangguan (GB33) acupoint. This point is located on the lateral side of the knee, 3 cun (*cun* is a relative body measure; 1 cun corresponds to the breadth of the distal phalanx of the thumb) directly proximal to Yanglingquan (GB34), at the depression superior to the lateral epicondyle of the femur, between the femur and the tendon of biceps femoris. Stimulation of Xiyangguan is indicated in cases of swelling and pain in the knee caused by inflammatory processes [6]. To assess the reliability and validity of acupressure, pressure was applied by the same Chinese medical doctor experienced in Traditional Chinese Medicine (TCM). The thumb pressure was steady and estimated to be about 3 x 10^5 Pa (mean force measured ~ 30 N/cm²), as described in [7].

Evaluation parameters

For the measurement of the regional oxygen saturation (rSO_2), a two-channel INVOS 5100 Oximeter (Somanetics Corp., Troy, USA) was used. The principle of this system is based on NIRS technology, which is a non-invasive method for measuring regional oxygenation through the intact skin, which has been applied successfully in research and numerous clinical indications for many years [8]. Near infrared light (730 and 805 nm) is emitted through the skin and after passing different kinds of tissue (muscle and bone) the returned light is detected at two distances from the light source (3 and 4 cm). Based upon this principle the spectral absorption of blood in deeper structures (2 – 4 cm) can be determined and defined as rSO_2. Before starting the measurement, the skin was cleaned with the enclosed skin-prep pad. Then two sensors were applied below the right and left lateral side of the patella of the right leg (see Fig. 1). To minimize external light influence, the knee was covered with a black cloth during the recording and stimulation procedure. After a resting time of five minutes, the rSO_2 data were recorded.

Fig. 1: Measurement site with applied sensors during acupressure stimulation.

Procedure

The persons were investigated in a supine position. Acupressure started after a 5 min resting phase. The measurement profile is shown in Fig. 2. Three measurement points were evaluated (a, immediately before starting the stimulation; b, 2 min after starting the stimulation; and c, immediately after the end of the 5 min stimulation period.

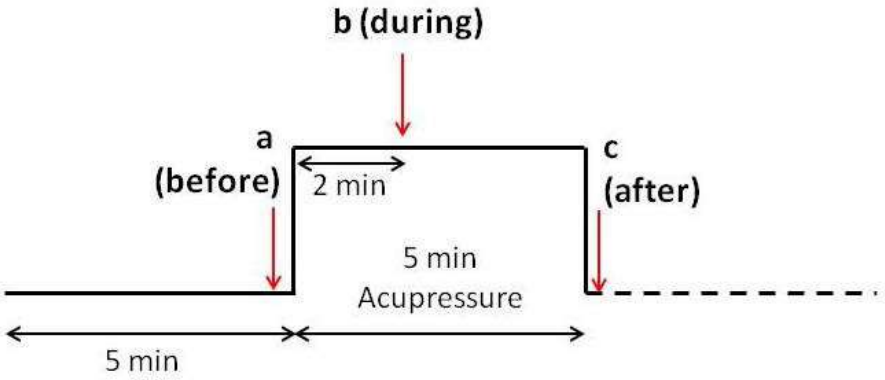


Fig. 2: Measurement profile of the volunteer study. The measurement points are indicated (a-c).

The study was performed as a controlled study. The parameter rSO_2 was measured at two different locations at the stimulated knee. Location 1 (acupressure side) was in a distance of 2 cm from the acupuncture point Xiyangguan (comp. Fig. 1). Location 2 (serving as control) was on the same knee, on the opposite side of the patella. We did not measure the results of other acupuncture points within this study.

Statistical analysis

The rSO_2 values of both the acupressure and the opposite side were tested with one way repeated measures ANOVA (SigmaPlot 12.0, Systat Software Inc., Chicago, USA). The Holm-Sidak method was used for post-hoc analysis. The level of significance was defined as $p<0.05$.

RESULTS

All subjects completed the study, and the measurements could be performed without any technical problems. Stimulation was perceived as painless and not discomforting. Figure 3a shows the increase of the rSO_2 values during and after acupressure applied to the acupoint Xiyangguan in all 12 healthy volunteers.

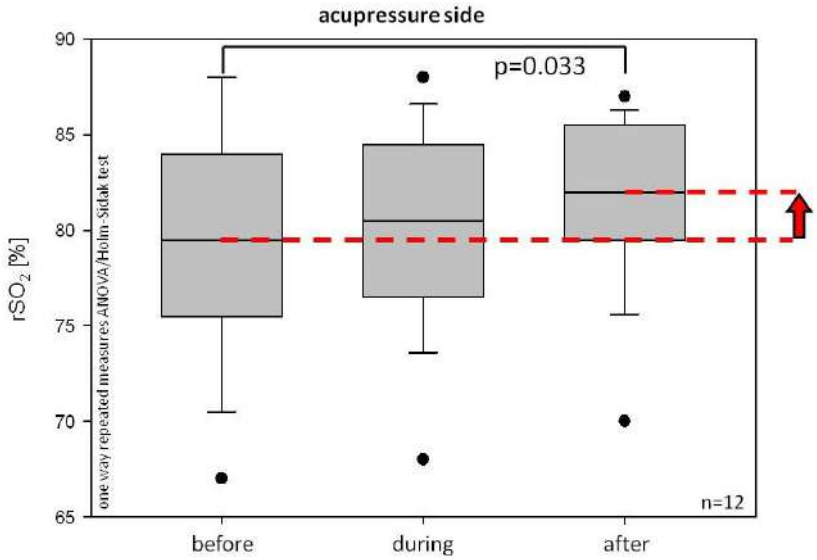


Fig. 3a: Box plot presentation of changes of regional oxygen saturation values in 12 healthy volunteers before, during and after acupressure (comp. Fig. 2) on the stimulated side (acupressure side). Note the significant increase immediately after the 5 min acupressure phase; the median of the rSO_2 was increased by 2.5 % compared to baseline values. The ends of the boxes define the 25^{th} and 75^{th} percentiles with a line at the median, and error bars defining the 10^{th} and 90^{th} percentiles.

The values of rSO_2 of the opposite side are presented in Fig. 3b. No statistically significant differences were found on this side, although the median was increased during and after acupressure.

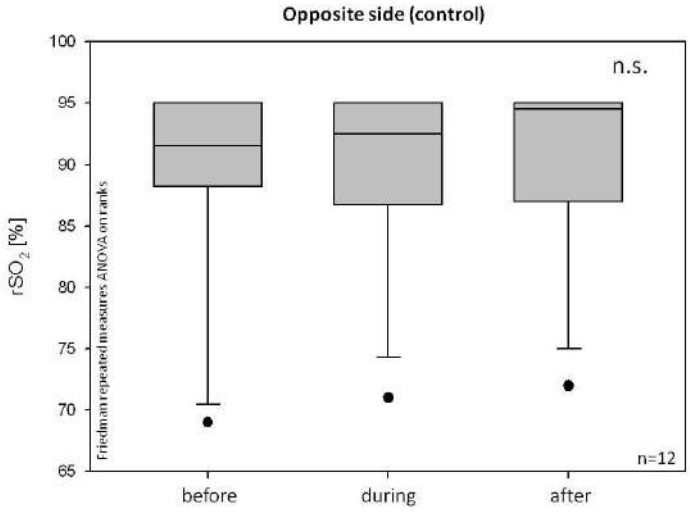


Fig. 3b: Box plot presentation of changes of regional oxygen saturation values in 12 healthy volunteers before, during and after acupressure (comp. Fig. 2) on the opposite (control) side. For further explanations, see Fig. 3a.

DISCUSSION

Acupressure is a noninvasive strategy used to manage multiple symptoms in a variety of patient populations [9], including relieving pain [10], managing nausea and vomiting [11], and many other applications.

The acupuncture point Xiyangguan (GB33) is located on the gall bladder meridian. This meridian runs along the lateral aspect of the thigh and knee, going further downward along the anterior border of the fibula. As mentioned in the methods section, GB33 is located lateral to the knee joint. It is a conventional acupoint in the treatment of knee osteoarthritis [12]. In the present study, the oxygen saturation of a healthy knee could be affected by acupressure at GB33 in a depth of 2 – 4 cm. Our results are in accordance with the meridian theory, which states that firstly, the area along the meridian will be affected by stimulating acupoints on the meridian, and secondly, the function of local tissues can be affected by stimulating nearby acupoints [13].

In recent years, we have investigated the relationship between acupuncture and cerebral microcirculation using NIRS. In three healthy male volunteers, acupuncture at specific acupuncture points led to an increase in oxygenated hemoglobin and in the tissue oxygenation index. However, needling and laser puncture at placebo points did not produce the same effect on cerebral

oxygenation [14]. In 16 adult volunteers, a significant decrease was found in oxyhemoglobin after needle insertion and stimulation, accompanied by an increase in deoxyhemoglobin [15]. The results suggest that NIRS technology may be useful in visualizing and quantifying the cerebral vascular effects of acupuncture and acupuncture-like stimulation on microcirculation [16].

The primary application of NIRS to the human body uses the fact that the transmission and absorption of NIR light in human body tissues contains information about hemoglobin concentration changes. NIRS can be used to quantify blood flow, blood volume, oxygen consumption, reoxygenation rates and muscle recovery time [17]. In comparison with laser Doppler flowmetry (LDF), NIRS can typically penetrate much deeper into a sample. NIRS can penetrate the tissue in a depth of 2 - 4 cm, whereas LDF can only penetrate the tissue in a depth of about 1 - 3 mm. NIRS is more sensitive than LDF with regard to detecting changes in tissue inflow [18]. Besides, NIRS systems are usually portable, even wireless instrumentation is available, which enables investigations in freely moving subjects [19]. It has also been suggested as a method for arthroscopic evaluation of low grade degenerated cartilage lesions [20].

To the best of our knowledge, this is the first study which evaluates the effects of acupressure on the regional blood oxygenation of the knee tissues using NIRS.

Studies have investigated the mechanism of acupuncture or acupressure with respect to peripheral microcirculation. The blood flow velocity was found to be increased after continuous digital acupressure. It has also been suggested that cyclic Guanosine Monophosphate (cGMP) mediates the signaling functions of nitric oxide (NO) to improve local microcirculation [21]. A neurovascular transmission model for the acupuncture-induced NO effect has been proposed by Hsiao et al. [22]. In this model, the acupuncture stimulus is able to influence connective tissue via mechanical force transfer to the extracellular matrix (ECM). Through the ECM, the mechanotransduction stimulus can be translated or travel from the acupuncture points including local tissue and cells. Cells in the local tissue that have received mechanotransduction induce different types of NO production to induce changes in blood flow and local circulation [22]. By assessing the responses of arteriolar blood flow to acupuncture stimulation in rabbits, it was found that the arteriolar diameter significantly increased to 131 % ± 14 % in the acupuncture group when compared with the pretreatment value. Blood flow

velocity and blood flow rate showed similar trends. The treatment effect remained manifest for 40 - 50 min after the end of stimulation and irradiation [23].

Our preliminary study has some limitations: We did not measure environmental temperature which could possibly also affect the results, but this is not very probable. It is also possible that the articular cavity can influence the measurement results, and this could also be a reason for the variation among the subjects before the procedure. Moreover, the informative value of our results may be compromised by the fact that already baseline values differ strongly between the acupressure side and the opposite (control) side, being much higher on the opposite side.

Acupressure is a non-invasive therapy, which is readily accepted by people with needle phobia. It can be used similar to acupuncture, for example in the treatment of knee osteoarthritis or other diseases related to the knee [24].

CONCLUSION

The following conclusion can be drawn from the present pilot study:
The values of regional oxygen saturation (rSO_2) on the stimulated side of the knee were significantly increased immediately after acupressure stimulation, whereas the opposite (control) side on the same knee showed insignificant changes. Further investigations with a four-channel NIRS system for measurements on both knees are in progress.

Acknowledgements

The present study is a pilot study for the project “Interdisciplinary evaluation of acute effects of the Khalifa therapy in patients with ruptured anterior cruciate ligament in the knee” (project part: Biomedical engineering and analyses focused on NIRS – thermography and Doppler flowmetry). The pilot study was also supported by the Stronach Medical Group, Eurasia-Pacific Uninet, the Department of Science of the City of Graz, and Sino-Austrian research projects. It is part of the research area *Sustainable Health Research* at the Medical University of Graz.

No conflict of interest declared.

REFERENCES

1. Litscher G. Bioengineering assessment of acupuncture, part 2: monitoring of microcirculation. *Crit Rev Biomed Eng* 2006;34(4):273-94.
2. Hsiu H, Hsu WC, Chen BH, Hsu CL. Differences in the microcirculatory effects of local skin surface contact pressure stimulation between acupoints and nonacupoints: possible relevance to acupressure. *Physiol Meas* 2010;31(6):829-41.
3. Hsiu H, Hsu WC, Chang SL, Hsu CL, Huang SM, Lin YY. Microcirculatory effect of different skin contacting pressures around the blood pressure. *Physiol Meas* 2008;29(12):1421-34. Epub 2008 Oct 30.
4. Borrat Frigola X, Mercadal Mercadal J, Zavala E. Near-infrared spectroscopy in the postanesthesia recovery care unit: noninvasive monitoring of peripheral perfusion. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2010;57(6):364-73.
5. Fallgatter AJ, Ehlis ACh, Wagener A, Michel T, Herrmann MJ. Near-infrared spectroscopy in psychiatry. *Nervenarzt* 2004;75(9):911-6.
6. Yan J. *Skills with illustrations of Chinese acupuncture and moxibustion*. Hunan Science & Technology Press; Changsha, 2006.
7. Litscher G. Effects of acupressure, manual acupuncture and laserneedle acupuncture on EEG bispectral index (BIS) and spectral edge frequency (SEF) in healthy volunteers. *Eur J Anaesthesiol* 2004;21:13-9.
8. Litscher G, Schwarz G, eds. *Transcranial cerebral oximetry*. Pabst Science Publishers; Lengerich, 1997.
9. Lee EJ, Frazier SK. The efficacy of acupressure for symptom management: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2011;42(4):589-603.
10. Cho SH, Hwang EW. Acupressure for primary dysmenorrhoea: a systematic review. *Complement Ther Med* 2010;18(1):49-56.
11. Abraham J. Acupressure and acupuncture in preventing and managing postoperative nausea and vomiting in adults. *J Perioper Pract* 2008;18(12):543-51.
12. Meng CR, Fan L, Fu WB, Li Y. Clinical research on abdominal acupuncture plus conventional acupuncture for knee osteoarthritis. *J Tradit Chin Med* 2009;29(4):249-52.

13. Litscher G. Integrative laser medicine and high-tech acupuncture at the Medical University of Graz, Austria, Europe. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* 2012;2012:103109.
14. Litscher G. Bioengineering assessment of acupuncture, part 5: cerebral near-infrared spectroscopy. *Crit Rev Biomed Eng* 2006;34(6):439-57.
15. Litscher G, Wang L, Huber E. Changes in cerebral near infrared spectroscopy parameters during manual acupuncture needle stimulation. *Biomed Tech (Berl)* 2002;47(4):76-9.
16. Litscher G, Wang L. Cerebral near infrared spectroscopy and acupuncture--results of a pilot study. *Biomed Tech (Berl)* 2000;45(7-8):215-8.
17. Boushel R, Piantadosi CA. Near-infrared spectroscopy for monitoring muscle oxygenation. *Acta Physiol Scand* 2000;168(4):615-22.
18. Kaneko J, Sugawara Y, Matsui Y, Sakata H, Kokudo N. Comparison of near-infrared spectroscopy and laser Doppler flowmetry for detecting decreased hepatic inflow in the porcine liver. *J Invest Surg* 2009;22(4):268-74.
19. Shadgan B, Reid W, Gharakhanlou R, Stothers L, Macnab A. Wireless near-infrared spectroscopy of skeletal muscle oxygenation and hemodynamics during exercise and ischemia. *Spectroscopy* 2009;23(5-6):233-41.
20. Spahn G, Plettenberg H, Kahl E, Klinger HM, Mückley T, Hofmann GO. Near-infrared (NIR) spectroscopy. A new method for arthroscopic evaluation of low grade degenerated cartilage lesions. Results of a pilot study. *BMC Musculoskelet Disord* 2007;8:47.
21. Jou NT, Ma SX. Responses of nitric oxide-cGMP release in acupuncture point to electroacupuncture in human skin in vivo using dermal microdialysis. *Microcirculation* 2009;16(5):434-43. Epub 2009 May 26.
22. Hsiao SH, Tsai LJ. A neurovascular transmission model for acupuncture-induced nitric oxide. *J Acupunct Meridian Stud* 2008;1(1):42-50. Epub 2009 Mar 24.
23. Komori M, Takada K, Tomizawa Y, Nishiyama K, Kondo I, Kawamata M, Ozaki M. Microcirculatory responses to acupuncture stimulation and phototherapy. Anesth Analg 2009;108(2):635-40.
24. Jamtvedt G, Dahm KT, Holm I, Flottorp S. Measuring physiotherapy performance in patients with osteoarthritis of the knee: a prospective study. *BMC Health Serv Res* 2008;8:145.

2.6 Scientific Paper 6

Status: Published

Litscher G, Ofner M, Litscher D. Manual khalifa therapy in patients with completely ruptured anterior cruciate ligament in the knee: first results from near-infrared spectroscopy. *N Am J Med Sci.* May 2013;5(5):320-324.

Title: Manual Khalifa Therapy in Patients with Completely Ruptured Anterior Cruciate Ligament in the Knee – First Results from Near-Infrared Spectroscopy

Authors: Gerhard Litscher, Michael Ofner[1], Daniela Litscher

Stronach Research Unit for Complementary and Integrative Laser Medicine, Research Unit of Biomedical Engineering in Anesthesia and Intensive Care Medicine and TCM Research Center Graz, Medical University of Graz, 8036 Graz, [1]Department of Sports Physiology, University of Vienna, 1150 Vienna, Austria

Address for correspondence: Prof. Gerhard Litscher, Stronach Research Unit for Complementary and Integrative Laser Medicine, Research Unit of Biomedical Engineering in Anesthesia and Intensive Care Medicine and TCM Research Center Graz, Medical University of Graz, Auenbruggerplatz 29 8036 Graz, Austria. E-mail: gerhard.litscher@medunigraz.at

Received: 05-04-2013

Revised: 12-04-2013

Accepted: 13-04-2013

ABSTRACT

Background: Manual Khalifa therapy has been practiced in Hallein, Austria, for more than 30 years; however, there are no scientific results available on the topic. **Aims:** The goal of the present study was to investigate possible acute effects of Khalifa therapy on regional oxygen saturation of knee tissues in patients with completely ruptured anterior cruciate ligament. **Materials and Methods:** We investigated 10 male patients (mean age ± standard deviation (SD) 35.9 ± 6.1 year) using a four-channel INVOS 5100C oximeter. The sensors were applied anterolaterally and anteromedially, beside the patella, on both the injured and the healthy (control) knee. **Results:** The results of the controlled study showed that values of oxygen saturation on the knee with the ruptured ligament were significantly increased ($P < 0.001$) immediately after Khalifa therapy, whereas the values on the control knee showed insignificant increases. Baselines values of the anterolateral side of the injured knee were significantly ($P < 0.001$) different from those of the anterolateral side of the control knee. The same effect was present on the anteromedial side; however, with a lower degree of significance ($P < 0.05$). **Conclusions:** Khalifa therapy was clinically successful in all 10 patients. Further, investigations and analyzes are necessary to explain the underlying mechanism.

Keywords: Anterior cruciate ligament, Khalifa therapy, Metabolism, Near-infrared spectroscopy, Regional oxygen saturation

INTRODUCTION

There are different measurement methods for the investigation of changes of tissue oxygenation. Near-infrared spectroscopy (NIRS) was described for the first time by Jöbsis in Science in 1977.[1] It is a non-invasive technology, and the portable multichannel monitoring equipment led to numerous clinical applications. Our research group was one of the first to perform a several basic and clinical studies on brain metabolism on this topic.[2,3]

Besides brain function monitoring, NIRS is also used in the clinical practice for investigations of the lower extremities; however, there are only few reliable basic and clinical data available.[4]

Manual therapy is an important medical method using different techniques. Mohamed Khalifa is a therapist from Hallein in Austria who has been practicing manual therapy in orthopedic indications for more than 30 years.[5,6] His treatment, the so called “Khalifa therapy,” which has been developed by himself, is mainly based on pressure and the application of certain rhythms, and with it he seems to be able to speed the self-healing processes of the human body. He has treated many top-athletes from all over the world; however, his method has never been investigated in detail within interdisciplinary scientific studies. This is now possible thanks to innovative techniques in medicine (e.g., different biomarkers), which have broadened the methodological spectrum; for example, the NIRS method can now-a-days be used easily by the bedside, which wasn’t the case in its 1st days.

The Khalifa technique is described in some books;[5,6] however, as already mentioned, there is no description in the scientific literature at the moment. The goal of the present study was to investigate for the first time possible acute effects of Khalifa’s therapy on the regional oxygen saturation of the knee tissues in patients with a completely ruptured anterior cruciate ligament (ACL).

MATERIALS and METHODS

Patients

A total of 10 male patients with a mean age ± (SD) of 35.9 ± 6.1 years (range: 19-45 years), a height of 177.6 ± 7.2 cm, and a weight of 77.0 ± 7.7 kg were investigated. Inclusion criteria were:

- Unilateral complete rupture of the ACL, verified by magnetic resonance imaging, no preceding surgical intervention
- Male
- Age: 18-49 years
- Normal body weight: Body mass index 18-26
- Regular exercise level
- Knee instability: Experienced at least one giving-way
- Dysfunction: Knee range-of-motion: Reduced or inhibited
- Able to a) walk 10 m without crutches, and b) stand on one leg.

Exclusion criteria

- Metabolic disorders like diabetes mellitus
- Autoimmune diseases.

Two of the patients had a rupture of the left ACL, the other 8 of the right ACL. Three had received the injury when playing soccer, six when skiing, and one when getting out of his car.

They were informed about the nature of the investigation as far as the study design allowed and were not paid for their participation. The study was approved by the Ethics Committee of the University of Salzburg, Austria (21-232 11-12 sbg), and registered at clinicaltrials.gov under the ID-no. NCT01762371. All participants provided written informed consent.

Manual therapy

Khalifa therapy is described as functional-pathological.[5] In this approach, function is the primary concern, not anatomy. The most important thing is not the ruptured

ligament itself, but its function/dysfunction. Khalifa therapy restores the function of the knee in a natural way. During the 60-90 min of his manual therapy, he applies pressure to the injured knee in order to activate the self-healing processes of the human body, using his hands as an instrument for both measurement and therapy. Over periods of varying length, he applies increasing pressure on a spot before moving on to the next spot. The frequency of pressure application depends on the patient's physiological reaction. The force of the pressure is not comparable to that normally used in acupressure in Traditional Chinese Medicine,[4] it is much higher and at the moment impossible to measure because also frequency plays a significant role. We are developing an instrument to measure the combination of these two parameters (intensity of force and frequency) continuously and simultaneously to obtain numerical data.

Mohamed Khalifa's method is based on manual pressure of varying frequency and does not damage the body, but supports it in its own natural healing activities. If one cuts through an elastic band and sews it together again, one cannot expect it to be as elastic at the stitching point as it was before. It is the same with human ligaments, and if the elasticity is disrupted anywhere in the human body, the whole system is affected.[5,6]

Evaluation parameters

The measurements of regional oxygen saturation (rSO_2) in Khalifa's institute were performed using a four-channel INVOS 5100C Oximeter [Somanetics, Troy, USA; Figure 2]. The principle of this system is based on NIRS technology, a non-invasive method for measuring regional oxygenation through the intact skin.[2] Near-infrared light (730 nm and 805 nm) is emitted through the skin, and after passing different kinds of tissue (muscle and bone), the returned light is detected at two distances from the light source (3 cm and 4 cm). Based upon this principle, the spectral absorption of blood in deeper structures (2-4 cm) can be determined and defined as rSO_2.[2,4] The different tissues of the human body have different absorption characteristics, and therefore it is not easy to define in which kind of tissue the rSO_2 value is measured.

Procedure

Approximately, 3 h before starting the measurement, both legs were shaved. The skin was then cleaned with the enclosed skin-prep pad and dried with a gauze pad. After removing the protective backing label from the adhesive side of the sensor, four sensors were applied below the right and left lateral side of the patella of both legs [Figure 3]. Calibration is performed automatically. To minimize an external light influence, the knees were covered with a surgical cloth during the recording procedure. The rSO_2 data were recorded before the start and after the end of the manual therapy (three readings each within approximately 2 min).

All patients were investigated in a supine position under the same conditions. The study was performed as a controlled study. The parameter rSO_2 was simultaneously measured at four sites: Laterally and medially at both knees the injured one and the healthy one (control; this knee did not receive any therapy or manual manipulation, only the measurement sensors were applied). To avoid a potential technical recording bias, the four channels of the equipment were used in a randomized order.

Statistical analysis

The rSO_2 values of both legs were tested with one-way repeated measures ANOVA (SigmaPlot 12.0, Systat Software Inc., Chicago, USA). The Holm-Sidak method was used for *post-hoc* analysis. The level of significance was defined as $P < 0.05$.

RESULTS

A total of 10 patients completed the study, and the measurements could be performed without any technical problems. Figure 4 shows the increase of the rSO_2 values after manual Khalifa therapy on the injured knee. Typical values after treatment are also shown exemplary in Figure 2 (rSO_2 = 95% anterolateral and anteromedial on the injured knee, and rSO_2 = 88% and 77%, respectively, anteromedial and anterolateral on the control knee).

This increase was highly significant ($P < 0.001$), on the anterolateral and the anteromedial side of the injured knee. In addition, it should be noted that the baseline values of the anterolateral [A in Figure 4] and the anteromedial [C in Figure 4] side of the injured knee presented a significant difference ($P < 0.01$). This is probably caused by the fact that on the anteromedial side of the knee the arteries are closer to the surface than on the anterolateral side. It was interesting that already the baseline values of the anterolateral side of the injured knee [A in Figure 4] and those of the anterolateral side of the healthy (control) knee [B in Figure 5] showed significant differences ($P < 0.001$). The same effect could be seen on the anteromedial side (C vs. D); however, with a lower significance ($P <0.05$).

The values of rSO_2 on the healthy knee are presented in Figure 5. No statistically significant differences were found on this side maybe because of the small number of patients.

The function of all 10 injured knees was restored after manual therapy, and the patients were able to walk, run, jump [Figure 6], and bend their knees immediately after the end of the treatment. None of this had been possible before without severe restrictions. The functional parameters will be described in studies by other research groups.

DISCUSSION

The application of complementary and alternative medicine as a means to accelerate the process of regeneration is still a controversially discussed approach. Although manual therapies like Khalifa therapy offer a natural and cost-effective intervention for rapid regeneration, they have been given a little attention in the scientific community.

In a previous study,[4] we have shown that acupressure at the Xiyangguan acupoint (GB33) affects regional oxygen saturation of the deeper knee tissues measured by NIRS. In 12 healthy volunteers, acupressure stimulation was performed for only 5 min. The results of this controlled study showed a significant increase of rSO_2 on the stimulated side of the knee, whereas the opposite side on the same knee showed insignificant changes. These results also serve as first basis for the present study, although they are not directly comparable. The results of the present study reach a different dimension that is the increases were significantly higher.

The transmission and absorption of near-infrared light in the human body tissues contains information about hemoglobin concentration changes. Using NIRS, it is possible to quantify blood flow, blood volume, oxygen consumption, reoxygenation rates, and muscle recovery time.[7] NIRS can penetrate the tissue in a depth of 2-4 cm, whereas for example laser Doppler flowmetry (LDF) can only penetrate the tissue in a depth of about 1-3 mm. Moreover, NIRS is more sensitive than LDF with regard to detecting changes in tissue inflow,[4,8] and it has also been suggested as a method for arthroscopic evaluation of low grade degenerated cartilage lesions.[9]

This is the first study, which evaluates the acute effects of manual therapy on the regional blood oxygenation of the knee tissues using the NIRS. As already mentioned before, the blood flow velocity was found to be increased after continuous digital acupressure.

There are also some aspects, which have to be mentioned as possible limitations of study: For example, environmental temperature could possibly influence the results, but this is not very probable because the measurements in all 10 patients

were performed under similar conditions. Moreover, the manufacturer of the measurement system states in the manual that “temperature has no influence” on the measurement procedure. We will discuss this topic in another publication, which will deal with thermal imaging. The articular cavity can also influence the results, and similar to the aforementioned paper,[4] this could also be a reason for the variation of absolute values among the patients before the procedure.

Each movement of the human body causes tensions in different kinds of tissue (joints, muscles, nerves, and cells). These tensions are also responsible for the adaptation of the body, and they have been used to accelerate the regeneration mechanisms by some therapeutic methods (e.g. acupressure) for hundreds of years, which is supported by current research.[4,10-12] The exact mechanism of this mechanotransduction cannot yet be explained in detail at the moment.[13-15] It is also unclear whether and to which extent a dynamic application of pressure (certain amplitude and/or frequency) influences these regeneration processes,[16-18] and thus further investigations and analyses are necessary to explain the underlying mechanism. This is also considered necessary because at the moment Khalifa has no students to whom he teaches his method, which is not easy to learn. The method should be scientifically investigated before being taught to others.

CONCLUSIONS

Manual Khalifa therapy was clinically successful in all 10 patients with completely ruptured ACL in the knee. The values of regional oxygen saturation (rSO_2) on the knee with the ruptured ACL were significantly increased immediately after Khalifa therapy, whereas the values on the other knee (control side) showed insignificant increases. Baselines values of the anterolateral side of the injured knee were significantly different from those of the anterolateral side of the control knee. The same effect was present on the anteromedial side; however, with a lower degree of significance.

Acknowledgments

This study is a part of the project “interdisciplinary evaluation of acute effects of the Khalifa therapy in patients with ruptured anterior cruciate ligament in the knee”

(project part: Biomedical engineering and analyzes focused on NIRS – thermography and Doppler flowmetry). The study was supported by the Forschungsförderungsverein der Erkenntnisse von Mohamed Khalifa and the Stronach Medical Group. It is part of the research area Sustainable Health Research at the Medical University of Graz. The authors are especially grateful to Mohamed Khalifa for the perfect cooperation and for treating the ten patients. Especially, we would like to thank Ms. Ingrid Gaischek, MSc (Medical University of Graz), for manuscript preparation and statistical analysis.

REFERENCES

1. Jöbsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. Science 1977;198:1264-7.
2. Litscher G, Schwarz G. In: Litscher G, Schwarz G. editors. Transcranial Cerebral Oximetry. Lengerich: Pabst Science Publishers; 1997.
3. Litscher G. Bioengineering assessment of acupuncture, part 5: Cerebral near-infrared spectroscopy. Crit Rev Biomed Eng 2006;34:439-57.
4. Litscher G, Ofner M, He W, Wang L, Gaischek I. Acupressure at the Meridian Acupoint Xiyangguan (GB33) Influences Near-Infrared Spectroscopic Parameters (Regional Oxygen Saturation) in Deeper Tissue of the Knee in Healthy Volunteers. Evid Based Complement Alternat Med 2013;2013:370341.
5. Niederführ G. Torn Ligaments? A Slipped Disc? Operations no longer necessary!. Norderstedt: Books on Demand; 2001.
6. Niederführ G. Healing instead of repairing. German, Bad Honnef: K.H. Bock; 2010.
7. Boushel R, Piantadosi CA. Near-infrared spectroscopy for monitoring muscle oxygenation. Acta Physiol Scand 2000;168:615-22.
8. Kaneko J, Sugawara Y, Matsui Y, Sakata H, Kokudo N. Comparison of near-infrared spectroscopy and laser Doppler flowmetry for detecting decreased hepatic inflow in the porcine liver. J Invest Surg 2009;22:268-74.
9. Spahn G, Plettenberg H, Kahl E, Klinger HM, Mückley T, Hofmann GO. Near-infrared (NIR) spectroscopy. A new method for arthroscopic

evaluation of low grade degenerated cartilage lesions. Results of a pilot study. BMC Musculoskelet Disord 2007;8:47.

10. Moukoko D, Pourquier D, Pithioux M, Chabrand P. Influence of cyclic bending loading on *in vivo* skeletal tissue regeneration from periosteal origin. Orthop Traumatol Surg Res 2010;96:833-9.
11. AufderHeide AC, Athanasiou KA. Mechanical stimulation toward tissue engineering of the knee meniscus. Ann Biomed Eng 2004;32:1161-74.
12. Wong VW, Longaker MT, Gurtner GC. Soft tissue mechanotransduction in wound healing and fibrosis. Semin Cell Dev Biol 2012;23:981-6.
13. Pienta KJ, Coffey DS. Cellular harmonic information transfer through a tissue tensegrity-matrix system. Med Hypotheses 1991;34:88-95.
14. Noguera R, Nieto OA, Tadeo I, Fariñas F, Alvaro T. Extracellular matrix, biotensegrity and tumor microenvironment. An update and overview. Histol Histopathol 2012;27:693-705.
15. Kelly DJ, Prendergast PJ. Mechano-regulation of stem cell differentiation and tissue regeneration in osteochondral defects. J Biomech 2005;38:1413-22.
16. González-Torres LA, Gómez-Benito MJ, Doblaré M, García-Aznar JM. Influence of the frequency of the external mechanical stimulus on bone healing: A computational study. Med Eng Phys 2010;32:363-71.
17. Knobloch TJ, Madhavan S, Nam J, Agarwal S Jr, Agarwal S. Regulation of chondrocytic gene expression by biomechanical signals. Crit Rev Eukaryot Gene Expr 2008;18:139-50.
18. Wagner DR, Lindsey DP, Li KW, Tummala P, Chandran SE, Smith RL, *et al*. Hydrostatic pressure enhances chondrogenic differentiation of human bone marrow stromal cells in osteochondrogenic medium. Ann Biomed Eng 2008;36:813-20.

Figures

Figure 1: Manual Khalifa therapy. Mohamed Khalifa practicing his manual therapy in Hallein, Austria with permission of M. Khalifa, Jan 8th, 2013

Figure 2: Near-infrared spectroscopy monitor. Equipment for measuring regional oxygen saturation used in this study

Figure 3: Measurement sites. Measurement sites with applied sensors before/after manual Khalifa therapy with permission of the depicted person (co-author of this study)

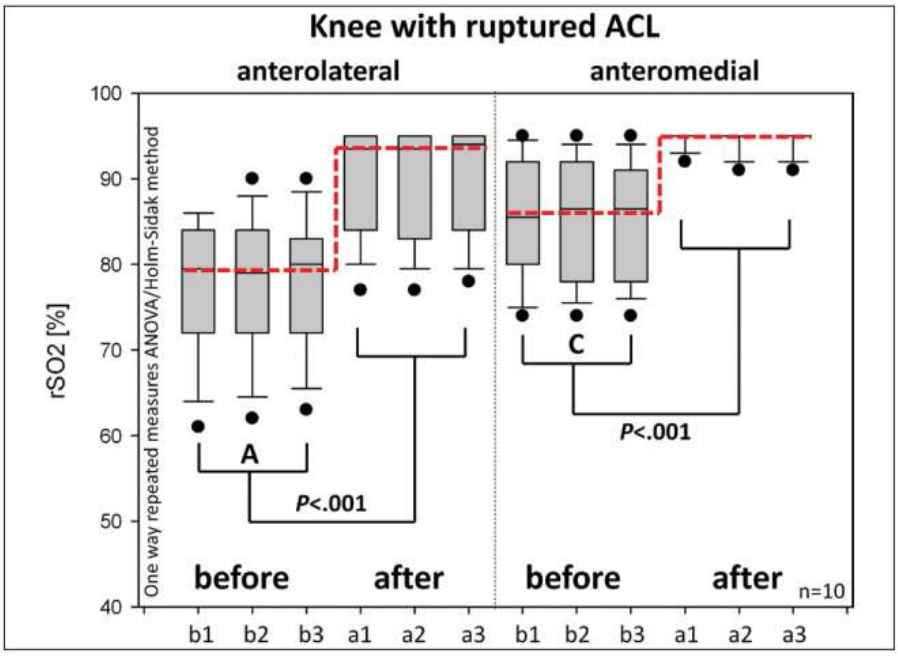


Figure 4: Changes in regional oxygen saturation on the injured knee. Box plot (ends of boxes: 25th and 75th percentile; line at the median; error bars: 10th and 90th percentile) presentation of rSO_2 values before and after manual therapy. b1, b2, b3: Readings before manual therapy; a1, a2, a3: Readings after manual therapy

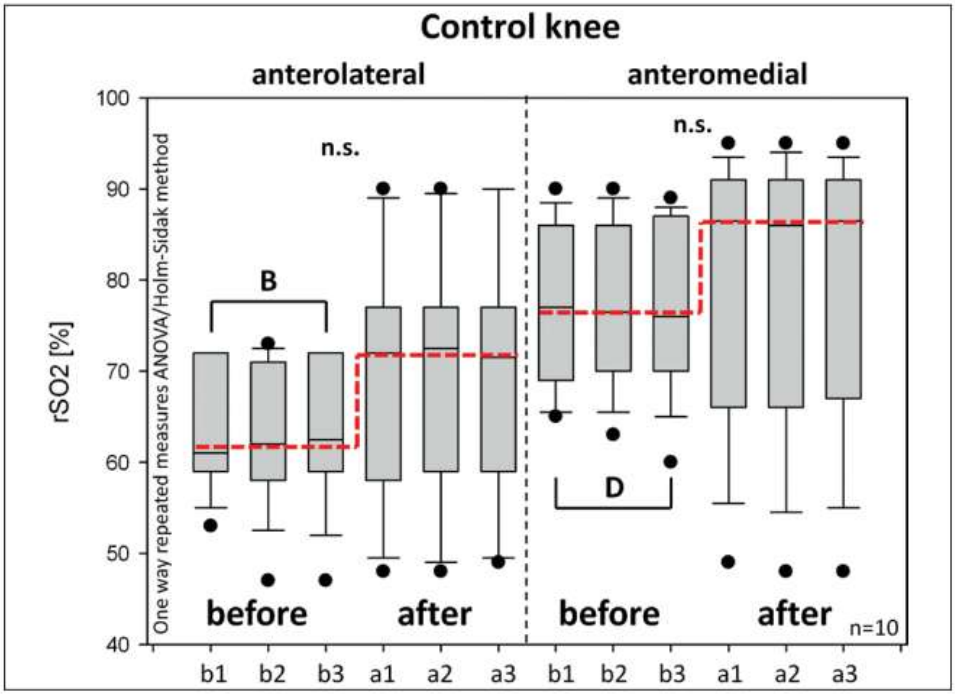


Figure 5: Changes in regional oxygen saturation on the healthy control knee. Box plot presentation of changes of rSO_2 values in 10 patients before and after manual therapy on the control knee. For further explanations, Figure 4

Figure 6: Demonstration of restored knee function. Immediately after manual Khalifa therapy, the patient was able to jump and bend the injured knee completely, which had been impossible before treatment. With permission of the patient

2.7 Scientific Paper 7

Status: **Published**

Litscher G, Ofner M, Litscher D. Manual Khalifa Therapy in Patients with Completely Ruptured Anterior Cruciate Ligament in the Knee: First Preliminary Results from Thermal Imaging. *N Am J Med Sci. Aug* 2013;5(8):473-479.

Title: Manual Khalifa therapy in patients with completely ruptured anterior cruciate ligament in the knee: First preliminary results from thermal imaging

Authors: Gerhard Litscher, Michael Ofner[1], Daniela Litscher
Stronach Research, Unit for Complementary and Integrative Laser Medicine, Research Unit of Biomedical Engineering in Anesthesia and Intensive Care Medicine and TCM Research Center Graz, Medical University of Graz, Graz, Austria [1]Department of Sports Physiology, University of Vienna, Vienna, Austria

Corresponding Author: Gerhard Litscher, Stronach Research Unit for Complementary and Integrative Laser Medicine, Research Unit of Biomedical Engineering in Anesthesia and Intensive Care Medicine and TCM Research Center Graz, Medical University of Graz, Auenbruggerplatz 29
8036 Graz, Austria.
gerhard.litscher@medunigraz.at

Submission: 07-05-2013
Accepted: 27-06-2013

ABSTRACT

Background: This preliminary publication describes acute temperature effects after manual Khalifa therapy. **Aims**: The goal of this study was to describe temperature distribution and the effects on surface temperature of the knees and feet in patients with completely ruptured anterior cruciate ligament before and immediately after the manual therapy. **Materials and Methods**: Ten male patients were investigated with thermal imaging. An infrared camera operating at a wavelength range of 7.5–13 µm was used. Temperature was analyzed at three locations on both knees and in addition on both feet. **Results**: The study revealed that baseline temperature of the injured knee differed from that of the untreated control knee. After the therapy on the injured knee, the surface temperature was significantly increased on both knees (injured and control). There were no significant changes in the temperature of the feet. **Conclusions**: Further studies using continuous thermal image recording may help to explain the details concerning the temperature distribution.

Key words: Anterior cruciate ligament, Khalifa therapy, knee, temperature, thermal imaging

INTRODUCTION

Thermic and infrared radiation (IR) is not detectable by the human eye. The energy lies within the region of the electro-magnetic spectrum, which is perceived as being warm. Infrared cameras produce pictures of invisible infrared or heat radiation, thus enabling exact temperature measurements. IR is emitted by all objects at temperatures above absolute zero, and the amount of radiation increases with temperature. Thermography, which is also used in complementary and alternative medicine,[1,2] is accomplished with an IR camera calibrated to display temperature values across an object like the human body. Therefore, thermography allows noncontact measurements of the human body.

As mentioned in a previous publication,[3] manual therapy and acupressure are important medical methods. A special kind of manual therapy is performed by Mohamed Khalifa in Hallein in Austria for more than 30 years.[4,5] His treatment is mainly based on pressure and the application of certain rhythms, and with it he seems to be able to accelerate the self-healing processes of the human body.[4,5] The first scientific publication on this topic has been published recently in the *North American Journal of Medical Sciences*.[5]

The goal of the present study was to investigate possible acute effects of Khalifa's therapy on thermal imaging of surface temperature of the knees and feet in patients with a completely ruptured anterior cruciate ligament (ACL).

MATERIALS and METHODS

Patients

The patients were informed about the nature of the investigation. The study was approved by the ethics committee of the University of Salzburg, Austria (21-232 11-12 sbg), and registered at clinicaltrials.gov under the ID-no. NCT01762371. All participants provided written informed consent. Ten male patients with a mean age ± SD of 35.9 ± 6.1 years (range: 19–45 years), a height of 177.6 ± 7.2 cm, and a weight of 77.0 ± 7.7 kg were investigated.

Inclusion criteria comprised a unilateral complete rupture of the ACL, verified by magnetic resonance imaging, not preceded by surgical intervention. Patients had to be male, aged between 18 and 49 years, with normal body weight (body mass

index [BMI] 18–26). Their exercise level before the accident had to be regular. After the rupture, they had to have experienced at least one giving-way (knee instability), and the knee range-of-motion had to be reduced or inhibited (dysfunction); still, they had to be able to walk 10 m without crutches and stand on one leg. Patients were excluded from the study if they suffered from metabolic disorders like diabetes mellitus or autoimmune diseases.

Two of the patients had a rupture of the left ACL and the remaining eight had a rupture of the right ACL. Three had received the injury when playing soccer, six when skiing, and one when getting out of his car.

Manual therapy

Khalifa therapy [Figure 1a] restores the function of the knee in a natural way. It is described as functional-pathological.[4] In this approach, function is the primary concern, not anatomy. The most important thing is not the ruptured ligament itself, but its function/dysfunction. Khalifa stimulates the self-healing processes in the human body by applying pressure to the skin in different amplitudes that are transformed to frequencies through piezoelectric mechanisms of cell membranes.[6-8] Further details are described in recent publications.[4,5]

Evaluation parameters

The temperature measurements in Khalifa's institute were performed using a Flir i7 (Flir Systems, Wilsonville, USA; Figure 1b and c) infrared camera, which operates at a wavelength range from 7.5 to 13 μm. The focal distance of the IR lens is f=6.8 mm. The temperature measurement range lies between -20°C and +250°C. Its accuracy lies at ± 2% of the reading. Sensitivity is <0.1°C at 30°C, and the infrared resolution is 140×140 pixel. The system is ready for use in 15–20 seconds.

[Figure 1a-c]

Procedure

Approximately 3 hours before starting the measurement, both legs were shaved. Thermal imaging was performed immediately before and immediately after manual therapy. Pictures were taken of the injured knee, the control knee (which did not receive any intervention), and of both legs together.

Pictures were analyzed using the software provided with the camera. The temperature was evaluated at three different spots: Anterolateral, frontal, and anteromedial [Figure 2a and b]. The measurement spot for assessing the temperature changes on the foot was located at the great toe (left and right, respectively; [Figure 2c]).

All patients were investigated in a supine position under the same conditions. The study was performed as a controlled study. We used the healthy knee for comparison, because it was not possible to investigate a control group (it would not be ethically correct to give the injured patients any treatment at all just for comparison; in contrast, a comparison with a group receiving surgery does not make sense, because it is an invasive procedure and not manual therapy). All temperature measurements were performed at both the knees and feet, the injured/treated one and the healthy/untreated one (control). To avoid potential technical recording artifacts, two thermal images were taken of each position. In addition, a “normal” photo was taken, and environmental temperature was also recorded before and after the treatment.

Statistical analysis

The temperature values of both legs were tested with paired *t*-test (SigmaPlot 12.0, Systat Software Inc., Chicago, USA). The level of significance was defined as $P<0.05$.

RESULTS

All the 10 patients completed the study, and the measurements could be performed without any technical problems.

Figure 3 shows a typical example of a 27-year-old patient before and after manual Khalifa therapy [Figure 3].

In Figure 4, thermal images of the feet of five different patients are shown. It is interesting that in the majority of the patients the temperature of the foot on the injured side was lower than on the healthy side [Figure 4].

Figure 5a shows the increase of the surface temperature values after manual Khalifa therapy on the injured knee in all the 10 patients. Significant changes were found on the anterolateral ($P=0.037$), frontal ($P=0.001$), and anteromedial

(*P*=0.014) region of interest. No significant changes caused by the treatment were found on the feet.

In addition, it should be noted that there were also significant differences in the baseline values of the anterolateral and frontal (*P*=0.042), and the frontal and anteromedial side (*P*=0.033) of the injured knee. It was interesting that already the baseline values of the anterolateral side of the injured knee and those of the anterolateral side of the healthy (control) knee showed significant differences ($P \leq 0.001$). The same effect could also be seen on the anteromedial side, however, with a lower significance (*P*=0.017). After treatment, there was still a significant difference on the anterolateral side (*P*=0.022), but not on the anteromedial side.

The temperature changes on the healthy knee are presented in Figure 5b. Again, the different regions of interest in the area of the knee showed significant increases, whereas insignificant changes, even a slight decrease of the median, could be seen on the feet [Figure 5a and b].

In addition to the human body temperature, we also measured environmental temperature before and after treatment. There was a significant (*P*=0.014) increase in room temperature (from 24.7 ± 0.8°C to 25.2 ± 0.9°C).

The function of all the 10 injured knees was restored after 60–90 minutes of manual therapy, and the patients were able to walk, run, jump [Figure 6], and bend their knees immediately after the end of the treatment. The functional parameters will be described in studies by other research groups [Figure 6].

DISCUSSION

The first scientific article concerning the acute effects of manual Khalifa therapy was published recently in the *North American Journal of Medical Sciences*[5] by our research group and describes first results from near-infrared spectroscopic measurements. The present article describes first results from thermal imaging.

It is well known in scientific literature that manual therapy induces changes on the human body surface, which can be measured by thermography.[9-19] Holey *et al*. reported, recently, that skin temperature showed significant increases immediately after connective tissue massage.[9] It is interesting that manual treatment can also induce significant temperature elevations in nonmassaged areas. Sefton *et al*.[10] in 2010 suggested dynamic infrared thermography as a useful tool to measure

changes in peripheral blood flow noninvasively and even without contact in manual therapy research. The results of that study are in accordance with the results of the present study. After Khalifa therapy, we also found significant increases in temperature at the nontreated knee [Figure 5b]. This is not unusual and could be easily explained as physiological and pathophysiological changes of skin temperature also reflecting the function of the autonomic nervous system.[11] However, the changes of skin temperature after manual therapy are not uniform; this is also valid for acupuncture,[12] as shown by our research group. For example, Yeh *et al.*[13] reported a marked pain relief along with a reduction of skin temperature (about 1°C) of the affected shoulder in two patients after collateral traditional Chinese meridian acupressure therapy. In contrast to these investigations, the 10 patients, in this study, showed significant increases in temperature in the region of interest, both on the treated and also on the nontreated knee. However, it should be mentioned that the quality and quantity of the applied stimuli cannot be compared. Mohamed Khalifa uses only his hands to treat the patients. In literature, one can also find investigations concerning effects of manually assisted mechanical force on cutaneous temperature.[14] Again, using infrared cameras, differences in cutaneous temperature were found between the ipsi- and contralateral side after manually assisted mechanical force producing a chiropractic adjustment in the lumbar spine.[14] In all the studies, the primary reason for temperature changes is not described in detail; most probably it is an increase in microcirculation in deeper structures,[3] but a simple stimulus response or friction should also be taken into account. It should also be mentioned that few studies discussed the influence of environmental temperature. In this study, the room temperature was higher at the end of the treatment, probably because of the great physical effort of the therapist. However, we do not think that our measurement data were influenced by this, because the different regions of interest showed different responses; in one case, the median value even decreased [compare Figure 5b, feet].

A study was designed at the Air Force General Hospital in Beijing to analyze and explore the diagnostic significance of infrared thermography in patients with lumbar intervertebral disc protrusion.[15] Forty-five patients received conservative treatment (manual manipulation), and 65 were in the control group. Statistical analysis showed that the temperature difference between two sides was

significantly higher in the patient group than in the control group. The analysis also showed that the temperature difference at the posterior femur area in the patients' group was significantly correlated to the severity of clinical signs caused by nerve root irritation.[15] In this study, we could not correlate the severity of the injury with the temperature differences because we had a very homogenous patient collective. It was, however, interesting to note that the patient with the highest degree of injury (complete rupture of the ACL and both collateral ligaments) also showed the highest temperature differences (on the knees and the feet).

In 1985 and 1989, researchers from Russia employed quantitative infrared thermography after manual therapy[16] and in the evaluation of the effectiveness of treating patients with cervical osteochondrosis by manual therapy.[17] In 1994, Walko and Janouschek used thermographic analysis in clinical osteopathic research.[18] Today, infrared thermography is increasingly applicable in sport and sport rehabilitation[19] It is a method that can be easily applied, and is fast and efficient in detecting different kinds of injuries[19] Therefore one can expect its increased use in the future.

CONCLUSION

The following conclusion can be drawn from this study:

After successful manual Khalifa therapy, the surface temperature values were significantly increased on both the knees (injured and control), with significances being higher on the knee with the ruptured ACL.

Baselines values of the anterolateral and anteromedial side of the injured knee were significantly different from those of the control knee. After treatment, there was still a significant difference on the anterolateral side.

There were no significant changes in temperature of the feet after treatment; however, it was interesting that the temperature of the feet before treatment was always lower on the injured side as compared with the control (healthy) side. The temperature in the region of the knee, in contrast, was always higher on the injured side.

REFERENCES

1. Litscher G. Bioengineering assessment of acupuncture, part 1: Thermography. Crit Rev Biomed Eng 2006;34:1-22.
2. Litscher G. Infrared thermography fails to visualize stimulation-induced meridian-like structures. Biomed Eng Online 2005;4:38.
3. Litscher G, Ofner M, He W, Wang L, Gaischek I. Acupressure at the Meridian Acupoint Xiyangguan (GB33) Influences Near-Infrared Spectroscopic Parameters (Regional Oxygen Saturation) in Deeper Tissue of the Knee in Healthy Volunteers. Evid Based Complement Alternat Med 2013;2013:370341.
4. Niederführ G. Torn Ligaments? A Slipped Disc? Operations no longer necessary! Norderstedt: Books on Demand; 2001.
5. Litscher G, Ofner M, Litscher D. Manual Khalifa therapy in patients with completely ruptured anterior cruciate ligament in the knee: First results from near-infrared spectroscopy. N Am J Med Sci 2013;5:320-4.
6. Vos WK, Bergveld P, Marani E. Low frequency changes in skin surface potentials by skin compression: Experimental results and theories. Arch Physiol Biochem 2003;111:369-76.
7. Zhang P, Su M, Liu Y, Hsu A, Yokota H. Knee loading dynamically alters intramedullary pressure in mouse femora. Bone 2007;40:538-43.
8. Bichler E. Mechanomyograms recorded during evoked contractions of single motor units in the rat medial gastrocnemius muscle. Eur J Appl Physiol 2000;83:310-9.
9. Holey LA, Dixon J, Selfe J. An exploratory thermographic investigation of the effects of connective tissue massage on autonomic function. J Manipulative Physiol Ther 2011;34:457-62.
10. Sefton JM, Yarar C, Berry JW, Pascoe DD. Therapeutic massage of the neck and shoulders produces changes in peripheral blood flow when assessed with dynamic infrared thermography. J Altern Complement Med 2010;16:723-32.
11. Jeong I, Jun S, Park S, Jung S, Shin T, Yoon H. A research for evaluation on stress change via thermotherapy and massage. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2008;2008:4820-3.
12. Litscher G, Wang L. Thermographic visualization of changes in peripheral perfusion during acupuncture. Biomed Tech (Berl) 1999;44:129-34.

13. Yeh CC, Ko SC, Huh BK, Kuo CP, Wu CT, Cherng CH *et al*. Shoulder tip pain after laparoscopic surgery analgesia by collateral meridian acupressure (shiatsu) therapy: A report of 2 cases. J Manipulative Physiol Ther 2008;31:484-8.
14. Roy RA, Boucher JP, Comtois AS. Effects of a manually assisted mechanical force on cutaneous temperature. J Manipulative Physiol Ther 2008;31:230-6.
15. Feng T, Zhao P, Liang G. Diagnostic significance of topical image of infrared thermograph on the patient with lumbar intervertebral disc herniation-a comparative study on 45 patients and 65 normal control. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi 1998;18:527-30.
16. Diurianova I. Quantitative thermography after manual therapy. Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult 1985;1:35-7.
17. Sidorenko LV, Koval' DE. IR thermography in the evaluation of the effectiveness of treating patients with cervical osteochondrosis by manual therapy. Ortop Travmatol Protez 1989:28-31.
18. Walko EJ, Janouschek C. Effects of osteopathic manipulative treatment in patients with cervicothoracic pain: Pilot study using thermography. J Am Osteopath Assoc 1994;94:135-41.
19. Badza V, Jovancević V, Fratrić F, Roglić G, Sudarov N. Possibilities of thermovision application in sport and sport rehabilitation. Vojnosanit Pregl 2012;69:904-7.

Figure legends

Figure 1: A new manual therapy, investigated with infrared thermography.
(a) Manual therapy in Hallein, Austria by Mohamed Khalifa. Data acquisition (thermal imaging; (b) and documentation (c) of surface body temperature in Khalifa's institute. With permission of the depicted persons (two of the authors of the present study).

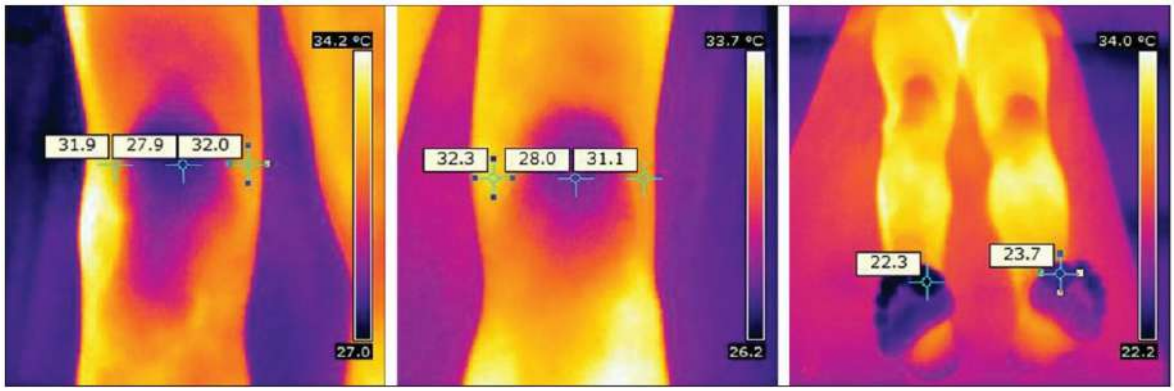


Figure 2: Thermal imaging.
Regions of interest before manual Khalifa therapy. The different temperature measurement spots (altogether 8) are indicated.

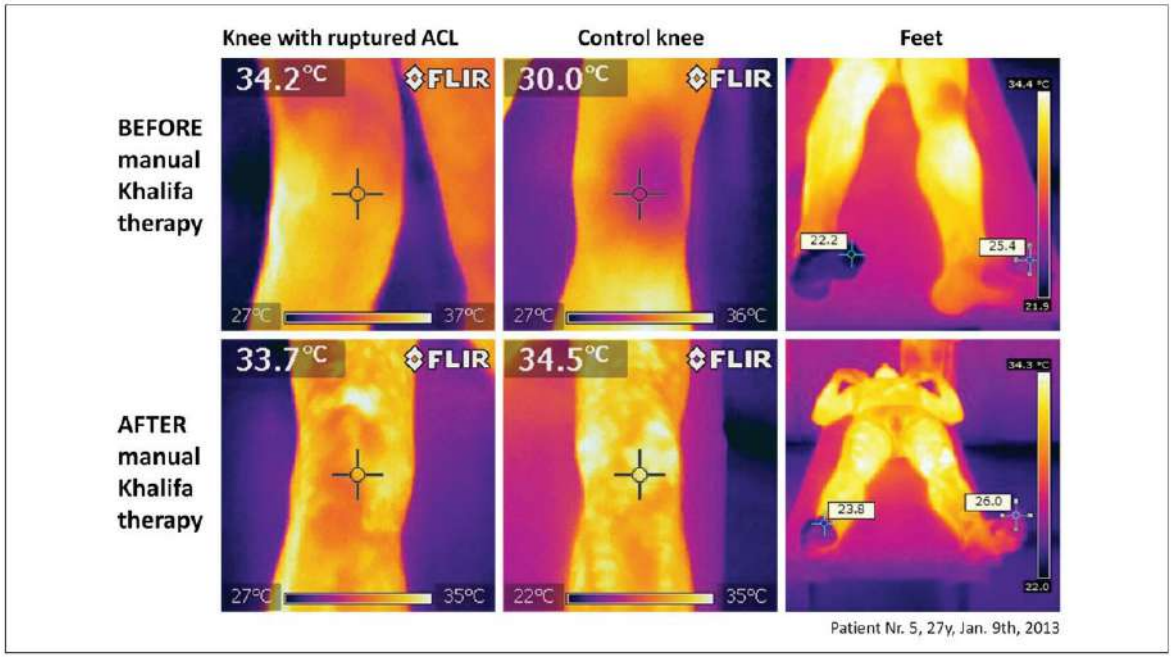


Figure 3: Thermal images.

Note the higher temperature at the injured knee compared with the control knee before treatment, whereas the temperature of the foot on the injured leg is initially lower than of that on the healthy leg (compare color of the toes).

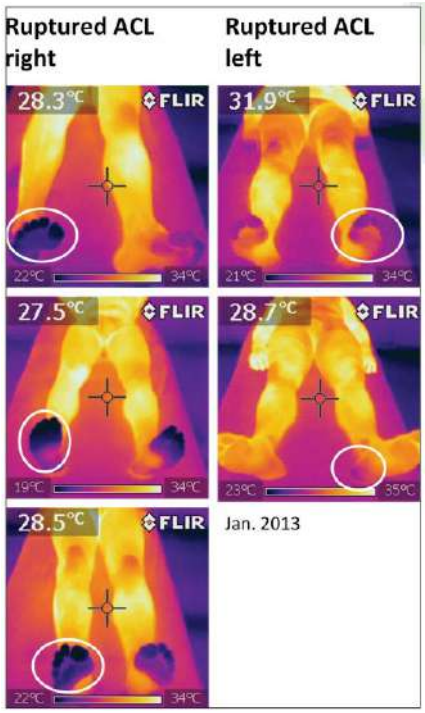


Figure 4: Thermograms.

The data of five patients, indicating the lower temperature of the foot on the injured side. In contrast, the temperature was higher at the injured knee than on the healthy knee [compare also Figure 3, Figure 5A and B].

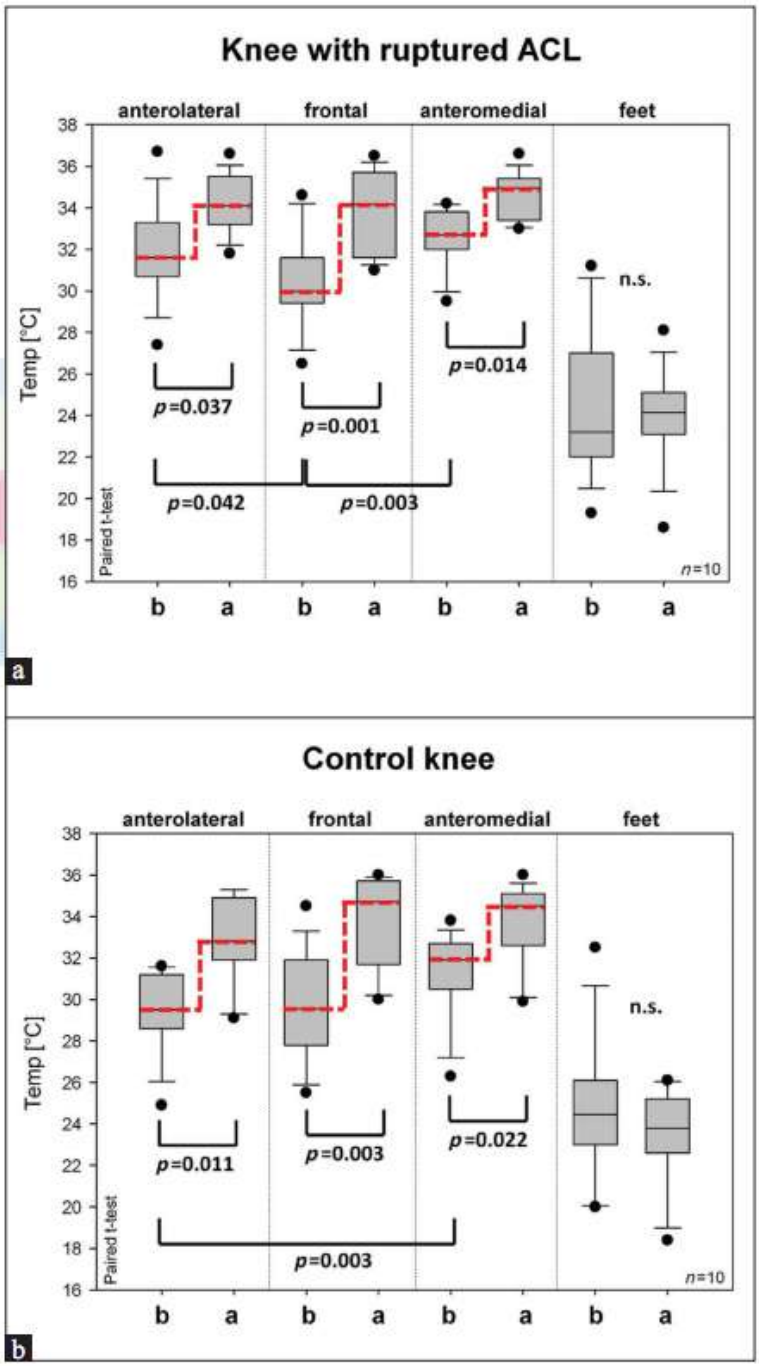


Figure 5: Changes of body surface temperature in 10 patients before and after manual therapy.

Thermal data of injured (A) and control (B) knee. Ends of the boxes: 25th and 75th percentiles with a line at the median, error bars: 10th and 90th percentiles. b … before manual therapy; a … after manual therapy.

Figure 6: Demonstration of the restoration of knee function.
Knee function of a patient with a completely ruptured right ACL was completely restored immediately after manual Khalifa therapy.

Source of support:
This study is a part of the project “Interdisciplinary evaluation of acute effects of the Khalifa therapy in patients with ruptured anterior cruciate ligament in the knee” (project part: Biomedical engineering and analyses focused on NIRS – thermography and Doppler flowmetry). The study was supported by the Forschungsförderungsverein der Erkenntnisse von Mohamed Khalifa and Stronach Medical Group. It is part of the research area *Sustainable Health Research* at the Medical University of Graz. The authors are especially grateful to Mohamed Khalifa for the perfect cooperation and for treating the ten patients.
Especially we would like to thank Ms. Ingrid Gaischek, MSc (Medical University of Graz), for manuscript preparation and statistical analysis.
The authors would like to thank the following persons who participated in data acquisition in Hallein/Austria (in alphabetic order): Ismene Fertschai, PhD (scientist, Institute for Pathophysiology and Immunology, Medical University of Graz), Larissa Halb, MD (anesthesiologist, University Clinic of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Medical University of Graz), Andreas Kastner, MD (surgeon, General Hospital Linz), Eva Khalifa (organization management, Institute for Manual Medicine, Hallein), Bernhard Puswald, MSc (scientist, Institute of Health Technology and Prevention Research, Human Research), Frank Schreier, MSc (General Manager, Schreier Business Consulting), Hermann Schwameder, MD (Head of the Department of Sport Science and Kinesiology, University of Salzburg), Gerda Strutzenberger, PhD (Senior Scientist, Department of Sport Science and Kinesiology, University of Salzburg).

2.8 Scientific Paper 8

Status: **Published** (poster abstract)

Acute effects of Khalifa's therapy on ruptured anterior cruciate ligament evaluated with Quantitative Sensory Testing (QST). L. Halb, M. Ofner, I.S. Szilagyi, A. Sandner-Kiesling. Proceedings of the 8th Congress of EFIC, 2013, Oct. 9-12, Florence, ITALY, p. 116.

Title: Acute effects of Khalifa's therapy on ruptured anterior cruciate ligament evaluated with Quantitative Sensory Testing (QST)

Authors: L. Halb[1], M. Ofner[2], I. Szilagyi[1], A. Sandner-Kiesling[1]

[1] Division of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Medical University of Graz, Graz,

[2] Division of Sports and Exercise Physiology, University of Vienna, Vienna

Background and aims:

Mohamed Khalifa, a manual therapist, claims that it is possible to heal a ruptured anterior cruciate ligament by manual manipulation. In a previous study, the success of his therapy in approximate 50% of his patients could be verified. But exact mechanisms are unknown. Quantitative sensory testing, based on the standardized protocol of the German Research Network on Neuropathic Pain, provides a full coverage of somatosensory function of nerve fibers and may explain the mechanisms behind this treatment.

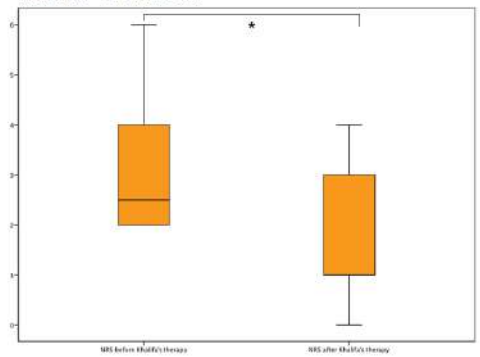
Methods:

In a biomechanics laboratory in Hallein (Austria), 10 subjects – male, between 18 and 49, athletic, non-overweight, non operated on the knee with totally ruptured anterior cruciate ligament were tested. Pain intensity (NRS) and QST (sensation of temperature, pressure, vibration) were measured one hour before and one hour after Khalifa's therapy. Testing areal was the lateral vastus muscle lateral of the patella, comparing the healthy and injured knee. Additional investigations in the field of sports science, neurophysiology, orthopaedics and blood chemistry were carried out by other teams.

Results:

As an immediate success of Khalifa‘s therapy we found the pain reduction of all subjects from NRS 2,5 ±2/4 (median ± percentile) to NRS 1±0,75/3 (median ± percentile). All QST sub-tests showed no differences.

Figure 1: NRS = Numeric Rate Scale



Experimental Group

		PRE-CPT-MEAN	PRE-CPT-SD	POST-CPT-MEAN	POST-CPT-SD	PRE-TEST-MEAN-HPT	PRE-TEST-MEAN-HPT-SD	POST-TEST-MEAN-HPT	POST-SD HPT
Patient	1	16,37	6,58	24,47	2,31	45,40	1,51	49,47	1,45
Patient	2	22,57	1,18	27,10	0,98	48,30	0,52	45,87	1,24
Patient	3	25,00	1,35	17,53	2,81	40,60	1,10	46,43	1,26
Patient	4	27,83	0,76	27,57	0,45	45,70	1,39	43,97	0,74
Patient	5	0,00	0,00	0,00	0,00	44,93	0,87	45,17	1,50
Patient	6	0,00	0,00	0,00	0,00	49,50	0,87	49,30	1,21
Patient	7	0,00	0,00	0,00	0,00	47,13	2,66	45,00	2,10
Patient	8	26,37	2,40	25,97	2,44	38,47	0,71	41,77	0,71
Patient	9	28,73	0,86	25,87	0,42	40,80	2,96	40,73	3,06
Patient	10	0,00	0,00	0,00	0,00	47,80	0,17	46,77	0,45

Table 1: CPT = Cold Pain Treshold, HPT = Heat Pain Treshold, SD = Standard deviation

Control Group

		CPT-MEAN	SD-MEAN	HPT-MEAN	SD-MEAN
Patient	1	7,27	6,22	46,03	0,47
Patient	2	16,40	2,25	49,60	0,61
Patient	3	17,97	1,12	43,53	3,04
Patient	4	30,07	0,50	46,10	1,99
Patient	5	3,77	1,80	47,00	1,13
Patient	6	0,00	0,00	49,67	0,58
Patient	7	7,13	12,36	49,23	1,33
Patient	8	27,60	0,26	39,40	0,53
Patient	9	20,67	3,70	46,57	0,25
Patient	10	0,00	0,00	49,03	0,87

Table 2: CPT = Cold Pain Treshold, HPT = Heat Pain Treshold, SD = Standard deviation

Figure 1: The calculation was performed by a comparision of median values. *(p<0,05)

Table 1 and Table 2: The mean values of the groups were statistically analyzed using t tests for associated random samples.

Conclusion:

Khalifa‘s therapy reduces pain immediately and clinically highly significant. However, our current study was unable to identify central or peripheral nervous mechanisms involved in the success of this therapy using QST. Therefore an optimization of our approach concerning the use of QST has to be done and more studies have to be performed in order to draw conclusions on the mechanisms or physiologic effects of Khalifa‘s therapy.

2.9 Scientific Paper – In-Vitro-Model

Status: Interner Protokollbericht

I. Fertschai [1], M. Ofner [2]

[1] Intitute of Pathophysiology, Medical University of Graz, Graz,

[2] Division of Sports and Exercise Physiology, University of Vienna, Vienna

Mit einem in-vitro Modell wurde versucht eine Hypothese die der RegentK auf molekularer Ebene zugrunde liegt zu verifizieren. Diese lautete: Ein elektrisches Feld beeinflusst die Wachstumseigenschaften von Zellen des Kreuzbands bzw. Fibroblasten.

Aufbau des statischen Elektrofeldes (siehe europäische Patenschrift, Veröffentlichungs-nummer: 0 351 357 B1). Kreuzbandgewebe wurde während einer Kreuzbandrekonstruktion gewonnen und über Explantkultur Zellen isoliert. Ein Teil des Gewebes wurde in 4% PFA fixiert und weiter prozessiert (aufsteigende Alkoholreihe, Toluol) und eingebettet.

Die Zellen wurden unter folgenden Bedingungen kultiviert:

Standardkultur: Tests mit HAM-F12 und DMEM ergänzt durch 10% FBS, 1mM L-Glutamine und 5mM Glukose. Diese beiden Medien wurden als Folge der vorhandenen Literatur zur Kultivierung von Zellen des Kreuzbandes verwendet (Shao, HJ et al. 2010; Meaney Murray, M. et al. 2003)

Dauerkultur: DMEM ergänzt durch 10% FBS, 1mM L-Glutamine und 5mM Glukose.

Kulturprotokoll (Explantkultur):

1. Gewebe in PBS mit 5% P/S (Penicilin/Streptomycin) waschen (ca. 20min).
2. Kultivierung: DMEM mit 10% FBS, 1mM L-Glutamine und 5mM Glukose.
3. Gewebestücken von etwa 1*1mm werden pro well eines 6 wells ausgesetzt. In einem well wurden Stücke mit Deckgläschen fixiert, in den beiden anderen 6 well wurde Medium so gering gehalten, dass Gewebestückchen nicht zu schwimmen begannen. Zellen in wells ohne Deckgläser zeigten besseres Wachstum.

4. Regelmäßiger Teilwechsel des Mediums, nach 1 Monat Vollwechsel.
5. Erstmaliges Splitten nach etwa 1 Monat (1:2)
6. Wachstum: a) ca. 3 Wochen bis zur ersten konfluenten 75cm² Flasche.
   b) Verdopplungsrate: 12 bis 15d

Versuchsbedingungen:

a) DMEM ergänzt durch 10% FBS, 1mM L-Glutamine und 5mM Glukose.
b) DMEM ergänzt durch 5% FBS, 1mM L-Glutamine und 5mM Glukose.
c) DMEM ergänzt durch 0% FBS, 1mM L-Glutamine und 5mM Glukose.

Proliferation: MTT-Assay

Der MTT-Test ist ein kolorimetrischer Test und beruht auf der enzymabhängigen Umwandlung von Tetrazolium in Formazan. Der Test wurde ursprünglich in der 96 well Platte vorgenommen, dies hätte die Zahl an benötigten Zellen verringert, allerdings ist unter diesen Bedingungen das Signal zu schwach und eine nähere Betrachtung der Morphologie der Zellen nicht möglich. Daher wurden alle Versuche in 24 well Platten durchgeführt.

Stimulationsbedingungen:

Dauer: 15 min;
Stärke des elektrischen Feldes: 1000V und 2000V
Versuchszeitraum: 96h (1000V); 48 h und 96h (2000V)

Unter diesen Bedingungen konnte kein Unterschied beim Zellwachstum zwischen Kontrollgruppe und EF (elektrisches Feld) Gruppe festgestellt werden. Deutliche Unterschiede zeigten sich jedoch beim Zellwachstum in Abhängigkeit von den jeweiligen Serumkonzentrationen (siehe Fig.1 bis Fig.5)

In weiterer Folge wurde dieser Versuchsansatz mit HF-SAR Zellen (Fibroblasten, Prof. Pfragner) wiederholt und auch hier zeigte sich kein Einfluss des elektrischen Feldes.

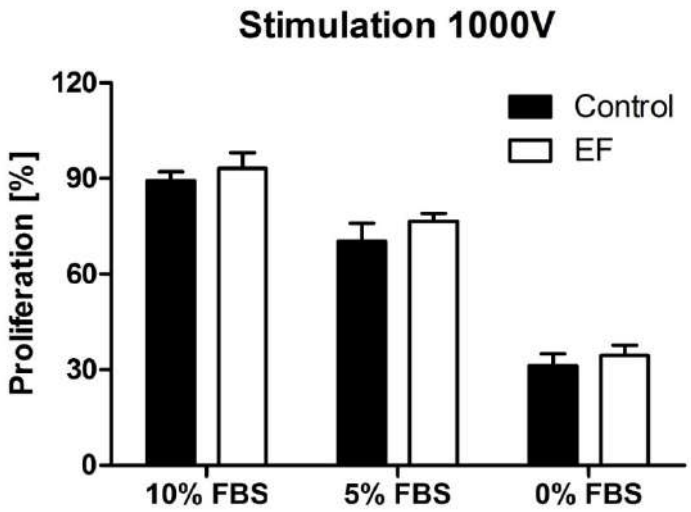


Fig.1: Proliferation von frisch isolierten Zellen des vorderen Kreuzbands bei einer Stimulation mit 1000V für 15min.

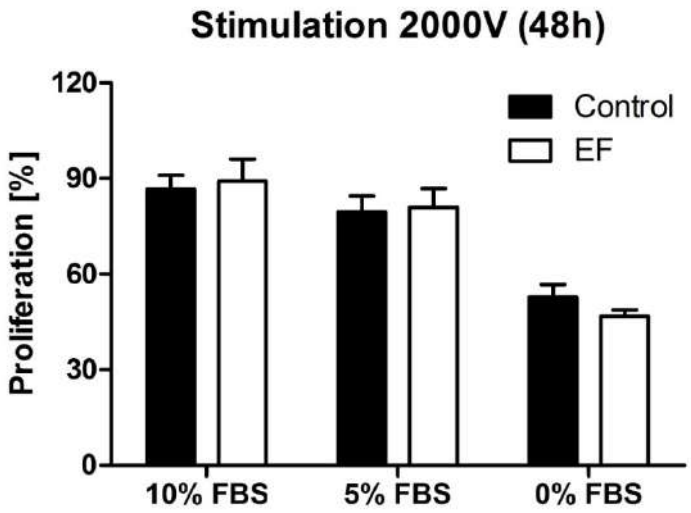


Fig.2: Proliferation von frisch isolierten Zellen des vorderen Kreuzbands bei einer Stimulation mit 2000V für 15min. Die Messung erfolgte 48h nach Behandlung.

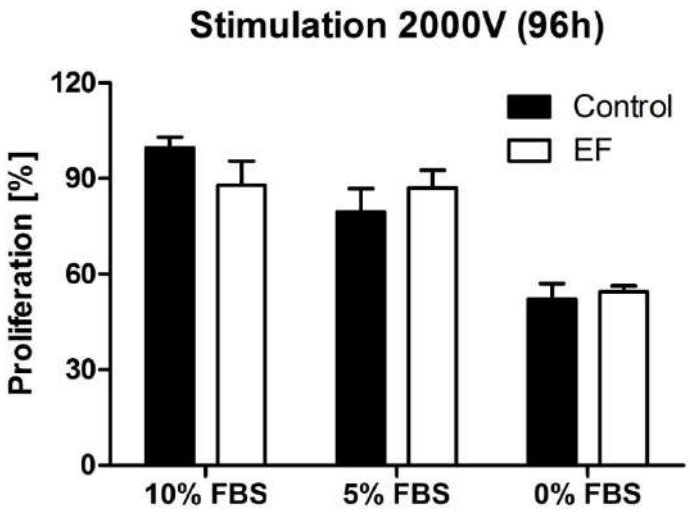


Fig.3: Proliferation von frisch isolierten Zellen des vorderen Kreuzbands bei einer Stimulation mit 2000V für 15min. Die Messung erfolgte 96h nach Behandlung.

Zusätzlich wurden weitere Versuche mit HF-SAR Zellen durchgeführt:

Die Zellen wurden für 15 min und auch für 60 min mit 3000V stimuliert. Untersucht wurde wiederum der Einfluss des elektrischen Feldes auf Zellwachstum bei verschiedenen Serumkonzentrationen. Auch hier konnten keine Unterschiede hinsichtlich Zellwachstum in Abhängigkeit vom elektrischen Feld festgestellt werden.

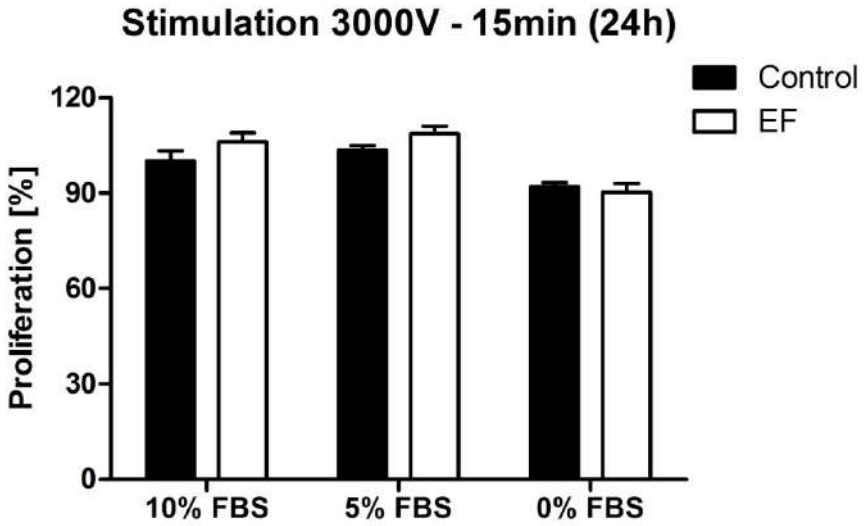


Fig.4: Proliferation von Fibroblasten (HF-SAR) bei einer Stimulation mit 3000V für 15min. Die Messung erfolgte 24h nach Behandlung.

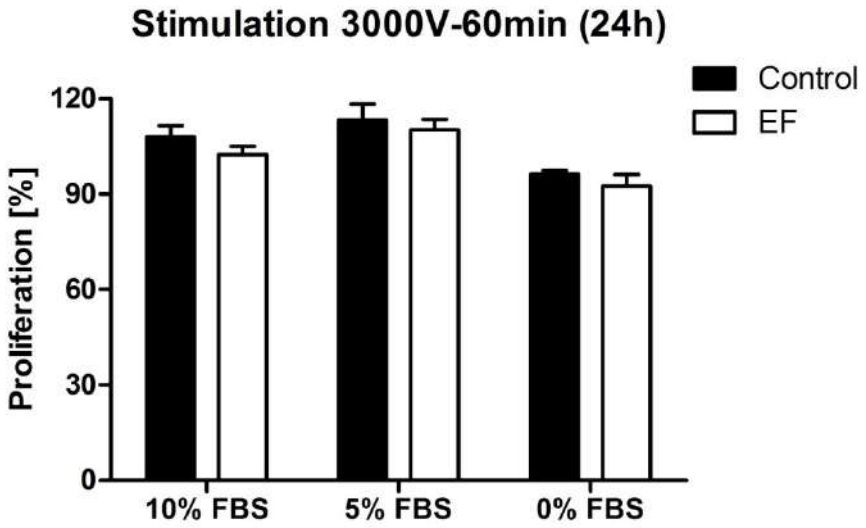


Fig.5: Proliferation von Fibroblasten (HF-SAR) bei einer Stimulation mit 3000V für 60min. Die Messung erfolgte 24h nach Behandlung.

Zellausrichtung:

Es konnte hinsichtlich des Wachstums keine deutliche Veränderung bzw. Vereinheitlichung der Ausrichtung der Zellen bei Betrachtung im Lichtmikroskop erkannt werden. Tests wurden bei 1000V, 2000V und 3000V durchgeführt. Hier ist allerdings anzumerken, dass unter dem Mirkroskop nur große Veränderungen, wie z.B. eine Vereinheitlichung der Ausrichtung einer Mehrzahl der Zellen erkennbar gewesen wäre.

Beispielbilder:

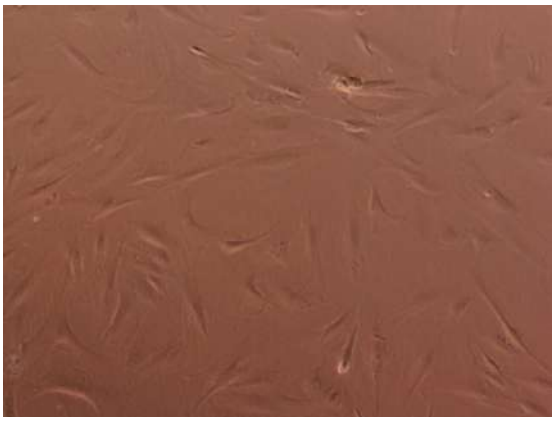


Abb1: Zellen bei 10% FBS und vor der Stimulation.

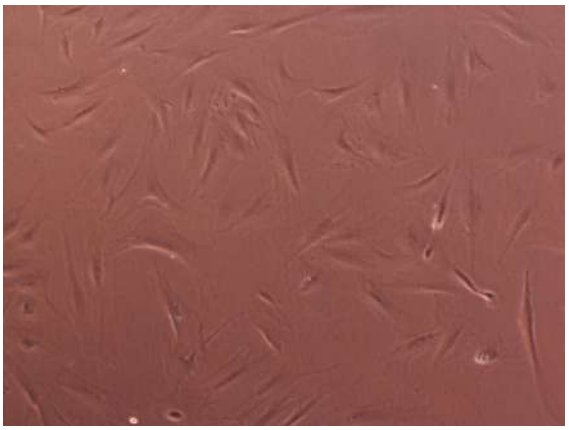


Abb2: Zellen bei 10% FBS und nach der Stimulation (3000V, 60min).

Expression ausgewählter Proteine mittels one-step RNA überprüft.

Diese Methode gibt erste Aufschlüsse ob ein Protein unter den unterschiedlichen Bedingungen verschieden stark exprimiert wird.

a) Collagen 1α1: gi|110349771|ref|NM_000088.3|
FW (347) 5'-TCTGTGACGAGACCAAGAACTG-3'
RV (934) 5'-AACCTCTGTGTCCCTTCATTCC-3'

b) Collagen 3α1: gi|110224482|ref|NM_000090.3|
FW (191) 5'-AGGAAGCTGTTGAAGGAGGATG-3'
RV(621) 5'-TCCTCCTACTGCTACTCCAGAC-3'

c) Smooth muscle actin: gi|213688374|ref|NM_001141945.1|
FW (826) 5'-CCGGGAGAAAATGACTCAAA-3'
RV (1081) 5'-GAAGGAATAGCCACGCTCAG-3'

d) Elastin: gi|126352439|ref|NM_000501.2|
FW (534) 5'-GTGTATACCCAGGTGGCGTG-3'
RV (890) 5'-CGAACTTTGCTGCTGCTTTAG-3'

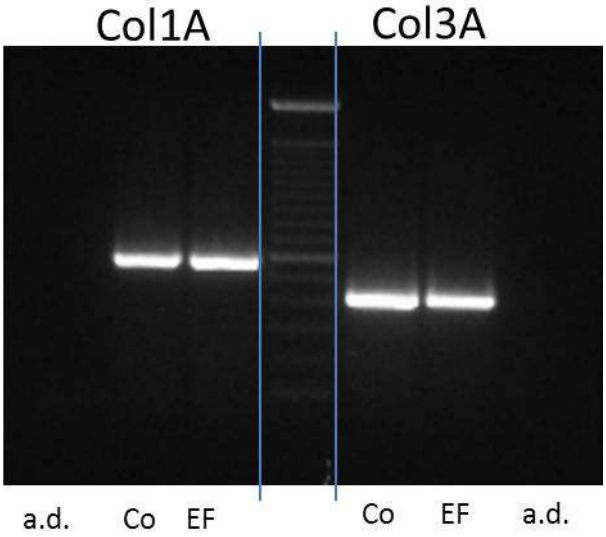


Fig.6: One-step RT-PCR. Collagen 1A (30 Zyklen) und Collagen 3A (33 Zyklen). Zellen wurden für 15 Minuten mit 1000V stimuliert und RNA wurde 72h später isoliert.

Literaturliste-Zellkultur

Meaney Murray, M; Rice, K; Wright, RJ; Spector, M: The effect of selected growth factors on human anterior cruciate ligament cell interactions with a three-dimensional collagen-GAG scaffold. J. Orthop.Res. (21): 238-244, 2003.

Shao, HJ; Lee, YT; Chen, CS; Wang, JH; Young, TH: Modulation of gene expression and collagen production of anterior cruciate ligament cells through cell shape changes on polycaprolactone/chitosan blends. Biomaterials (17): 4695-4705, 2010.

3 Zusammenfassende Diskussion

Dieses Projekt wurde bereits 2008 begonnen mit dem Ziel eine neue konservative Therapiemethode für Verletzungen des Bewegungsapparats, die hier unter dem Namen RegentK oder Khalifa Therapie vorgestellt wurde, auf ihre Effektivität hin zu evaluieren.
Die Ergebnisse der Initialstudie, welche 30 Patienten mit ACL-Ruptur untersuchte, waren erstaunlich und unerwartet. Mit RegentK war es möglich dass etwa 90% der Patienten nach nur 1h Behandlung ihr Knie ohne funktionelle Einschränkung wieder bewegen und verwenden konnten. Bei etwa 50% der Patienten wurde nach 3 Monaten auch ein unauffälliges vorderes Kreuzband im MRT nachgewiesen.
Um die Wirkmechanismen dieser Therapie zu klären wurde darauffolgend eine multidisziplinäre Arbeitsgruppe ins Leben gerufen, die mit all ihren relevanten und zur Verfügung stehenden Methoden diese Therapie erforschte.

Die erste Studie konnte demnach den Nachweis erbringen, dass RegentK eine Wirksamkeit bei der Therapie des rupturierten ACL aufweist. Die dafür verwendete Methodik der Evaluierung überstieg das in der Klinik überlicherweise verwendete Prozedere. So wurde ein spezielles MRT Protokoll mit dünnerer Schichtdicke, ein mechanisch mit KT-1000 assistierter Lachmann Test, sowie ein umfassender Fragebogen zur möglichst genauen Erfassung der Symptomatik eingesetzt. Ziel dieser Vorgehensweise war es die Methodik so sauber und unangreifbar als möglich zu gestalten.
Die Ergebnisse waren bemerkenswert. Insbesondere die Tatsache, dass 90% eine uneingeschränkte Kniefunktion hatten, wobei „nur“ 50% von denen ein stabiles durchgehendes vorderes Kreuzband aufwiesen führte zu vielen Fragen. Ein solides validiertes Erklärungsmodell fehlte weiterhin. Khalifa selbst erklärt sich dieses Phänomen damit, dass die Funktion die Form aufbaut und nicht die Form die Funktion vorgibt – er arbeite nur funktionell. Wie bei einem Neugeborenen, dessen Trabekel im Femurknochen sich signifikant ändern, sobald sich das Kind vom vierfüssler- in den aufrechten Gang begibt (Djuric et al., 2012). Spannung (Druck u. Zug = Physik) wird also in ein Signal umgewandelt das unmittelbar eine elektrochemische Kaskade nach sich zieht und schlussendlich morphologische

Auswirkungen zeigt (Janmey et al., 2013, Ward et al., 2013). Dies wird als Mechanotransduktion beschrieben (Knapik et al., 2013, Kelly and Prendergast, 2005, Gonzalez-Torres et al., 2010). Nachdem es bei der Arbeit von Khalifa nicht nur um Spannungen geht sondern vor allem um Rhythmen, also die zeitlichen Abfolgen dieser aufgebrachten Spannungen auf Gewebe geht, habe ich dies als Mechanochronotransduktion bezeichnet.
Um dieses Phänomen möglichst umfangreich zu erforschen wurde nach zahlreichen Diskussionen mit dem Therapeuten von mir ein Team mit der entsprechenden Expertise zusammengestellt die Hypothesen zu prüfen. Dieses Team sollte mit mir eine Studienpopulation vor und nach einer RegentK untersuchen. Die Einschlusskriterien in die Studie dieses multidisziplinären Projekts wurden gleich gewählt wie jene der Initialstudie um auch die Ergebnisse vergleichbar zu halten.

1) Die biomechanischen Messungen wurden im Speziallabor der Univisität Salzburg durchgeführt. Dieses ist direkt vor Ort am Geschehen in Hallein und das Team hat Erfahrung und Expertise in diesem Bereich (Schwameder, 2008, Strutzenberger et al., 2012). Allein die Tatsache dass die Funktion aus Sicht des Therapeuten aber auch aus Sicht des Patienten das Entscheidende für eine Heilung ist, machte es mehr als sinnvoll dies näher zu beleuchten. In dieser Gruppe wurde außerdem versucht ein Erklärungsmodell dafür zu finden, wie sich ein verletztes Knie nach nur einer Stunde Behandlung funktionell nahezu unauffällig präsentieren konnte, obwohl sich in dieser Zeit kaum sichtbare morphologische Veränderungen einstellten. Der Fokus wurde daher primär auf die Gangmechanik gelegt, da sich eine Einschränkung dessen im Alltag wohl am meisten auswirkt. Ebenso war in dieser Gruppe ein Unfallchirurg (Dr. Andreas Kastner) mit involviert, der die ärztlich funktionellen Gelenksuntersuchung performte. Wie in Paper 3 beschrieben konnten signifikante Verbesserungen der Ganggeschwindigkeit, resultierend aus einer größeren Schrittlänge, einer höheren Schrittfrequenz und einer geringeren Bodenkontaktzeit nachgewiesen werden. Ein Erklärungsmodell dessen könnte die verbesserte Range-of-Motion sein, die durch die veränderten Eigenschaften des Bindegewebes, auf das Druck aufgebracht

wird, entsteht (Oschman, 2006, Frank and Shrive, 1995). Ein weiterer Aspekt ist hierfür die Einwirkung auf das vegetative und periphere Nervensystem, im Sinne der Segmentanatomie, dessen Auswirkungen in einer verbesserten Koordination und Propriozeption sichtbar werden (Wancura-Kampik, 2009, Fremerey et al., 2000, Gokeler et al., 2012).

2) Die zeitlichen Vorgänge im Körper sind primäres Forschungsfeld der Chronobiologie und Chronomedizin. Vielfältige Arbeiten hierzu wurden vom Team um Prof. Moser publiziert (Moser et al., 2008, Moser et al., 2006b, Moser et al., 2006c).

   Mit diesem Team wurden die Evaluierungsmöglichkeiten rhythmischer Einflüsse bei RegentK und deren mögliche Auswirkungen erarbeitet. Wie in der Einleitung erwähnt ist das vegetative Nervensystem eines der Hauptverantwortlichen Faktoren für Regeneration (Moser et al., 1998, Chenu and Marenzana, 2005). Die quantitative und qualitative Aktivität dessen spiegelt sich in der sympathischen und parasympathischen Aktivierung wieder, die beispielsweise mit der Herzratenvariabilitätsmessung (Rhythmus) dargestellt werden kann (Moser et al., 2008, Szosland, 2010). So spricht ein höherer Sympathikustonus für einen katabolen Zustand des Körpers und dementsprechend eine geringere Sympathikusaktivierung für einen anabolen, regenerierenden Zustand (Chenu and Marenzana, 2005, Patel and Elefteriou, 2007). Diese Methodik wurde eingesetzt um die Einflüsse von RegentK auf die allgemeine Regenerationsfähigkeit des Körpers zu testen. Die Ergebnisse zeigten einen signifikant erhöhenden Einfluss von RegentK auf die HRV was für eine bessere Selbstheilungsfähigkeit spricht. Dies ist insbesondere unter dem Aspekt bemerkenswert, dass während der Therapie durch den Druck starke Schmerzen von Patienten beschrieben wurden, sich die HRV in diesem Zeitabschnitt aber dennoch erhöhte – üblicherweise senkt Schmerz dieselbe (Moser et al., 2006a). Ein Erklärungsmodell könnte eine Resonanz von Therapeut und Patient sein, indem eine gezielte Beeeinflussung von Rhythmen durch Kopplung möglich ist, wie es unter Upledger mit Hirnwellen beschrieben wurde (Upledger and Vredevoogd, 1996).

3) Nachdem RegentK als eine komplementäre Therapieform verstanden wird, die auch mit der chinesischen Akupressur verwandt ist wurde nach einer Evaluierungsmöglichkeit aus dieser Perspektive gesucht.

   Die Arbeitsgruppe um Prof. Gerhard Litscher war eine der ersten, die den Terminus „Evidenz-basiert“ in dieses Feld einbrachte, wodurch inzwischen viele Indikationen von Akupunktur und Co. sich eines wissenschaftlichen Backgrounds erfreuen (Litscher et al., 1998, Litscher et al., 1999). Die Methodik für diese Evaluierungen stammen überwiegend aus dem Gebiet der Biomedizinischen Technik und sind somit meist knallharte physikalische Fakten. Demnach genau das Richtige für ein so kontrovers diskutiertes Thema. Laut Khalifa hat die Temperatur einen großen Einfluss auf die Zellfunktion und somit auch auf die Regenerationsfähigkeit von Geweben (Choi et al., 2013, Touchberry et al., 2012). Temperatur spiegelt sich in Strahlungswärme im Infrarotbereich wieder und kann mit einer IR-Kamera detektiert werden. Eine solche wurde verwendet um die Auswirkungen von RegentK zu prüfen. Die Ergebnisse zeigten einen deutlich veränderten Temperaturverlauf nach der Therapie am Knie und peripher sowie auch im Vergleich zum nicht-therapierten kontralateralen Knie. Nachdem auch die Sauerstoffbindungskapazität von Blut mit der Temperatur korreliert und diese für die ausreichende Versorgung des verletzten Gewebes mit Sauerstoff verantwortlich ist (Regeneration) wurde auch eine Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) zur Messung der Sauerstoffsättigung eingesetzt (Haydin et al., 2013). Die NIRS eignet sich hervorragend für die Fragestellung ob durch die Therapie auf tiefere Gewebeschichten beeinflusst werden, da eine Detektion bis in eine Tiefe von etwa 2-4cm erfolgt. NIRS wurde sowohl in einer Vorstudie bei gesunden Probanden vor und nach Stimulation mit Druck im Kniebereich als auch vor und nach einer RegentK Behandlung verwendet (Kaneko et al., 2009, Spahn et al., 2007). Die Ergebnisse waren deutlich - RegentK verbesserte die Sauerstoffsättigung hochsignifikant. Eine Erklärung findet sich in einer Manipulation des Gewebes durch Druck, welche die Perfusion und die Regeneration beschleunigen kann (Boushel and Piantadosi, 2000).

4) Wie in der Initialstudie wurde auch im follow-up Projekt eine Schmerzmessung durchgeführt. Mögliche Erklärungsmodelle für die Wirkung von RegentK aus Sicht der Schmerzmedizin wurden mit einem erfahrenen Team in diesem Bereich erarbeitet (Bornemann-Cimenti et al., 2013, Sandner-Kiesling and Schopfer, 2010).
   So wurde neben der subjektiven Visual-Analog-Scala (VAS) um Schmerz zu quantifizieren auch eine QST (quantitative sensorische Testung) Messung durchgeführt um einen möglichen Einfluss von RegentK auf neuropathischen Schmerz durch veränderte Sensibilität zu evaluieren (Hochman et al., 2013, Soni et al., 2013). Der Hypothese zugrunde liegend dass RegentK dadurch eine verbesserte Kniefunktion erreicht, weil es Einfluss auf die Schmerzleitbahn und Schmerzwahrnehmung nehme. Die QST Messung zeigte allerdings keine signifikanten Unterschiede der Sensibilität vor und nach RegentK weshalb eine Beeinflussung von neuropathischen Schmerzen mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann. In der subjektiven VAS wurden signifikante Schmerzlinderungen festgestellt. Ein entscheidender Punkt um Patienten nach einer Verletzung wieder schnellstmöglich zu einem normalen Alltag zurückzuführen, der allerdings nicht auf eine veränderte Reizbarkeit von dünnen Nervenfasern zurückzuführen ist (Loseth et al., 2006).

5) Das in-Vitro Experiment, mit der zugrunde liegenden Hypothese dass RegentK möglicherweise ein elektrostatisches Feld im Körper erzeugt (Bürgin, 2007), und dem Versuch dieses sowie deren Auswirkungen auf Zellwachstum, Zellausrichtung und Genexppression nachzubilden, konnte keine signifikanten Ergebnisse ans Tageslicht fördern (Oschman, 2006). Dies ist möglicherweise dadurch zu erklären dass, die Stimulation nicht in einem Inkubator bei Körpertemperatur sondern bei Raumtemperatur erfolgte, die Stimulationszeit zu kurz war, die Intensität des Feldes nicht passend oder das Feld keine Auswirkungen auf die von uns gemessenen Parameter hat.

6) Eine Blutanalyse der Probanden vor und nach der Therapie ergab eine hochsignifikante Reduktion von Cortisol und eine signifikante Erhöhung von

Myoglobin und Interleukin 6. Die Cortisolreduktion spricht wiederum für eine Reduzierung des Faktors Stress nach der Therapie und damit für eine bessere Regenerationsfähigkeit (Christian et al., 2006, Saito et al., 1997). Die Erhöhung des IL-6 in Kombination als Entzündungsmediator mit dem Biomarker Myoglobin spricht für eine akute Reizung des Muskels in Folge der Therapie (Welc et al., 2013, Nimmo et al., 2013).

Das ist die erste Studie, die eine nicht invasive manuelle Therapiemethode in einem interdisziplinären Forschungsverbund umfassend untersuchte. Wie eben beschrieben hat RegentK vielerlei Auswirkungen auf den menschlichen Organismus. Diese Einzelergebnisse zur Beantwortung der Teilfragestellungen laut Publikationen lassen sich darüber hinaus wie folgt zusammenführen. RegentK ist eine Reiz-Antwort Therapie die sowohl lokale als auch systemische Effekte bei einer Verletzung erzielt. Der Druck auf die Haut und die darunter liegenden Schichten bewirken eine Veränderung der Temperatur und eine Verbesserung der Durchblutung. Dadurch können Nährstoffe schneller in das verletzte Areal transportiert und Stoffwechselprodukte besser abtransportiert werden. Ebenso bewirkt der Druck eine Lösung von bindegewebigen Verquellungen und dadurch eine verbesserte Range-of-Motion des Gelenks sowie eine Schmerzreduzierung. Durch Einwirkung auf Muskelspindeln und Nervenbahnen kann gezielt die Propriozeption und Koordination der Bewegung verbessert werden. Systemisch wird der Gesamtprozess durch eine Regulierung der sympathischen Aktivität unterstützt wodurch das Vegetativum positiv beeinflusst, Cortisol reduziert und die Regeneration beschleunigt wird. Diese vorliegenden Publikationen haben zur Beantwortung der Fragestellungen von den Einflüssen von RegentK und deren Wirkmechanismen entscheidend beigetragen. Insbesondere durch das Aufzeigen des Wertes konservativer nicht invasiver Therapieverfahren bei Verletzungen des Bewegungsapparates konnte ein signifikanter Fortschrifft für die Wissenschaft erzielt werden. Einige Fragen bleiben nach wie vor unbeantwortet. So kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt nichts über die von Khalifa beschriebenen Eigenschaften von Zellen, die zur Regeneration von Geweben essentiell seien, ausgesagt werden. Ob diese exisitieren bzw. ob dafür derzeit überhaupt die Messmethodik zur Objektivierung verfügbar steht wird vielleicht in der Fortführung dieses Forschungsprojekts gezeigt werden können.

4 Schlusswort

Diese mehrjährige Arbeit war aufgrund vieler Einslussfaktoren eine Herausforderung sowohl aus organisatorischer und wissenschaftlicher Sicht. Durch das Projekt konnte in erster Linie die Komplexität und das Potential von RegentK dargestellt und die Notwendigkeit zu weiterer Forschung in diesem Bereich aufgezeigt werden. Durch die positiven Ergebnisse kann die Bedeutung von konservativer und komplementärer Medizin bei Verletzungen des Bewegungsapparates aufgezeigt werden, wodurch in naher Zukunft vielleicht auch öffentliche Forschungsförderungen in diesem Bereich zur Verfügung stehen. Qualitative Forschung kostet Geld und es ist notwendiger denn je auch in den komplementär und altenativmedizinischen Themen eine solche zu betreiben, denn die Nachfrage für solche Methoden in der Bevölkerung ist stetig hoch. Dies könnte die „Spreu vom Weizen trennen“ und wirklich wirksame Therapien als verborgene Schätze mit dem notwendigen wissenschaftlichen Background versehen damit diese Techniken irgendwann als Standardtherapie ihren Einsatz finden. Resultate wären in letzter Konsequenz geringere Kosten des Gesundheitssystems, kürzere Arbeitsausfälle und eine höhere Lebensqualität der Patienten. Es stellt sich nur die Frage ob das so gewünscht wird…

Dieses Forschungsprojekt wird, wie eingangs erwähnt, von einem privaten Sponsor unterstützt und ist noch 2 Jahre mit budgetären Mitteln ausgestattet. Es sind weiterhin einige Fragen offen, weshalb diesen mit Wissbegierde und Forscherdrang nachgegangen wird. Ich hoffe in dieser Zeit zumindest so weit voran zu kommen um mit einem Team hochkarätiger Wissenschaftler einige weitere Hintergründe und vor allem Wirkmechanismen dieser einzigartigen Therapie zu klären, die der Schlüssel für eine Reproduzierbarkeit und Verwendung der Therapie auch in anderen Bereichen der Medizin sein könnten. Sollte sich tatsächlich herausstellen dass menschliches Gewebe, bis hinunter zu Zellen und Zellorganellen unentdeckte Eigenschaften haben, die gezielt durch physikalische Manipulation von Druck in bestimmten Rhythmen (Mechanochronotransduktion) zur Regeneration genutzt werden können, wäre dies ein Quantensprung für nachhaltige Gesundheit. Ich bin zuversichtlich dass wir diesem Ziel näher kommen oder wie Rapolph Obert sagte „Der Optimist kann enttäuscht werden, der Pessimist ist es schon.“

5 Literaturverzeichnis der zusammenfassenden Diskussion (Scientific Papers eigenständig)

BORNEMANN-CIMENTI, H., KOBALD, S. K., SZILAGYI, I. S. & SANDNER-KIESLING, A. 2013. [Topical pain therapy in oral mucositis: a systematic review]. *Schmerz,* 27**,** 253-62.

BOUSHEL, R. & PIANTADOSI, C. A. 2000. Near-infrared spectroscopy for monitoring muscle oxygenation. *Acta Physiol Scand,* 168**,** 615-22.

BÜRGIN, L. 2007. *Der Urzeit Code - Die ökologische Alternative zur Gentechnik,* München, Herbig.

CHENU, C. & MARENZANA, M. 2005. Sympathetic nervous system and bone remodeling. *Joint Bone Spine,* 72**,** 481-3.

CHOI, J. H., LEE, H. W., LEE, J. K., HONG, J. W. & KIM, G. C. 2013. Low-temperature atmospheric plasma increases the expression of anti-aging genes of skin cells without causing cellular damages. *Arch Dermatol Res,* 305**,** 133-40.

CHRISTIAN, L. M., GRAHAM, J. E., PADGETT, D. A., GLASER, R. & KIECOLT-GLASER, J. K. 2006. Stress and wound healing. *Neuroimmunomodulation,* 13**,** 337-46.

DJURIC, M., MILOVANOVIC, P., DJONIC, D., MINIC, A. & HAHN, M. 2012. Morphological characteristics of the developing proximal femur: a biomechanical perspective. *Srp Arh Celok Lek,* 140**,** 738-45.

FRANK, C. B. & SHRIVE, N. G. 1995. *Ligament. In: Nigg BM, Herzog W (eds) Biomechanics of the Musculo-Skeletal System,* Chicester, John Wiley.

FREMEREY, R. W., LOBENHOFFER, P., ZEICHEN, J., SKUTEK, M., BOSCH, U. & TSCHERNE, H. 2000. Proprioception after rehabilitation and reconstruction in knees with deficiency of the anterior cruciate ligament: a prospective, longitudinal study. *J Bone Joint Surg Br,* 82**,** 801-6.

GOKELER, A., BENJAMINSE, A., HEWETT, T. E., LEPHART, S. M., ENGEBRETSEN, L., AGEBERG, E., ENGELHARDT, M., ARNOLD, M. P., POSTEMA, K., OTTEN, E. & DIJKSTRA, P. U. 2012. Proprioceptive deficits after ACL injury: are they clinically relevant? *Br J Sports Med,* 46**,** 180-92.

GONZALEZ-TORRES, L. A., GOMEZ-BENITO, M. J., DOBLARE, M. & GARCIA-AZNAR, J. M. 2010. Influence of the frequency of the external mechanical stimulus on bone healing: a computational study. *Med Eng Phys,* 32**,** 363-71.

HAYDIN, S., ONAN, B., ONAN, I. S., OZTURK, E., IYIGUN, M., YENITERZI, M. & BAKIR, I. 2013. Cerebral perfusion during cardiopulmonary bypass in children: correlations between near-infrared spectroscopy, temperature, lactate, pump flow, and blood pressure. *Artif Organs,* 37**,** 87-91.

HOCHMAN, J. R., DAVIS, A. M., ELKAYAM, J., GAGLIESE, L. & HAWKER, G. A. 2013. Neuropathic pain symptoms on the modified painDETECT correlate

with signs of central sensitization in knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage,* 21**,** 1236-42.

JANMEY, P. A., WELLS, R. G., ASSOIAN, R. K. & MCCULLOCH, C. A. 2013. From tissue mechanics to transcription factors. *Differentiation,* 86**,** 112-120.

KANEKO, J., SUGAWARA, Y., MATSUI, Y., SAKATA, H. & KOKUDO, N. 2009. Comparison of near-infrared spectroscopy and laser Doppler flowmetry for detecting decreased hepatic inflow in the porcine liver. *J Invest Surg,* 22**,** 268-74.

KELLY, D. J. & PRENDERGAST, P. J. 2005. Mechano-regulation of stem cell differentiation and tissue regeneration in osteochondral defects. *J Biomech,* 38**,** 1413-22.

KNAPIK, D. M., PERERA, P., NAM, J., BLAZEK, A. D., RATH, B., LEBLEBICIOGLU, B., DAS, H., WU, L. C., HEWETT, T. E., AGARWAL, S. K., JR., ROBLING, A. G., FLANIGAN, D. C., LEE, B. S. & AGARWAL, S. 2013. Mechanosignaling in Bone Health, Trauma and Inflammation. *Antioxid Redox Signal*.

LITSCHER, G., SCHWARZ, G., SANDNER-KIESLING, A., HADOLT, I. & EGER, E. 1998. Effects of acupuncture on the oxygenation of cerebral tissue. *Neurol Res,* 20 Suppl 1**,** S28-32.

LITSCHER, G., WANG, L., YANG, N. H. & SCHWARZ, G. 1999. Computer-controlled acupuncture. Quantification and separation of specific effects. *Neurol Res,* 21**,** 530-4.

LOSETH, S., LINDAL, S., STALBERG, E. & MELLGREN, S. I. 2006. Intraepidermal nerve fibre density, quantitative sensory testing and nerve conduction studies in a patient material with symptoms and signs of sensory polyneuropathy. *Eur J Neurol,* 13**,** 105-11.

MOSER, M., FRUEHWIRTH, M. & KENNER, T. 2008. The Symphony of Life - Importance, Interaction and Visualization of Biological Rhythms. *IEEE Eng Med Biol Mag,* 27**,** 29-37.

MOSER, M., FRUHWIRTH, M., PENTER, R. & WINKER, R. 2006a. Why life oscillates--from a topographical towards a functional chronobiology. *Cancer Causes Control,* 17**,** 591-9.

MOSER, M., LEHOFER, M., HOEHN-SARIC, R., MCLEOD, D. R., HILDEBRANDT, G., STEINBRENNER, B., VOICA, M., LIEBMANN, P. & ZAPOTOCZKY, H. G. 1998. Increased heart rate in depressed subjects in spite of unchanged autonomic balance? *J Affect Disord,* 48**,** 115-24.

MOSER, M., PENTER, R., FRUEHWIRTH, M. & KENNER, T. 2006b. Why life oscillates--biological rhythms and health. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc,* 1**,** 424-8.

MOSER, M., SCHAUMBERGER, K., SCHERNHAMMER, E. & STEVENS, R. G. 2006c. Cancer and rhythm. *Cancer Causes Control,* 17**,** 483-7.

NIMMO, M. A., LEGGATE, M., VIANA, J. L. & KING, J. A. 2013. The effect of physical activity on mediators of inflammation. *Diabetes Obes Metab,* 15 Suppl 3**,** 51-60.

OSCHMAN, J. 2006. *Energiemedizin - Konzepte und ihre wissenschaftliche Basis,* München, Urban & Fischer.

PATEL, M. S. & ELEFTERIOU, F. 2007. The new field of neuroskeletal biology. *Calcif Tissue Int,* 80**,** 337-47.

SAITO, T., TAZAWA, K., YOKOYAMA, Y. & SAITO, M. 1997. Surgical stress inhibits the growth of fibroblasts through the elevation of plasma catecholamine and cortisol concentrations. *Surg Today,* 27**,** 627-31.

SANDNER-KIESLING, A. & SCHOPFER, A. 2010. [A chronic pain patient: modern diagnosis and concept of therapy]. *Psychiatr Danub,* 22**,** 459-64.

SCHWAMEDER, H. 2008. Biomechanics research in ski jumping, 1991-2006. *Sports Biomech,* 7**,** 114-36.

SONI, A., BATRA, R. N., GWILYM, S. E., SPECTOR, T. D., HART, D. J., ARDEN, N. K., COOPER, C., TRACEY, I. & JAVAID, M. K. 2013. Neuropathic features of joint pain: a community-based study. *Arthritis Rheum,* 65**,** 1942-9.

SPAHN, G., PLETTENBERG, H., KAHL, E., KLINGER, H. M., MUCKLEY, T. & HOFMANN, G. O. 2007. Near-infrared (NIR) spectroscopy. A new method for arthroscopic evaluation of low grade degenerated cartilage lesions. Results of a pilot study. *BMC Musculoskelet Disord,* 8**,** 47.

STRUTZENBERGER, G., BRAIG, M., SELL, S., BOES, K. & SCHWAMEDER, H. 2012. Effect of brace design on patients with ACL-ruptures. *Int J Sports Med,* 33**,** 934-9.

SZOSLAND, D. 2010. Shift work and metabolic syndrome, diabetes mellitus and ischaemic heart disease. *Int J Occup Med Environ Health,* 23**,** 287-91.

TOUCHBERRY, C. D., GUPTE, A. A., BOMHOFF, G. L., GRAHAM, Z. A., GEIGER, P. C. & GALLAGHER, P. M. 2012. Acute heat stress prior to downhill running may enhance skeletal muscle remodeling. *Cell Stress Chaperones,* 17**,** 693-705.

UPLEDGER, J. E. & VREDEVOOGD, J. D. 1996. *Lehrbuch der Kraniosakraltherapie,* Heidelberg, Haug.

WANCURA-KAMPIK, I. 2009. *Segmentanatomie - Der Schlüssel zu Akupunktur, Neuralterapie und Manualtherapie,* München, Urban & Fischer.

WARD, C. W., PROSSER, B. L. & LEDERER, W. J. 2013. Mechanical stretch induced activation of ROS/RNS signaling in striated muscle. *Antioxid Redox Signal*.

WELC, S. S., JUDGE, A. R. & CLANTON, T. L. 2013. Skeletal muscle interleukin-6 regulation in hyperthermia. *Am J Physiol Cell Physiol,* 305**,** C406-13.

6 Anhang

6.1 Initialstudie (Unterlagen).

Version: 2.3

Studienprotokoll „Effektivitätsprüfung einer nicht-invasiven Therapiemethode (Khalifa-Therapie) bei rupturiertem vorderen Kreuzband im Knie mittels Funktionstests und MRT“

Prospektive, klinisch kontrollierte, randomisierte, untersucherblinde multizentrische Studie bei 40 Patienten.

Michael Ofner
10.10.2008

Inhalt

Studienprotokoll: Version 2.3……..3
Zusammenfassung:.....3
Adressen und Telefonnummern:.....4
Beteiligte Institutionen:.....4
Beteiligte Personen: 4
Sponsoren:.....5
Einleitung und Case-Report:.....6
Hintergrund:.....6
Erklärungsmodell:.....7
Fragestellung:.....7
Hypothese: 7
Erwartete Ergebnisse: 7
Bedeutung/Erkenntnisse: 7
Neuigkeitswert:.....8
Gender medicine:.....8
Studiendesign:.....8
Methodik:.....9
Population: 9
Einschlusskriterien:.....9
Ausschlusskriterien:.....9
Patientenrekruktierung und Randomisierung.....9
Diagnostisches/Therapeutisches Schema:.....10
Zeitlicher Ablauf.....12
Statistische Methoden/Auswertung: 13
Fallzahlberechnung:.....13
Datenmanagement:.....13
Auswertung:.....13
Sicherheitsparameter/Patientensicherheit: 14
Unerwünschte Ereignisse:.....14
Ethische Aspekte:.....14
Datenschutz:.....15
Publikation:.....15
Zeitplan:.....15
Reccourcen:.....15
Unterschriften: 15
Literaturverzeichnis: 16
Epilog……16
Zitate:.....16
Beilage:……...16
1. Patienteninformation und Einwilligungserklärung 16
2. Fragebogen, Scores…….....16

Studienprotokoll: Version 2.3

Zusammenfassung:

Titel: „Effektivitätsprüfung einer nicht-invasiven Therapiemethode (Khalifa-Therapie) bei rupturiertem vorderen Kreuzband im Knie mittels Funktionstests und MRT“

Fragestellung: Kann durch Druck auf die Haut ein völlig rupturiertes vorderes Kreuzband im Kniegelenk mit total rupturiertem Synovialschlauch, wieder hergestellt werden?

Studiendesign: Prospektive, klinisch kontrollierte, randomisierte, untersucherblinde multizentrische Studie.

Studienpopulation: 40 Patienten in 2 Gruppen zu jeweils 20 Patienten

Primäre Zielkriterien:
Anatomische (MRT) und funktionelle (klin.Tests) Wiederherstellung des posttraumatisch völlig rupturierten vorderen Kreuzbandes im Kniegelenk.

Zeitplan: Studienbeginn: Patientenrekrutierung: Okt. 2008

Studienende: geplant: Okt. 2009

Publikationen:
- Diplomarbeit
- Abstract / Poster
- peer-review Journal

Adressen und Telefonnummern:

Beteiligte Institutionen:

- Medizinische Universität Graz
  Adresse: A-8010 Graz, Auenbruggerplatz 2/4
  Telefon: +43 316 385

- Institut für manuelle Therapie Mohamed Khalifa
  Adresse: 5400 Hallein, Bayrhamerplatz 1
  Telefon: +43 6245 84185

- Landeskrankenhaus Stolzalpe
  Adresse: A-8852 Stolzalpe, Stolzalpe 38
  Telefon: +43 3532 2424

- UKH Graz
  Adresse: A-8021 Graz, Göstinger Straße 24
  Telefon: +43 316 5050

- Diagnostikzentrum Graz f. CT und MRT GmbH
  Adresse: A-8043 Graz, Mariatroster Straße 43
  Telefon: +43 316 3130

Beteiligte Personen:

Univ.Prof. Dr.med. Andreas Sandner-Kiesling
Studienkoordinator (Prüfarzt), Facharzt für Anästhesie, Schmerzmedizin
Auenbruggerplatz
A-8010 Graz

Tel: +43 316 385 81858
email: andreas.sandner@meduni-graz.at

Michael Ofner
Studienorganisation, Medizinstudent
Adelsberg 288
A-8812 Mariahof

Tel: +43 650 4690288
email: meo1@gmx.at

Univ.Doz. Dr.med Siegfried Hofmann
Orthopädische Leitung, Facharzt für Orthopädie
Stolzalpe 38
A-8852 Stolzalpe

+43 3532 2424 2250
email: siegfried.hofmann@lkh-stolzalpe.at

OA Dr.med Peter Schmidt
Radiologische Leitung (MRT), Facharzt für Radiologie
Stolzalpe 38
A-8852 Stolzalpe

+43 3532 2424 2612
email: peter.schmidt@lkh-stolzalpe.at

OA Dr.med Engelbert Wallenböck
Unfallchirurgische Leitung, Facharzt für Unfallchirurgie
Göstinger Straße 24
A-8021 Graz

Tel: +43 316 5050
email: engelbert.wallenboeck@auva.at

Univ.Doz. Dr.med Peter Kullnig
Radiologie, Facharzt für Radiologie
Mariatrosterstraße 41
A-8043 Graz

Tel: +43 316 3130
email: pk@dzg.at

Sponsoren:

- keine

Einleitung und Case-Report:

Der Halleiner Manualtherapeut, Mohamed Khalifa, praktiziert in seiner Praxis seit Jahren eine Technik, die laut seinen Schilderungen äußerst erstaunliche Erfolge vorzuweisen habe. Die Khalifa-Therapie basiert auf der Theorie, dass er bei allen Geweben, die aus dem Mesoderm entstanden sind, z.B. Bänder, Menisci, etc, gezielt durch Druck von außen auf den Körper eine Heilung (Wachstum) induzieren könne. Khalifa berichtet von Erfolgsquoten über 90%, unter anderem abhängig von Alter und den Begleiterkrankungen der Patienten. Bänder und andere aus dem Mesoderm entstandene Gewebe können wieder wachsen. Das Wachstum könne gezielt von außen initiiert und gesteuert werden.
Einen Hinweis auf den möglichen Wahrheitsgehalt seiner Aussagen liefert ein von uns überprüfter Fall des 24 jährigen Herrn Peter G.
Nach einem Fußballspiel wurde bei ihm ein rupturiertes vorderes Kreuzband (=ACL) und eine Läsion des Innenmeniskushinterhorns am Knie links mittels Funktionsprüfung und Magnet Resonanz Tomographie (=MRT) diagnostiziert. Nach der Therapie von Herrn Khalifa war die Funktion des Kniegelenks überraschender Weise klinisch wieder hergestellt und kein Schubladenphänomen mehr vorhanden. Vier Monate nach der Behandlung brachte ein Kontroll MRT den morphologischen Nachweis, dass die Bänder wieder hergestellt waren und die Läsion im Meniskus verschwunden war.

Hintergrund:

Seit über 20 Jahren arbeitet Mohamed Khalifa mit seiner Technik an Patienten. Er erzählt, dass er täglich um 3Uhr morgens aufsteht und 4-5 Stunden diverse Übungen für seine Hände macht um diese sensibel für Veränderungen am Körper seiner Patienten zu machen und ertasten zu können, wo er seine Technik einsetzen muss bzw. wo er auf der Haut drücken muss. (Parallelen zur Akupressur).
Er therapiert 15 Patienten/Woche (täglich 3 Patienten zwischen 9 und 14 Uhr). Früh abends geht er wieder zu Bett, da es laut seinen Schilderungen eine sehr anstrengende Arbeit sei.
Laut Zeitungsberichten und dem Buch „Heilen statt reparieren“ (Niederführ, 2007) suchten bereits viele Prominente, unter anderem Stefanie Graf, Stefan Koubek, Roger Federer, Boris Becker (Bild Zeitung 3.12 1996), viele Weltklassekletterer, Fußballer, Skifahrer und andere seine Praxis auf. Franziska von Almsick bedankte sich kurz vor Ihrem spektakulären Comeback (5-facher Europameistertitel 2002 Rostock) offiziell auf ihrer Homepage bei Mohamed Khalifa.
Dies sind nur wenige der bekannten Beispiele dafür, die es wert sind, die von Herrn Khalifa geschilderten funktionellen und anatomischen Wiederherstellungsfallzahlen zu überprüfen.

Erklärungsmodell: Dieses kommt aus der Quantenphysik. Durch Meditation und Übungen könnte Khalifa es schaffen seine Zellen in Resonanz zu bringen und so eine innere Kohärenz zu erreichen – seine Hände als Biosensoren zu nutzen.
(Seto et al., 1992, Becker, 1990, Pienta and Coffey, 1991, Peterson, 1997, McCraty et al., 1993, Childre, 1994, Guy et al., 1975)
Durch den Druck auf die Haut könnte aufgrund der kristallinen Struktur der meisten Körperzellen (Festkörper Biochemie) (Boulingand, 1978) ein piezoellektrischer Effekt entstehen, der einen kohärenten elektromagnetischen Impuls erzeugt (Oschman, 1991, McGintie, 1995). Dieser könnte durch gezielte Informationen Zellen ent/- differenzieren (Bischof, 2005, Fröhlich, 1988). Eine Heilung könnte in so kurzer Zeit erfolgen, weil nach Einsteins Relativitätstheorie eine Zeitdilatation stattfindet, je näher sich Vorgänge der Lichtgeschwindigkeit nähern. Diese Effekte würden in annähernd in Lichtgeschwindigkeit ablaufen (Niederführ, 2007).
Auch Biophotonen (Licht) könnten einen entscheidenden Einfluss haben.

Fragestellung: Kann durch Druck auf die Haut ein völlig rupturiertes vorderes Kreuzband im Kniegelenk mit total rupturiertem Synovialschlauch wieder hergestellt werden - mit einer einzigen Behandlung von etwa 30-60min?

Hypothese: Im Sinne der Nullhypothese glauben wir, dass es sich bei dem vorgestellten Fall um einen Zufallsbefund durch eine Spontanheilung handelt.
Als entsprechende Alternativhypothese bleibt einerseits die Möglichkeit, dass völlig rupturierte Bänder im Kniegelenk (z.B. das ACL), durch Druck auf die Haut, in kürzester Zeit wieder heilen bzw. wachsen können (anatomisch und funktionell wieder hergestellt sind) oder andererseits, dass zumindest eine funktionelle Wiederherstellung möglich ist.

Erwartete Ergebnisse:
Es ist zu erwarten, dass sich nach einer einmaligen Behandlung einer Gruppe durch einen Therapeuten, der ausschließlich mit manuellen Techniken arbeitet, keine wesentlichen Unterschiede zur Vergleichsgruppe ergeben werden (Nullhypothese).

Bedeutung/Erkenntnisse:
Die Arthroskopie ist eine der häufigsten Operationen weltweit. Es gibt zahlreiche Studien, die deren eingesetzte Häufigkeit und Notwendigkeit ernsthaft in Frage stellen (Moseley et. al.,2002, Büchler, 2004). Sollte eine Abklärung bzw. sogar Heilung in vielen Fällen ohne ein invasives Verfahren möglich sein, wäre dies ein entscheidender Fortschritt in der Medizin und würde zusätzlich enormes Zeit- und Kosteneinsparungspotential mit sich bringen. Außerdem würde ein nicht invasives Verfahren die Komplikationsraten deutlich vermindern und die Lebensqualität der Patienten drastisch erhöhen.

Neuigkeitswert: Sollte sich herausstellen, dass die Schilderungen des Herrn Khalifa sich als richtig herausstellen, wäre der Neuigkeitswert ein Quantensprung in der Behandlung des rupturierten ACL.
Eine Zelldifferenzierung durch Strom ist bei erwachsenen Menschen nicht beschrieben (bei Fröschen wachsen nach Anlegen eines negativen Stromes ähnlich wie bei Salamandern wieder Gliedmaßen nach. Bei Kindern können abgetrennte Fingerspitzen nach Elektrostimulation wieder nachwachsen). Eine derartige Praxisanwendung und Umsetzung dieser Erkenntnis würde ein neues Bild von Heilungsprozessen verlangen. Ein Strom als Informationsquelle für lebende Organismen. In Amerika ist Quantenmedizin und Informationsmedizin bereits in einigen Zentren (Boston, Washington DC) Standard. In Österreich müsste dafür Vieles neu überdacht werden.
Eine spontane Heilung des ACL wird in der Literatur mit ≤ 5% angegeben, allerdings nur funktionell. Eine funktionelle und anatomische Spontanheilung wurde bislang nicht beschrieben.

Gender medicine: Es ist anzunehmen, dass sich mesodermale Zellen, bzw. in konkretem Falle Bindegewebszellen bei Männern und Frauen gleich verhalten, weshalb der Nutzen dieses Projekts oder seiner Erkenntnis für Männer und Frauen gleichermaßen bedeutsam wäre.

Studiendesign: Prospektive, klinisch kontrollierte, randomisierte, untersucherblinde multizentrische Studie bei 40 Patienten.

Methodik:

Diese Studie benötigt 40 Patienten mit einer fachärztlich bestätigten totalen ACL-Ruptur. Die Erstdiagnose beruht auf einer MRT-Untersuchung und zusätzlicher klinischer Untersuchung und Funktionstestung nach international anerkannten Scores. Nach Aufklärung und Einverständnis werden diese randomisiert und in 2 Gruppen eingeteilt.
Die 1.Gruppe (ST) erhält eine konventionelle Standardtherapie.
Die 2. Gruppe (STK) erhält die Standardtherapie plus eine einmalige Behandlung bei Herrn Khalifa.
Drei Monate nach der ersten Behandlung wird ein Kontroll-MRT durchgeführt um eine mögliche anatomische Veränderung zu erfassen.
Außerdem wird von beiden Gruppen zu drei Zeitpunkten im Studienverlauf ein Fragebogen (u. verschiedene Scores) ausgefüllt, der die subjektiven Einschränkungen, Schmerzen, Belastungen etc. erfassen soll.
Der erste zum Zeitpunkt des Erstgesprächs, der zweite innerhalb von 24 Stunden nach der ersten Behandlung (plus Funktionsprüfung) und der dritte bei der Abschlussuntersuchung, die innerhalb von 3 Tagen nach dem Kontroll-MRT durchgeführt wird.

Methodik im Detail:

Population: 2 Patientengruppen zu je 20 Personen.

Einschlusskriterien:
- Alter: Zwischen 18 und 45 Jahren, sportlich, ASA I
- Körpergewicht: Broca ± 15%
- Frische vollständige vordere Kreuzbandruptur im Knie mit total rupturierten Synovialschlauch ev. zusätzliche Verletzungen im Knie. (Seitenbandläsionen, Meniskusläsionen…)
- Funktionsstörung im Kniegelenk: Streck und/oder Beugehemmung, und/oder Instabilität im betroffenen Kniegelenk nach adäquatem Trauma.
- morphologisches Korrelat (MRT) zum klinischen Nachweis einer Knieverletzung
- Nach der Diagnose bis zur 1. Behandlung: Gang nur mit Krücken
- Keine akute OP Indikation

Ausschlusskriterien:
- Voroperationen am betroffenen Gelenk (Knie)! (dazu zählen auch Arthroslopien!)
- Diabetes mellitus
- Blutdruck: Systolisch über 150mmHg; diastolisch über 100mmHg
- fehlende Einverständniserklärung

Patientenrekruktierung und Randomisierung
Die dafür nötigen Patienten werden am LKH Stolzalpe oder am UKH Graz, über die Möglichkeit teilzunehmen informiert (Freiwilligkeit).

Vor der Teilnahme an der Studie wird von den Patienten (Studienteilnehmern) bestätigt, dass sie mit der Vorgehensweise einverstanden sind (informed consent). Dazu erhalten die Patienten die dafür nötigen Informationen in allgemein verständlicher schriftlicher Form. Es wird ihnen ausreichend Zeit und Gelegenheit gegeben, offene Fragen zu klären.

Sie können jederzeit und ohne Angabe von Gründen diese Einverständniserklärung widerrufen und aus der Studie aussteigen, ohne dass hierdurch ein Nachteil für die weitere medizinische Betreuung entsteht.
Sollten sich zu wenig Patienten über den Zeitraum von 6 Monaten finden, wäre eine Option über Fußballvereine/Skivereine in der Steiermark (Risikogruppen) an Patienten zu gelangen, die sich dann am LKH Stolzalpe oder UKH Graz, nach Einwilligung, mit in die Studie einbauen ließen.
Eine Randomisierung erfolgt durch das zur Verfügung gestellte Programm Randomizer (www.randomizer.at).

Diagnostisches/Therapeutisches Schema:
Bei allen Patienten wird zum erstmöglichen Termin nach der Knieverletzung eine Klinische Untersuchung mit Funktionsprüfung durchgeführt.
(Sens.: 96%; Spez.: 87%)

Klinische Untersuchung:
- Beinachsen, Seitenvergleich
- Schwellung, Entzündungszeichen, Auffälligkeiten

Tests:
- Flexion/Extension d. Gelenks mittels Goniometer u. Neutral/Nullmethode
- Schubladentest (Kreuzbänder) in 90° Flexion
  mit und ohne Rotation (passiv) Sens.: 83% Spez.: 94%
- Pivot-Shift Test (Kreuzbänder)
  und Reverse-Pivot-Shift Test Sens.: 82% Spez.: 96%
- Lachmanntest (Kreuzbänder) mit
  Definition der Anschlaghärte Sens.: 89% Spez.: 98%
- Varus-Valgusstress (Seitenbänder) Aufklappbarkeitsprüfung in Rückenlage
  in Streck- und mittlerer Beugestellung Sens.: 92% Spez.: 79%
- KT 1000 Knieathrometer Test; Sens.: 92% Spez.: 95%

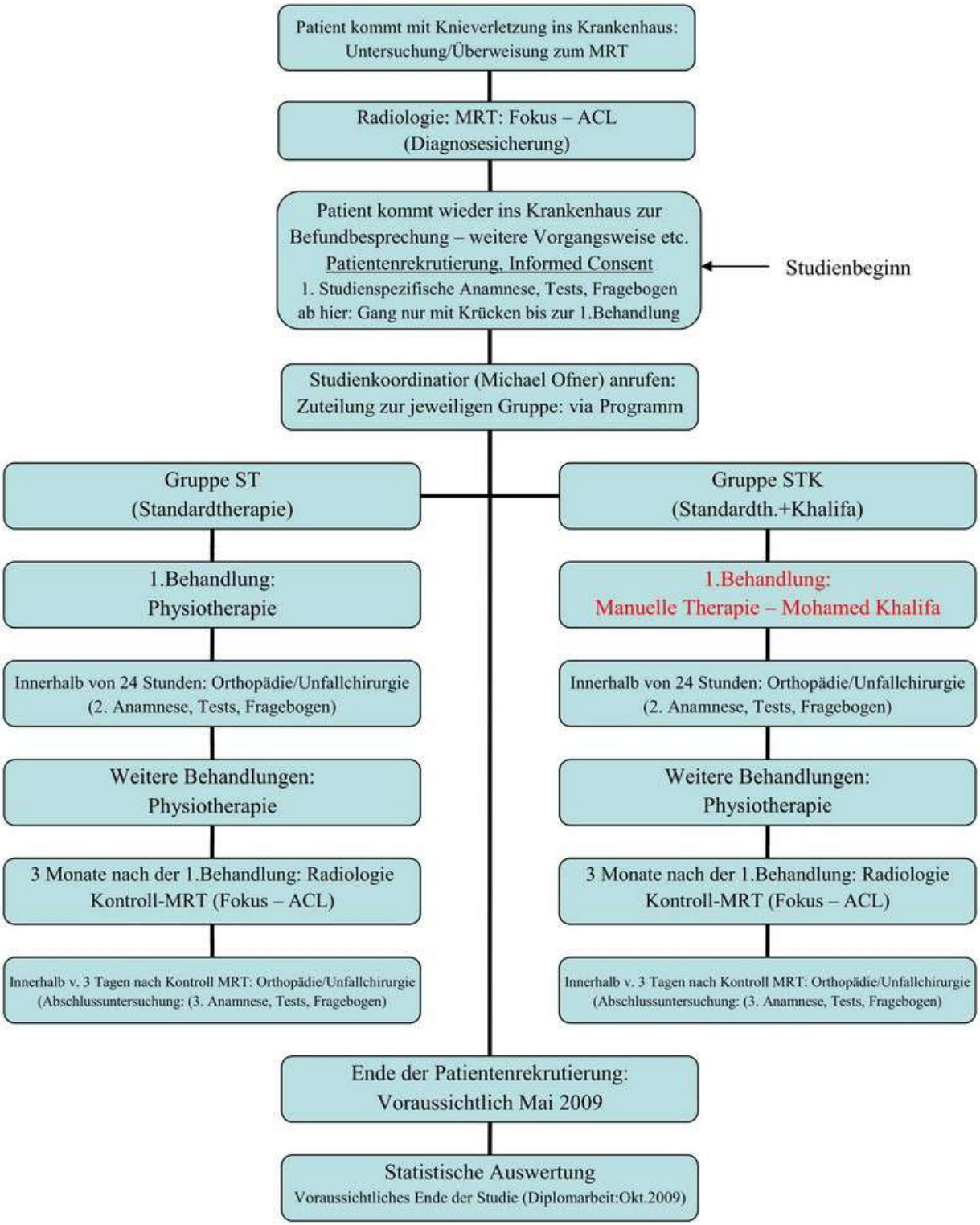
Zusätzlich wird zum ehest möglichen Zeitpunkt eine MRT mit einer Schichtdicke von 1,5mm durchgeführt und der klinische mit einem radiologischen Befund bestätigt (Spezielle Schnittebene – Hauptaugenmerk: ACL - nach genauem MRT-Untersuchungsprotokoll).
Sens: 93 % Spez.: 95%
Die Kombination der Klinischen Untersuchung, Anamnese, Funktionstests und der Bildgebung erhöht die Gesamtspezifität und Sensitivität.

Von allen Patienten wird zu drei Zeitpunkten (Erstuntersuchung, 24-Stunden nach der ersten Behandlung, Abschlussuntersuchung) ein Fragebogen (u.verschiedene Scores) ausgefüllt, der die subjektiven Einschränkungen, Schmerzen und Belastungen etc. erfassen soll.

Die Gruppe ST wird konventionell mit Physiotherapie (gleich wie die 2.Gruppe nach definierten Behandlungsschema/-protokoll) behandelt.
Nach der ersten Behandlung wird innerhalb von 24 Stunden noch einmal klinisch getestet (+ 2. Fragebogen). Nach 3 Monaten ab der Erstbehandlung wird ein Kontroll-MRT durchgeführt und abermals klinisch getestet (+3. Fragebogen) um zu dokumentieren ob und was sich an der Verletzung verändert hat.
Die Gruppe STK erhält zusätzlich zur Physiotherapie eine einmalige Behandlung von Herrn Khalifa, welche die erste Behandlung im Verlauf darstellt. (Ablauf ansonsten gleich wie in Gruppe ST). Mit dem Kontroll-MRT und der abschließenden klinischen Untersuchung nach 3 Monaten kann der Nachweis erbracht werden ob tatsächlich eine Heilung der Verletzung eingetreten ist.

Die Kombination der oben genannten Methoden bringt die höchste Wahrscheinlichkeit, sehr hohe Sensitivität und Spezifität, eine genaue Aussage über das betroffene Gelenk (Band) tätigen zu können.

Zeitlicher Ablauf



Statistische Methoden/Auswertung:

Fallzahlberechnung:
Nach den allgemeinen Grundsätzen klinischer Studien ist die geringstmögliche und höchstnötige Patientenanzahl zu wählen.
Entsprechend den vorliegenden Daten der Literatur wird eine Spontanheilung bei Ruptur des ACL ≤ 5% angegeben. Den Aussagen des Herrn Khalifa zufolge müssten bei mindestens 90% seiner Patienten eine Heilung des ACL auftreten (Eine Heilung bei 50% wäre bereits eine Sensation).
Aufgrund dieser Differenz ist anzunehmen, dass mit einem geringen Patientenkollektiv bereits eine zuverlässige Aussage zur Kernfrage getroffen werden kann. Wir nehmen 20 Patienten pro Gruppe an.

Ein p-Wert < 0,05 gilt als signifikant. Nach Berechnung durch den Fischer-Exact-Test, erhält man signifikante Ergebnisse, (bei großzügigen Streuungsbreiten), sollten sich im Zeitverlauf bei 2 (od.3) Patienten in der Gruppe ST (Vergleichsgruppe) bzw. bei mindestens 9 (od.11) Patienten in der Gruppe STK Veränderungen in den Variablen Anatomie und/oder Funktion zeigen.

Datenmanagement:
Die Erfassung der Daten (Funktionstests, MRT-Befunde, Fragebögen) erfolgt mittels Eingabe in Microsoft Excel. Die biometrische Auswertung der Daten erfolgt zentral.

Auswertung:

Zur statistischen Auswertung wird das Programm SPSS verwendet.
Die primäre Variable (anatomische und funktionelle Heilung des ACL) wird durch die Kombination von MRT-Befund und Funktionsprüfung erhoben.

Eingeleitet werden die statistischen Berechnungen mit deskriptiven Analysen für alle Variablen in den 2 Patientengruppen und zu allen 3 Zeitpunkten.
Die Ergebnisse werden als Median od. Mittelwert (je nach Normalverteilung) der Einzelwerte dargestellt. Außerdem werden Quartilen-, Minumum und Maximum bzw. die Standardabweichungen errechnet.

Vergleiche der Untersuchungsergebnisse oder verschiedener Therapieformen werden mittels Wilcoxontest berechnet.

Boxplot, Bland-Altman-Plot, Streu- und Balkendiagramme werden zur graphischen Darstellung verwendet.
Es werden die zeitlichen Veränderungen zwischen den Untersuchungszeitpunkten für jeden Patient und als Vergleichswert für die 2 Gruppen genauestens analysiert.

Als sekundäre Parameter werden die Korrelationen zwischen den Parametern der verschiedenen Betrachtungsebenen (klinische Parameter, bildgebendeVerfahren, und den Scores) erhoben, sowie die Frage, ob bei einer solchen Verletzung auch Spontanheilungen möglich sind bzw. wie häufig diese auftreten und ob diese auch in einem so kurzen Zeitraum ohne eine solche Intervention auftreten können.

Sicherheitsparameter/Patientensicherheit:

Sämtliche Diagnose- und Therapieentscheidungen im Beobachtungszeitraum werden durch die jeweiligen teilnehmenden Kliniken/Institute getroffen.

Unerwünschte Ereignisse:
Eine Ruptur ist bei den Patienten schon vorhanden – im Idealfall könnte also eine Heilung eintreten.
Die Wahrscheinlichkeit dass unerwünschte Ereignisse eintreten wird als äußerst gering eingestuft.
Durch den lokalen Druck auf die Haut könnte lediglich ein Druckschmerz entstehen. Aufgrund einer möglichen vaso-vagalen Reaktion könnten kurzfristige Kreislaufreaktionen eintreten: Übelkeit, Schwindel, etc.
Für die Dokumentation und Meldung (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse ist der zuständige Orthopäde/Unfallchirurg verantwortlich.

Ethische Aspekte:

Die Studie ist gemäß den Richtlinien des Good Clinical Practice angelegt und entspricht den Anforderungen der Deklaration von Helsinki (2004) zur Durchführung klinischer Studien an Menschen.

In dieser Studie werden klinisch allgemein anerkannte Untersuchungs- und Diagnoseverfahren eingesetzt.
Einzige therapeutische Besonderheit ist eine einmalige Behandlung der Patienten bei Herrn Khalifa, ähnlich einer Akupressurbehandlung.

Es ist keine Testung neuer Medikamente oder invasiver Therapieverfahren vorgesehen, daher fällt diese Studie nicht unter das Arzneimittelgesetz oder das Medizinproduktegesetz. Eine zusätzliche Patientenversicherung nach AMG/MPG ist daher nicht erforderlich.
Alleinige Abweichung von der sonst üblichen Standarddiagnostik ist ein Kontroll-MRT 3 Monate nach der 1. Behandlung, welches aber laut zuständigen Radiologen keine Strahlenbelastung oder sonstige bekannten Risiken birgt.
Die Studiendurchführung erfolgt bei positivem Votum der zuständigen Ethikkommission sowie nach Aufklärung und Einwilligung des einzelnen Patienten.

Datenschutz: Alle Patienten werden ausführlich über Studienaufbau und Durchführung informiert und geben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Untersuchung/Therapie und zur Veröffentlichung der anonymisierten Daten. Die personenbezogenen Daten werden alle durch Zuweisung einer Patientennummer anonymisiert vertraulich behandelt. Den zur Entschlüsselung erforderlichen Code hat nur der Studienbetreuer.
Alle Unterlagen der klinischen Studie werden sorgfältig archiviert und an einem sicheren Ort aufbewahrt.

Publikation:
- Diplomarbeit
- Abstract
- Posterpräsentation
- peer-review Journal

Zeitplan:
Beginn der Studie: Voraussichtlich Okt.2008
Ende der Studie: Okt. 2009

Reccourcen:
Orthopädie/Unfallchirurgie: Anamnese, Klinische Untersuchung, Fragebogen, Scores
Radiologie: MRT (im Rahmen einer Diagnose-Abklärung), + Kontrolluntersuchung
Statistik: Planung durch Vertreter des Institutes medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation

Unterschriften:

Ich habe das vorliegende Protokoll sorgfältig gelesen und überprüft. Ich bin mit den darin genannten Anforderungen und Bedingungen einverstanden und willige ein, die Studie entsprechend den Grundsätzen der Guten Klinischen Praxis (GCP) durchzuführen.
Ich stimme dem Zeitplan zu.

Cand.med. Michael Ofner	Univ-Doz.Dr.Siegfried Hofmann	OA Dr.Peter Schmidt
Univ.Prof.Dr.Andreas-Sandner-Kiesling	OA Dr. Engelbert Wallenböck	Univ.Doz.Dr. Peter Kullnig

Literaturverzeichnis:

Siehe Literaturverzeichnis oben!

Epilog:

Zitate:

Univ.Prof. Dr. Fellinger 15.5.08
„Spontanheilungsmöglichkeit beim vorderen Kreuzband ist gleich null!“

OA Dr. Wallenböck 15.5.08
„Wenn der Synovialschlauch steht und damit eine Durchblutung gegeben ist, könnte eine Heilung möglich sein. Im MRT aber frühestens nach 6 Monaten eher später sichtbar!“

OA Dr. Kastner 15.5.08
„Spontanheilung kann ich mir nur vorstellen wenn der Synovialschlauch erhalten ist! Bei Totalruptur ist das unvorstellbar!“

Beilage:

1. **Patienteninformation und Einwilligungserklärung**
2. **Fragebogen, Scores**

Fragebogen (Version 2.1):

Auszufüllen: (Teil 2 immer während der Untersuchungen (3mal) vom Arzt;
Teil 1 immer nach den Untersuchungen (3mal) vom Patienten)

1. Nach/bei der Erstuntersuchung inkl. MRT
2. Nach/bei der zweiten Untersuchung (innerhalb v.24h nach der 1. Therapie)
3. Nach/bei der Abschlussuntersuchung samt MRT Ergebnis und Befund

Daten zur Person **Patientennummer:**

männlich □ weiblich □	
Geschlecht	**Alter**
Größe	**Gewicht**
Nationalität	**Muttersprache**
Name des behandelnden Arztes	**Krankenhaus, Adresse d. Arztes**
Name des behandelnden Physiotherapeuten	**Ort, Adresse d. Physiotherapeuten**

Datum

Teil 1 (Vom Patienten auszufüllen)

1) Allgemeines (vom Patienten auszufüllen):

a) Wer lebt mit Ihnen im Haushalt? (Mehrfachantworten möglich)

Ich lebe allein ☐ (Ehe)partner/in ☐ Kinder ☐ (Schwieger)Eltern ☐ Andere ☐

b) Welche Schulbildung haben Sie?

Keinen Abschluss ☐ Volksschule/Hauptschule ☐ Realschule/Mittelschule ☐

Fachhochschule ☐ Universität ☐

c) Sind Sie Raucher? Ja, oder vor kurzem aufgehört ☐, wie viele Zigaretten/Tag____ Nein ☐

☐, wie viele Jahre____

d) Wie häufig trinken Sie Alkohol?

Regelmäßig ☐ Gelegentlich ☐ Selten ☐ Nie ☐

e) Sind bzw. waren Sie vor Ihrer Verletzung erwerbstätig? Ja ☐ Nein ☐

f) Sind/ waren Sie aufgrund Ihrer Verletzung arbeitsunfähig?

Nein ☐ Ja ☐, wie lange (wie viele Tage)_____

g) Welchen Beruf üben/übten Sie aus?

☐ Angestellte/r ☐ Selbstständig ☐ in Ausbildung/Umschulung ☐

☐ Schüler/Student ☐ Arbeitslos ☐ Sonstiges_____

Berufsbezeichnung: _____

h) Wie war Ihr allgemeines Wohlbefinden in den letzten 10 Tagen?
(0=schlecht, 10= sehr gut)

0☐ 1☐ 2☐ 3☐ 4☐ 5☐ 6☐ 7☐ 8☐ 9☐ 10☐

i) Wie viele Stunden haben Sie in der Nacht auf heute geschlafen?

Weniger als 6 ☐ 6-7 Stunden ☐ 7-8 Stunden ☐ 8-9 Stunden ☐ mehr als 9 ☐

j) Sonstige Beschwerden?

Übelkeit	☐	Schwindel	☐
Magenbeschwerden	☐	Übermäßiges Schwitzen	☐
Appetitlosigkeit	☐	Verstopfung	☐
Andere:_____			☐

2) IKDC – International knee documentation comittee (vom Patienten ev. mit Arzt auszufüllen):

a) Wie intensiv ist Ihre sportliche Betätigung (ohne Verletzung)?

☐ Ich bin ambitionierte/r Sportler/in

☐ Ich bin gut durchtrainiert und treibe häufig Sport

☐ Ich treibe ab und zu Sport

☐ Ich treibe nie Sport

b) Wie würden Sie Ihren allgemeinen Gesundheitszustand beurteilen?

Hervorragend ☐ Sehr Gut ☐ Gut ☐ Mäßig ☐ Schlecht ☐

c) Wie würden Sie Ihren derzeitigen Allgemeinzustand im Vergleich zu Ihrem Zustand vor einem Jahr beurteilen?

☐ Viel besser als vor einem Jahr

☐ Etwas besser als vor einem Jahr

☐ Genauso wie vor einem Jahr

☐ Etwas schlechter als vor einem Jahr

☐ Viel schlechter als vor einem Jahr

d) Es folgt eine Liste von Aktivitäten, die an einem typischen Tag anfallen können. Werden Sie bei diesen Aktivitäten durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand (Verletzung) eingeschränkt und wenn ja, in welchem Umfang?

	Ja, sehr eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
Anstrengende Aktivitäten wie Laufen, schwere Gegenstände heben, an anstrengenden Sportarten teilnehmen (z.B. Tennis, Volleyball, Skifahren)	☐	☐	☐
Mäßig anstrengende Aktivitäten, wie z.B. einen Tisch umstellen, staubsaugen, Kegeln oder Golf spielen	☐	☐	☐
Lebensmittel hochheben oder tragen	☐	☐	☐
Mehrere Treppen hochsteigen	☐	☐	☐
Eine Treppe hochsteigen	☐	☐	☐
Sich bücken, knien oder in die Hocke gehen	☐	☐	☐
Mehr als 1,5km gehen	☐	☐	☐
Mehrere Straßenblöcke gehen	☐	☐	☐
Sich baden oder aus/anziehen	☐	☐	☐
Öffentliche Verkehrsmittel benutzen	☐	☐	☐

e) Hatten Sie in den vergangenen 2 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Verfassung Schwierigkeiten bei Ihrer Arbeit oder bei anderen normalen täglichen Aktivitäten?

	Ja	Nein
Ich musste für meine Arbeit oder andere Aktivitäten die vorgesehene Zeit reduzieren.	☐	☐
Ich konnte nicht so viel leisten wie ich wollte.	☐	☐
Ich war in meiner Arbeit oder in anderen Aktivitäten eingeschränkt.	☐	☐
Ich hatte Schwierigkeiten meine Arbeit oder andere Aktivitäten auszuführen.	☐	☐

f) Hatten Sie in den vergangenen 2 Wochen aufgrund seelischer Probleme Schwierigkeiten bei Ihrer Arbeit oder bei anderen normalen täglichen Aktivitäten? Waren Sie z.B. deprimiert oder unruhig?

	Ja	Nein
Ich musste für meine Arbeit oder andere Aktivitäten die vorgesehene Zeit reduzieren.	☐	☐
Ich konnte nicht so viel leisten wie ich wollte.	☐	☐
Ich habe meine Arbeit oder andere Aktivitäten nicht so sorgfältig wie gewöhnlich ausgeführt	☐	☐

g) Inwieweit haben Ihre körperliche Verfassung Ihre gesellschaftlichen Aktivitäten mit Familie, Freunde, Nachbarn oder anderen Gruppen in den vergangenen 2 Wochen beeinträchtigt?

Überhaupt nicht ☐ Etwas ☐ Mäßig Stark ☐ Ziemlich stark ☐ Extrem stark ☐

h) Wie stark waren Ihre Schmerzen in den vergangenen 2 Wochen?

Keine Schmerzen ☐ sehr gering ☐ gering ☐ Mäßig Stark ☐ stark ☐ Extrem stark ☐

i) Inwieweit wurde Ihre normale Arbeit in den vergangenen 2 Wochen durch Ihre Schmerzen beeinträchtigt?

Überhaupt nicht ☐ etwas ☐ Mäßig Stark ☐ ziemlich stark ☐ Extrem stark ☐

j) Die folgenden Fragen betreffen Ihren Gemüts- und Allgemeinzustand in den vergangenen 2 Wochen. Wie oft hatten Sie diese Gefühle in den vergangenen 2 Wochen?

	Immer	Fast Immer	Ziemlich Oft	Manchmal	Gelegentlich	Nie
Waren Sie durchwegs voll Energie und Schwung?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Waren Sie sehr nervös?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Waren Sie ruhig und gelassen?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Hatten Sie viel Energie?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Fühlten Sie sich niedergeschlagen und traurig?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Fühlten Sie sich erschöpft?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Waren Sie glücklich?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Fühlten Sie sich müde?	☐	☐	☐	☐	☐	☐

k) Wie häufig wurden Ihre gesellschaftlichen Aktivitäten in den vergangenen 2 Wochen durch Ihre körperliche Verfassung oder seelische Probleme beeinträchtigt?

Immer ☐ Fast immer ☐ Ziemlich häufig ☐ Manchmal ☐ Selten ☐ Nie ☐

l) Inwieweit sind die folgenden Aussagen in Bezug auf Ihre Person richtig oder falsch?

	Unbedingt richtig	Überwiegend richtig	Ich weiß nicht	Überwiegend falsch	Unbedingt falsch
Ich glaube ich bin etwas krankheitsanfälliger als andere Leute.	☐	☐	☐	☐	☐
Ich bin so gesund wie jeder andere.	☐	☐	☐	☐	☐
Ich erwarte dass sich mein Gesundheitszustand verschlechtert.	☐	☐	☐	☐	☐
Mein Gesundheitszustand ist ausgezeichnet.	☐	☐	☐	☐	☐

m) Was ist die höchste Aktivitätsstufe, die Sie ohne erhebliche Schmerzen im Knie ausüben können?

☐ Sehr anstrengende Aktivitäten wie Springen oder Drehbewegungen bei einseitiger Fußbelastung (z.B. Basketball oder Fußball)

☐ Anstrengende Aktivitäten wie schwere körperliche Arbeit, Skifahren oder Tennis

☐ Mäßig anstrengende Aktivitäten wie mäßige körperliche Arbeit, Laufen od. Joggen

☐ Leichte Aktivitäten wie Gehen, Haus- oder Gartenarbeit

☐ Ich kann aufgrund der Schmerzen im Knie keine der oben genannten Aktivitäten ausführen.

n) Wie oft hatten Sie in den vergangenen 2 Wochen Schmerzen?
(0=nie, 10= ständige Schmerzen)

0☐ 1☐ 2☐ 3☐ 4☐ 5☐ 6☐ 7☐ 8☐ 9☐ 10☐

o) Wie stark sind Ihre Schmerzen jetzt?
(0=kein Schmerz, 10= extrem schmerzhaft)

0☐ 1☐ 2☐ 3☐ 4☐ 5☐ 6☐ 7☐ 8☐ 9☐ 10☐

p) Wie steif oder geschwollen war Ihr Knie während der vergangenen 2 Wochen?

Überhaupt nicht ☐ Etwas ☐ Ziemlich ☐ Sehr ☐ Extrem ☐

q) Was ist die höchste Aktivitätsstufe, die Sie ohne erhebliches Anschwellen des Knies ausüben können?

☐ Sehr anstrengende Aktivitäten wie Springen oder Drehbewegungen bei einseitiger Fußbelastung (z.B. Basketball oder Fußball)

☐ Anstrengende Aktivitäten wie schwere körperliche Arbeit, Skifahren oder Tennis

☐ Mäßig anstrengende Aktivitäten wie mäßige körperliche Arbeit, Laufen od. Joggen

☐ Leichte Aktivitäten wie Gehen, Haus- oder Gartenarbeit

☐ Ich kann aufgrund der Schmerzen im Knie keine der oben genannten Aktivitäten ausführen.

r) Hatten Sie in den vergangenen 2 Wochen oder seit dem Auftreten Ihrer Verletzung ein gesperrtes/ blockiertes Knie oder ist es aus- und wieder eingeschnappt? Ja ☐ Nein ☐

s) Was war die höchste Aktivitätsstufe, die Sie ohne erhebliche Knieschwäche verursachte Gangunsicherheit einhalten können?

☐ Sehr anstrengende Aktivitäten wie Springen oder Drehbewegungen bei einseitiger Fußbelastung (z.B. Basketball oder Fußball)

☐ Anstrengende Aktivitäten wie schwere körperliche Arbeit, Skifahren oder Tennis

☐ Mäßig anstrengende Aktivitäten wie mäßige körperliche Arbeit, Laufen od. Joggen

☐ Leichte Aktivitäten wie Gehen, Haus- oder Gartenarbeit

☐ Ich kann aufgrund der Schmerzen im Knie keine der oben genannten Aktivitäten ausführen.

t) Was ist die höchste Aktivitätsstufe, an der Sie regelmäßig teilnehmen können?

☐ Sehr anstrengende Aktivitäten wie Springen oder Drehbewegungen bei einseitiger Fußbelastung (z.B. Basketball oder Fußball)

☐ Anstrengende Aktivitäten wie schwere körperliche Arbeit, Skifahren oder Tennis

☐ Mäßig anstrengende Aktivitäten wie mäßige körperliche Arbeit, Laufen od. Joggen

☐ Leichte Aktivitäten wie Gehen, Haus- oder Gartenarbeit

☐ Ich kann aufgrund der Schmerzen im Knie keine der oben genannten Aktivitäten ausführen.

u) Wie schwierig sind aufgrund Ihres Knies die folgenden Aktivitäten für Sie?

	Überhaupt nicht schwierig	Minimal schwierig	Ziemlich Schwierig	Extrem Schwierig	Unmöglich
Treppe hochsteigen	☐	☐	☐	☐	☐
Treppe hinuntergehen	☐	☐	☐	☐	☐
Auf dem verletzten Knie knien	☐	☐	☐	☐	☐
Hockstellung (90° und darüber)	☐	☐	☐	☐	☐
Normal sitzen	☐	☐	☐	☐	☐
Vom Stuhl aufstehen	☐	☐	☐	☐	☐
100m schnell geradeaus laufen	☐	☐	☐	☐	☐
Hochspringen und auf dem betroffenen Bein landen, ev.tänzeln	☐	☐	☐	☐	☐
Beim Gehen (Laufen) schnell anhalten und starten	☐	☐	☐	☐	☐
Gehen über 1km	☐	☐	☐	☐	☐
30min stehen (z.B. in einer Warteschlange)	☐	☐	☐	☐	☐

Wie würden Sie die Funktion Ihres Knies beurteilen?
(0= sehr schlecht, 10= ausgezeichnete Funktion)

v) Funktionsfähigkeit vor der Knieverletzung

0☐ 1☐ 2☐ 3☐ 4☐ 5☐ 6☐ 7☐ 8☐ 9☐ 10☐

w) Derzeitige Funktionsfähigkeit Ihres Knies

0☐ 1☐ 2☐ 3☐ 4☐ 5☐ 6☐ 7☐ 8☐ 9☐ 10☐

x) Haben Sie Schmerzen meist zu einer besonderen Tageszeit?

zeitunabhängig ☐ morgens ☐ mittags ☐ nachmittags ☐ abends ☐ nachts ☐

y) Auf welche Ursachen führen Sie Ihre Schmerzen zurück?

Verletzung ☐ körperliche Belastung ☐ Psyche ☐ andere Ursachen ☐ _____

3) Sonstiges (vom Patienten alleine auszufüllen):

a) Wie beurteilen Sie in Summe die persönliche Beziehung mit dem zuständigen Arzt (Orthopäden/Unfallchirurgen)?

Sehr gut ☐ Gut ☐ Genügend ☐ Mangelhaft ☐

b) Wie empfanden Sie die Höflichkeit/ Freundlichkeit des zuständigen Arztes (Orthopäden/Unfallchirurgen)?

Sehr gut ☐ Gut ☐ Genügend ☐ Mangelhaft ☐

c) Wie war/ist Ihr Vertrauen zu dem zuständigen Arzt (Orthopäden/Unfallchirurgen)?

Sehr gut ☐ Gut ☐ Genügend ☐ Mangelhaft ☐

d) Wurden Ihnen die Diagnosen klar und verständlich vermittelt?

Klar, keine Unklarheiten ☐ einigermaßen klar ☐ Viele offene Fragen ☐ alles unklar ☐

e) Sind Sie mit der bisherigen Therapie insgesamt zufrieden?

Voll zufrieden ☐ Größtenteils ☐ Weniger zufrieden ☐ Nicht zufrieden ☐ noch keine Th. ☐

f) Sind Sie von Ihrem Arzt (Orthopäden/Unfallchirurgen) behutsam behandelt worden?

Immer ausgezeichnet ☐ meistens ☐ selten ☐ nie gut, grob ☐

g) Würden Sie Ihre Verletzung gerne operieren lassen?

Ja, unbedingt ☐ eventuell ☐ vorher probiere ich alles andere aus ☐ auf keinen Fall ☐

h) Wie beurteilen Sie in Summe die persönliche Beziehung zu Ihrem Physiotherapeuten?

Sehr gut ☐ Gut ☐ Genügend ☐ Mangelhaft ☐

i) Wie empfanden Sie die Höflichkeit/ Freundlichkeit Ihres Physiotherapeuten?

Sehr gut ☐ Gut ☐ Genügend ☐ Mangelhaft ☐

j) Wie war/ist Ihr Vertrauen zu Ihrem Physiotherapeuten?

Sehr gut ☐ Gut ☐ Genügend ☐ Mangelhaft ☐

k) Sind Sie von Ihrem Physiotherapeuten behutsam behandelt worden?

Immer ausgezeichnet ☐ meistens ☐ selten ☐ nie gut, grob ☐

l) Wie beurteilen Sie in Summe den Kontakt mit dem MRT-Personal?

Sehr gut ☐ Gut ☐ Genügend ☐ Mangelhaft ☐

m) Wie empfanden Sie die Höflichkeit/ Freundlichkeit des MRT-Personals?

Sehr gut ☐ Gut ☐ Genügend ☐ Mangelhaft ☐

n) Sind Sie vom MRT-Personal behutsam behandelt worden?

Immer ausgezeichnet ☐ meistens ☐ selten ☐ nie gut, grob ☐

o) Ist Ihnen bedingt durch diese Studie etwas <u>Besonderes an der Diagnostik</u> aufgefallen?

_____

_____

_____

_____

p) Ist Ihnen bedingt durch diese Studie etwas <u>Besonderes an der Therapie</u> aufgefallen?

_____

_____

_____

_____

q) Sonstige <u>Bemerkungen</u>:

_____

_____

_____

4) TEIL 2 Beurteilung des Knies (Vom Arzt auszufüllen)

a) Wie lange ist es her, dass Ihnen Ihre Diagnose (Verletzung) bekannt wurde? _____Wochen

b) Welches Knie ist betroffen (bzw. wird zur Zeit behandelt)? Rechts ☐ Links ☐

c) Hinken/Gangbild?

Flüssiges Gangbild/kein Hinken ☐ Wenig od. Zeitweise ☐ Stark od. Immer☐

d) Belastung?

Vollbelastung ☐ Gehstützen od. Stock ev. Orthese ☐ Nicht möglich ☐

e) Instabilität im Kniegelenk („giving-way"-Phänomen")?

nie☐ bei starker Belastung ☐ im Alltag ☐ bei jedem Schritt ☐

f) Rötung am Gelenk?

keine☐ mäßig ☐ stark ☐

g) Haben Sie Schmerzen in Gelenk? (Mehrfachnennungen möglich)

Nein ☐ Bei Innendrehung ☐ Bei Außendrehung ☐ Bei Innen- und Außendrehung ☐

bei Beugung ☐ bei Streckung ☐ bei Beugung und Streckung ☐ Bei Druck aufs Gelenk ☐

h) Muskelkraft übers Kniegelenk? (0=Keine -5 = Normal)

0☐ 1 ☐ 2 ☐ 3☐ 4 ☐ 5 ☐

i) Muskelatrophie? (Oberschenkelumfangsdifferenz 20cm oberhalb d. Kniegelenks)

keine ☐ bis 1cm ☐ 1-3cm ☐ mehr als 3cm ☐

j) Stabilität? (Seitenvergleich)

- **Nach Vorne :** Schublade: 0☐ + ☐ ++ ☐ +++ ☐
  Lachmann: 0☐ + ☐ ++ ☐ +++ ☐
  Pivot-Shift Test: 0☐ + ☐ ++ ☐ +++ ☐
  KT-1000: ‹ 3mm ☐ 3-5mm ☐ › 5mm ☐
- **Nach Hinten :** Schublade: 0☐ + ☐ ++ ☐ +++ ☐
  Lachmann: 0☐ + ☐ ++ ☐ +++ ☐
  Rev.Pivot-Shift Test: 0☐ + ☐ ++ ☐ +++ ☐
  KT-1000: ‹ 3mm ☐ 3-5mm ☐ › 5mm ☐
- **Varusstress :** 0-5°☐ 6-10° ☐ 10-20° ☐ über 20° ☐
- **Valgusstress :** 0-5°☐ 6-10° ☐ 10-20° ☐ über 20° ☐

k) Range of motion?

- Extensionsdefizit (passiv): 0° ☐ bis 5° ☐ bis 10° ☐ über 10° ☐
- Flexion (passiv): frei ☐ mehr als 120° ☐ mehr als 90° ☐ kleiner als 90° ☐

Patienteninformation und Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der klinischen Studie

„Effektivitätsprüfung einer nicht-invasiven Therapiemethode (Khalifa-Therapie) bei rupturiertem vorderen Kreuzband im Knie mittels Funktionstests und MRT“

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Wir laden Sie ein, an der oben genannten klinischen Prüfung, teilzunehmen. Die Aufklärung darüber erfolgt in einem ausführlichen ärztlichen Gespräch.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung erfolgt freiwillig. Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausscheiden. Die Ablehnung der Teilnahme oder ein vorzeitiges Ausscheiden aus dieser Studie hat keine nachteiligen Folgen für Ihre medizinische Betreuung.

Klinische Prüfungen sind notwendig, um verlässliche neue medizinische Forschungsergebnisse zu gewinnen. Unverzichtbare Voraussetzung für die Durchführung einer klinischen Prüfung ist jedoch, dass Sie Ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser klinischen Prüfung schriftlich erklären. Bitte lesen Sie den folgenden Text als Ergänzung zum Informationsgespräch mit Ihrem Arzt sorgfältig durch und zögern Sie nicht Fragen zu stellen. Bitte unterschreiben Sie die Einwilligungserklärung nur

wenn Sie Art und Ablauf der klinischen Prüfung vollständig verstanden haben,

wenn Sie bereit sind, der Teilnahme zuzustimmen und

wenn Sie sich über Ihre Rechte als Teilnehmer an dieser klinischen Prüfung im Klaren sind.

Zu dieser klinischen Prüfung, sowie zur Patienteninformation und Einwilligungserklärung wurde von der zuständigen Ethikkommission eine befürwortende Stellungnahme abgegeben.

1. Was ist der Zweck der klinischen Prüfung?

Der Zweck dieser klinischen Studie ist die Prüfung der Wirksamkeit einer neuen Behandlungsweise bei total gerissenem vorderem Kreuzband im Knie.

Voraussetzungen zur Teilnahme:

- ✓ 18-45 Jahre, sportlich, normalgewichtig
- ✓ Vollständiger vorderer Kreuzbandriss
- ✓ Funktionsstörung im Knie: Streck- und/ oder Beugehemmung und/ oder Belastungshemmung
- ✓ Ab der Diagnose bis zur 1. Behandlung: Gang nur mit Krücken!

Ausschluss von der Teilnahme:

- Voroperationen am betroffenen Gelenk (auch Athroskopien)
- Diabetes Mellitus (Zuckerkrankheit)
- Bluthochdruck
- Fehlende Einverständniserklärung

2. Welche anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt es?

Zur Behandlung Ihrer Erkrankung stehen **stattdessen auch** die folgenden Möglichkeiten zur Verfügung:
- eine rein klassisch konservative Behandlung (Physiotherapie, Muskelaufbau, Einschränkung der Aktivitätsmöglichkeiten, etc.)
- eine Operation mittels Kreuzbandplastik (es wird ein Sehnenanteil aus einem Muskel entnommen und als Kreuzbandersatz ins Knie eingesetzt)

3. Wie läuft die klinische Prüfung ab?

Diese klinische Prüfung wird an mehreren Orten durchgeführt, und es werden insgesamt ungefähr *40* Personen daran teilnehmen.

Vor Aufnahme in diese klinische Prüfung wird die Vorgeschichte Ihrer Krankheit erhoben, und Sie werden einer umfassenden ärztlichen Untersuchung unterzogen.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung wird voraussichtlich *14 Wochen* dauern.

Im Rahmen dieser klinischen Prüfung werden die teilnehmenden Patienten mit einem Programm randomisiert, also per Zufallsgenerator einer von 2 möglichen Gruppen zugeteilt.

Sie werden also entweder in die erste Gruppe (Gruppe ST) zugeteilt und erhalten eine rein konservative Therapiemethode (Physiotherapie), oder Sie werden in die zweite Gruppe (Gruppe STK) zugeteilt und erhalten die konservative Therapiemethode plus eine einmalige Behandlung von Herrn Khalifa, einem Halleiner Therapeuten für manuelle Methodik.

Der zuständige Studienarzt (Orthopäde, Unfallchirurg oder Radiologe) weiß nicht welcher Gruppe Sie zugeteilt sind/werden. Sie als Patient/in verpflichten sich dazu dem Arzt und Ihrem Physiotherapeuten keine Informationen darüber zu geben welcher Gruppe Sie zugeteilt wurden.

Nur falls es notwendig sein sollte, kann Ihr Arzt jederzeit in Erfahrung bringen, ob Sie in Gruppe ST oder STK eingeteilt sind.

Eine Reihe von Untersuchungen und Eingriffen werden im Zuge Ihrer Behandlung durchgeführt, gleichgültig, ob Sie nun an dieser klinischen Prüfung teilnehmen oder nicht. Diese werden von Ihrem Arzt im Rahmen des üblichen ärztlichen Aufklärungsgespräches mit Ihnen besprochen.

Folgende Maßnahmen werden ausschließlich aus Studiengründen durchgeführt:

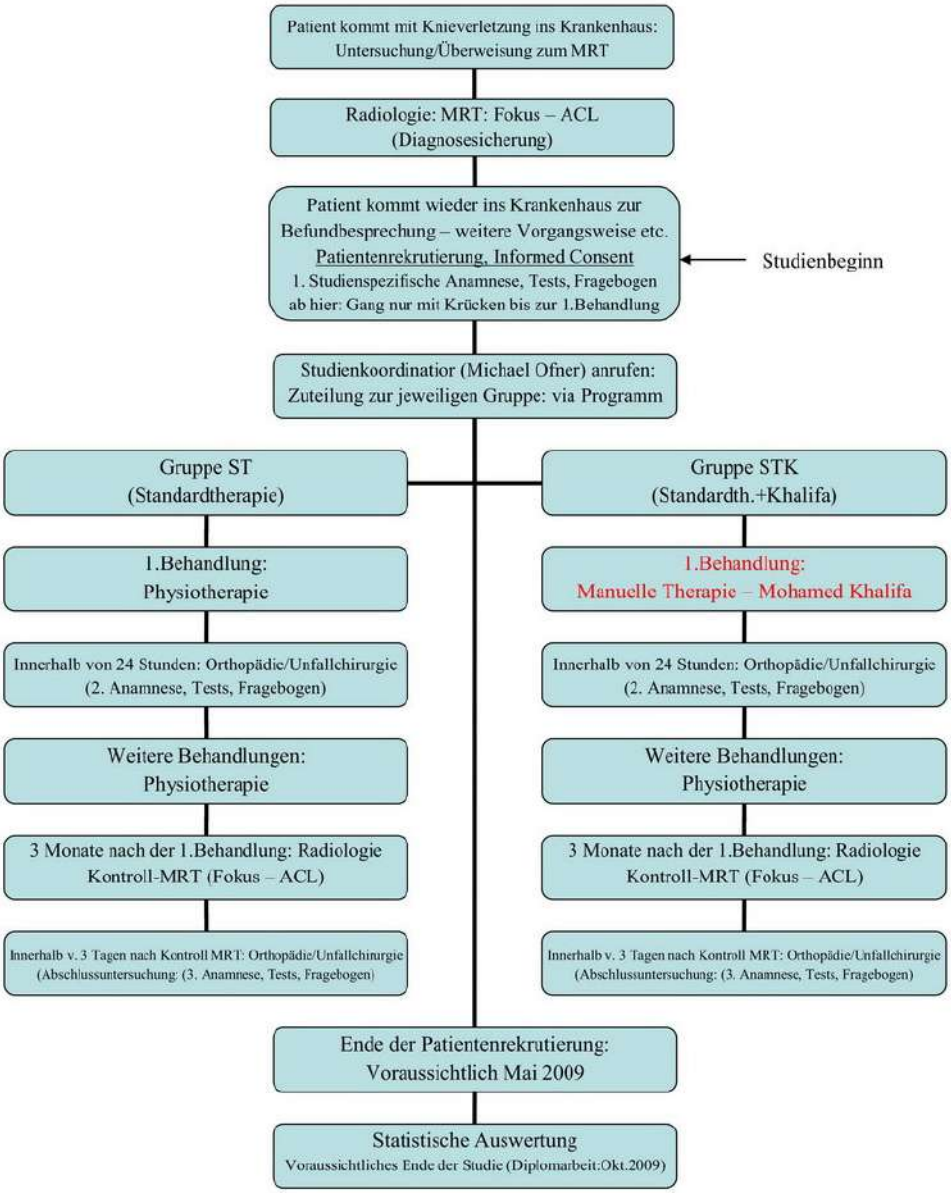
Während dieser klinischen Prüfung wird an drei Tagen ein Fragebogen auszufüllen sein und eine klinische Funktionsprüfung gemacht. (Am Tag der Erstuntersuchung, innerhalb von 24 Stunden nach der ersten Behandlung und etwa 3 Monate nach der ersten Behandlung). Dazu werden Sie gebeten in das Spital zu kommen, in der Sie diese Information- und Einwilligung unterschreiben. Insgesamt sind in diesem Spital für die Studie also 3 Besuche notwendig.

Die Patienten der Gruppe STK müssten sich einmal nach Hallein (Salzburg) fahren lassen und sich einmalig von Herrn Khalifa behandeln lassen. Dieser wendet ausschließlich Druck auf die Haut an, ähnlich einer Akupressurbehandlung.

Drei Monate nach der ersten Behandlung (in der Gruppe ST nach der ersten Physiotherapie, in der Gruppe STK nach der Behandlung durch Herrn Khalifa) wird ein Kontroll-MRT (=Magnet-Resonanz-Tomographie) gemacht (auf der Stolzalpe od. im Diagnostikzentrum Graz-Mariatrosterstraße), um die anatomischen Veränderungen in Ihrem Knie zu dokumentieren.

Die Einhaltung der Besuchstermine, einschließlich der Anweisungen des Prüfarztes ist von entscheidender Bedeutung für den Erfolg dieser klinischen Prüfung.

Zeitlicher Ablauf:



4. Was ist die Khalifa Therapie?

Dies ist eine Therapie, bei der hauptsächlich mit den Händen gearbeitet wird. Der Halleiner Therapeut, Mohamed Khalifa, praktiziert diese Technik seit über 20 Jahren in seiner Praxis und hat laut seinen Schilderungen äußerst erstaunliche Erfolge vorzuweisen. Er behandelt etwa 3 Patienten täglich, unter Anderem auch erfolgreiche Sportler und Prominente wie Stefanie Graf, Stefan Koubek, Roger Federer, Boris Becker (Bild Zeitung 3.12 1996), viele Weltklassekletterer, Fußballer, Skifahrer und andere. Franziska von Almsick bedankte sich kurz vor Ihrem spektakulären Comeback (5-facher Europameistertitel 2002 Rostock) offiziell auf ihrer Homepage bei Mohamed Khalifa. Er erzählt von sehr hohen Heilungsraten durch seine Therapie (mit Druck auf die Haut) bei vielen Verletzungen, vor allem bei gerissenen Bändern des Bewegungsapparates. Sinn dieser Studie ist es, die Effektivität dieser Therapie zu überprüfen.

5. Worin liegt der Nutzen einer Teilnahme an dieser Klinischen Studie?

Mit der Therapie von Herrn Khalifa kann möglicherweise Ihre Knieverletzung geheilt, oder können Ihre Beschwerden gebessert werden. Es könnte sein, dass Sie sich eine Operation ersparen, dass Sie wieder viel früher als nach einer solchen Verletzung üblich fit und im Alltag einsatzfähig sind. Möglich wäre, dass Sie bald nach der Behandlung wieder Sport betreiben können oder dass Sie beruflich keine oder nur eine geringe Beeinträchtigung erleiden bzw. auch dort wieder früher einsatzbereit sind. Außerdem könnte dadurch Ihre Lebensqualität verbessert werden und Sie könnten sich viel Zeit, Geld und Mühe ersparen, wenn Sie mögliche weitere Therapieverfahren erst gar nicht in Anspruch nehmen bräuchten.

Die Ergebnisse dieser klinischen Prüfung könnten dazu beitragen, dass für andere Patienten, die dieselbe Erkrankung haben wie Sie, eine bessere effektivere Behandlung gefunden wird als derzeit bekannt und üblich ist. Daraus würde die Allgemeinheit profitieren und für die medizinische Wissenschaft wäre es ein enormer Fortschritt. Die dadurch möglicherweise zu gewinnenden Erkenntnisse könnten wahrscheinlich auch in anderen Therapien eingesetzt werden.

Es ist jedoch auch möglich, dass Sie durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung keinen direkten Nutzen für Ihre Gesundheit ziehen.

6. Gibt es Risiken, Beschwerden und Begleiterscheinungen?

Die Behandlung durch Herrn Khalifa könnte zu Nebenwirkungen oder Beschwerden führen. Da seine Technik gewisse Parallelen zur Akupressur aufweist könnten auch die Risiken und Nebenwirkungen in ähnlicher Weise auftreten.

Diese wären lokaler Druckschmerz, Schwindel, Übelkeit, in seltensten Fällen Erbrechen. Wie bei jeder neu erforschten Behandlung könnten auch neue, bisher unbekannte Nebenwirkungen auftreten. Khalifa praktiziert aber seine Methode seit über 20 Jahren und berichtet, dass ihm keine Nebenwirkungen bekannt sind.

Darüber hinaus ist eine im Rahmen dieser klinischen Prüfung durchgeführte Maßnahme eine zusätzliche MRT-Kontrolluntersuchung. Nach derzeitigem Wissensstand haben Magnetfeld und die im MRT ausgestrahlten Radiowellen keinen schädlichen Einfluss auf den menschlichen Organismus.

Eine eigene Aufklärung bezüglich MRT wird beim zuständigen radiologischen Institut gesondert durchgeführt.

8. Hat die Teilnahme an der klinischen Prüfung sonstige Auswirkungen auf die Lebensführung und welche Verpflichtungen ergeben sich daraus?

Um eine Vergleichbarkeit beider zu untersuchenden Patientengruppen zu gewährleisten müssen die Studienteilnehmen vom Zeitpunkt der Erstuntersuchung bis zum Zeitpunkt der Erstbehandlung mit Gehhilfen (Krücken) gehen.

Des Weiteren ist aus diesem Grund jede andere Behandlungsform, die nicht Teile der Studie sind zu vermeiden.

9. Was ist zu tun beim Auftreten von Symptomen, Begleiterscheinungen und/oder Verletzungen?

Sollten im Verlauf der klinischen Prüfung irgendwelche Symptome, Begleiterscheinungen oder Verletzungen auftreten, müssen Sie diese Ihrem Arzt mitteilen, bei schwerwiegenden Begleiterscheinungen umgehend, ggf. telefonisch (Telefonnummern, etc. siehe unten) informieren.

10. Versicherung

Da in dieser Studie kein neues Medikament untersucht wird und keine Gefährdung von Patienten erwartet wird, ist für diese Studie keine Patientenversicherung vorgeschrieben.

11. Wann wird die klinische Prüfung vorzeitig beendet?

Sie können jederzeit auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahmebereitschaft widerrufen und aus der klinischen Prüfung ausscheiden ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile für Ihre weitere medizinische Betreuung entstehen.

Ihr Prüfarzt wird Sie über alle neuen Erkenntnisse, die in Bezug auf diese klinische Prüfung bekannt werden, und für Sie wesentlich werden könnten, umgehend informieren. Auf dieser Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur **weiteren** Teilnahme an dieser klinischen Prüfung neu überdenken.

Es ist aber auch möglich, dass Ihr Prüfarzt (oder gegebenenfalls der Auftraggeber dieser klinischen Prüfung) entscheidet, Ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung vorzeitig zu beenden, ohne vorher Ihr Einverständnis einzuholen. Die Gründe hierfür können sein:

Sie können den Erfordernissen der Klinischen Prüfung nicht entsprechen;

Ihr behandelnder Arzt hat den Eindruck, dass eine weitere Teilnahme an der klinischen Prüfung nicht in Ihrem Interesse ist;

der Auftraggeber trifft die Entscheidung, die gesamte klinische Prüfung abzubrechen, oder lediglich Ihre Teilnahme vorzeitig zu beenden.

Sofern Sie sich dazu entschließen, vorzeitig aus der klinischen Prüfung auszuscheiden, oder Ihre Teilnahme aus einem der oben genannten Gründe vorzeitig beendet wird, ist es für Ihre eigene Sicherheit wichtig, dass Sie sich einer normalen Kontrolluntersuchung unterziehen. Diese besteht meistens aus einer körperlichen Untersuchung.

12. In welcher Weise werden die im Rahmen dieser klinischen Prüfung gesammelten Daten verwendet?

Sofern gesetzlich nicht etwas anderes vorgesehen ist, haben nur die Prüfer und deren Mitarbeiter, sowie in- und ausländische Gesundheitsbehörden Zugang zu den vertraulichen Daten, in denen Sie namentlich genannt werden. Diese Personen unterliegen der Schweigepflicht.

Die Weitergabe der Daten im In- und Ausland erfolgt ausschließlich zu statistischen Zwecken und Sie werden ausnahmslos darin nicht namentlich genannt und anonymisiert. Auch in etwaigen Veröffentlichungen der Daten dieser klinischen Prüfung werden Sie nicht namentlich genannt.

13. Entstehen für die Teilnehmer Kosten? Gibt es einen Kostenersatz oder eine Vergütung?

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten.

Reise bzw. Fahrtkosten für die Untersuchungs- und Therapietermine sind vom Patienten selbst zu tragen.

14. Möglichkeit zur Diskussion weiterer Fragen

Für weitere Fragen im Zusammenhang mit dieser klinischen Prüfung stehen Ihnen Ihr Prüfarzt und seine Mitarbeiter gern zur Verfügung. Auch Fragen, die Ihre Rechte als Patient und Teilnehmer an dieser klinischen Prüfung betreffen, werden Ihnen gerne beantwortet.

Studienplanung/koordination: (Bitte gleich nach der Erstuntersuchung kontaktieren!)

Name der Kontaktperson: Cand.med. Michael Ofner

Ständig erreichbar unter: +43 650 4690288

Studienleitung:

Name der Kontaktperson: Univ.Prof. Dr.med. Andreas Sandner-Kiesling

Ständig erreichbar unter: +43 316 385 81858

Untersuchender Arzt/ Ansprechperson UKH Graz:

Name der Kontaktperson: OA Dr.med Engelbert Wallenböck – UKH Graz

Ständig erreichbar unter: +43 316 5050

Untersuchender Arzt/ Ansprechperson LKH-Stolzalpe:

Name der Kontaktperson: Univ.Doz. Dr.med Siegfried Hofmann

Ständig erreichbar unter: +43 3532 2424 2250

15. Einwilligungserklärung

Name des Patienten in Druckbuchstaben:.....

Geb.Datum: ..... Code: .....

Ich erkläre mich bereit, an der klinischen Prüfung einer nicht-invasiven Therapiemethode (Khalifa-Therapie) bei rupturiertem vorderen Kreuzband im Knie mittels Funktionstests und MRT teilzunehmen.

Ich bin von Herrn/Frau *(Dr.med.)* …… ausführlich und verständlich über die möglichen Belastungen und Risiken, sowie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung, sowie die sich für mich daraus ergebenden Anforderungen aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text dieser Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung, die insgesamt *8* Seiten umfasst gelesen. Aufgetretene Fragen wurden mir vom Prüfarzt verständlich und genügend beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden. Ich habe zurzeit keine weiteren Fragen mehr.

Ich werde den ärztlichen Anordnungen, die für die Durchführung der klinischen Prüfung erforderlich sind, Folge leisten, behalte mir jedoch das Recht vor, meine freiwillige Mitwirkung jederzeit zu beenden, ohne dass mir daraus Nachteile für meine weitere medizinische Betreuung entstehen.

Ich bin zugleich damit einverstanden, dass meine im Rahmen dieser klinischen Prüfung ermittelten Daten aufgezeichnet werden und die mit meiner derzeitigen Knieverletzung in Zusammenhang stehenden bereits erhobenen Befunde (Daten) zum Zwecke dieser klinischen Studie verwendet werden. Um die Richtigkeit der Datenaufzeichnung zu überprüfen, dürfen Beauftragte der zuständigen Behörden beim Prüfarzt Einblick in meine personenbezogenen Krankheitsdaten nehmen.

Beim Umgang mit den Daten werden die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes beachtet.

Eine Kopie dieser Patienteninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt beim Prüfarzt.

.....
(Datum und Unterschrift des Patienten)

.....
(Datum, Name und Unterschrift des verantwortlichen Arztes)

(Der Patient erhält eine unterschriebene Kopie der Patienteninformation und Einwilligungserklärung, das Original verbleibt im Studienordner des Prüfarztes.)

Physiotherapiemaßnahmen bei konservativ-funktioneller Kreuzbandversorgung

Therapiedauer: 6 Wochen

Therapiemaßnahmen:

- Standardisierter Erstbefund
- Aushändigen eines Übungsblattes, je nach Belastungssituation des Patienten (Teil-Vollbelastung), mit jeweils 3 Übungen, welche in der ersten Therapieeinheit besprochen und gezeigt wurden.
- Anschließend 6x Einzeltherapie
- Bei jeder Einzeltherapie, beginnend ab der 2. Wiederbefundung über standardisiertes Befundblatt und daraus ergebend die individuellen Therapiemaßnahmen:
  - Diktieren des Erstbefundes
  - Manuelle Mobilisation des Kniegelenks in Extension
  - Aktive isometrische Muskelspannungsübungen für den m.quadriceps femoris zum aktiven Halten der Extension
  - Im Bedarfsfall Schwellstrom zur besseren Rekrutierung des m.quadriceps femoris, Innervationsschulung
  - Beinachsentraining zur Verbesserung der Funktionalität des Kniegelenks, im Sinne von Kniebeugen, Stabilisation
  - Beinachsentraining auf labilen Unterlage
  - Gangschulung, erarbeiten eines hinkfreien Gangbildes
  - Eigenmobilisationsübungen und Dehnungsübungen zur Verbesserung der Flexion
  - Ergometertraining
  - Gruppentraining im Schwimmbad und Turnsaal
  - Diktieren des Abschlussbefundes

PT Überfall Markus
PT Mandl Claudia
UKH Graz, August 2008

Medizinische Universität Graz

Ethikkommission
Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz
ethikkommission@meduni-graz.at
Tel.: +43 / 316 / 385-3928
Fax: +43 / 316 / 385-4348

FOLGEVOTUM

gültig bis 06.10.2009

EK-Nummer:	19-330 ex 07/08
Studientitel:	Effektivitätsprüfung einer nicht-invasiven Therapiemethode (Khalifa-Therapie) bei rupturiertem vorderen Kreuzband im Knie mittels Funktionstests und MRT
Prüfer: *)	Prof.Dr. A. Sandner-Kiesling Univ.Klinik für Anästhesiologie und Intensivmed.
Sponsor:	(Prüfer)
CRO:	-

*) Antragsteller

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals in der Sitzung 12-07/08 am 15.09.2008 behandelt.
Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form.

Stimmberechtigte bzw. anwesende Mitglieder bei der Behandlung waren: Siehe beiliegende Liste vom 15.09.2008.

Kommissionsmitglieder, die für diesen Tagesordnungspunkt als befangen anzusehen waren und daher gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben: keine

Zur Beurteilung eingereichte Dokumente:

Dokumente eingegangen am 25.08.2008, begutachtet in der Sitzung 12-07/08 am 15.09.2008		
✓ Antragsformular mit Kurzfassung		25.08.2008
✓ Protokoll	2.2	22.08.2008
Informed Consent Form	1.3	22.08.2008
✓ Fragebögen: IKDC Teil 1 und 2		

Nachgereichte Dokumente:

Dokumente eingegangen am 03.10.2008, begutachtet im 'expedited Review' am 06.10.2008		
✓ Informed Consent Form	1.4	30.08.2008
Dokumente eingegangen am 24.10.2008 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)		
✓ Protokoll	2.3	10.10.2008
✓ Amendment 1		22.10.2008
Dokumente eingegangen am 27.10.2008, begutachtet im 'expedited Review' am 29.10.2008		
✓ Informed Consent Form	1.5	10.10.2008

Datum des Erstvotums: 06.10.2008

Die Ethikkommission geht – rechtlich unverbindlich – davon aus, dass es sich weder um eine klinische Prüfung nach AMG noch nach MPG handelt.

Es handelt sich um eine Studie im Rahmen einer Diplomarbeit.

Medizinische Universität Graz, Universitätsplatz 3, A-8010 Graz. www.meduni-graz.at
Rechtsform: Juristische Person öffentlichen Rechts gem. Universitätsgesetz 2002. Information: Mitteilungsblatt der Universität und www.meduni-graz.at. DVR-Nr. 210 9494.
UID: ATU 575 111 79. Bankverbindung: Bank Austria Creditanstalt BLZ 12000 Konto-Nr. 500 948 400 04, Raiffeisen Landesbank Steiermark BLZ 38000 Konto-Nr. 49510.

Das Votum der Ethikkommission berührt in keiner Weise die alleinige Verantwortung der Prüferin / des Prüfers / der Prüfer für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie unter Einhaltung aller einschlägiger gesetzlicher Bestimmungen und Richtlinien.

Weiters machen wir darauf aufmerksam, dass der Kommission unverzüglich zu melden sind:

- Abweichungen vom Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen

- Änderungen, die das Risiko der Teilnehmer/-innen erhöhen oder die Durchführung der Studie wesentlich beeinflussen

- Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen - SUSARs (AMG-Studien ab 1.5.2004) oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - SAEs (andere Studien)

- Jegliche Information über sonstige Umstände, die die Sicherheit der Teilnehmer/-innen oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen können

Graz, 29. Oktober 2008

Univ.Prof.DI Dr.Peter H. Rehak
Vorsitzender

Univ.Prof.DDr.Hans-Peter Kapfhammer
Stv. Vorsitzender

Achtung: Bitte bei allen das Projekt betreffende Schreiben oder telefonischen Anfragen die EK-Nummer angeben!

Medizinische Universität Graz, Universitätsplatz 3, A-8010 Graz. www.meduni-graz.at
Rechtsform: Juristische Person öffentlichen Rechts gem. Universitätsgesetz 2002. Information: Mitteilungsblatt der Universität und www.meduni-graz.at. DVR-Nr. 210 9494.
UID: ATU 575 111 79. Bankverbindung: Bank Austria Creditanstalt BLZ 12000 Konto-Nr. 500 948 400 04, Raiffeisen Landesbank Steiermark BLZ 38000 Konto-Nr. 49510.

6.2 Multidisziplinäres Follow-up Projekt (Unterlagen)

Version: 1.3

Studienprotokoll

„Interdisziplinäre Evaluierung von Akut-Effekten der Khalifa Therapie bei Patienten mit rupturiertem vorderen Kreuzband im Knie“

Klinische Experimentalstudie (pre-post treatment) bei 10 Patienten

Dr. Michael Ofner

15. November 2012

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	3
Zusammenfassung:	4
Kontakte:	5
Beteiligte Personen und Institute:	5
Sponsoren:	6
Einleitung und Background:	7
Relevanz:	7
Themenfokus und mögliche Wirkmechanismen:	8
Wachstum und Regeneration	8
Propriozeption als Schlüssel	8
Das autonome vegetative Nervensystem	8
Fragestellungen:	10
Hypothese(n):	10
Methodik:	12
Einschlusskriterien	12
Ausschlusskriterien	12
Zeitlicher Ablauf	13
Untersuchungen	14
Erwartete Ergebnisse:	15
Statistik:	15
Fallzahlberechnung:	15
Auswertung:	15
Ethische Aspekte:	16
Unerwünschte Ereignisse:	16
Sicherheit	16
Datenschutz:	17
Gender medicine:	17
Verifizierung	17
Referenzen:	18

Abkürzungsverzeichnis

ACL	Anterior Cruciate Ligament (vorderes Kreuzband)
AMG	Arzneimittelgesetz
EEG	Elektroenzephalogramm
GCP	Good Clinical Practise
GSP	Good Scientific Practise
HRV	Herzratenvariabilität
IKDC	International Knee Documentation Score
IR	Infrarot
MPG	Medizinproduktegesetz
MRT	Magnetresonanztomographie
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
TCM	Traditionelle Chinesische Medizin
USZ	Universitäts-Sportzentrum
VAS	Visial Analog Skala
VNS	Vegetatives Nervensystem
ZNS	Zentrales Nervensystem

Zusammenfassung:

Titel:	„Interdisziplinäre Evaluierung von Akut-Effekten der Khalifa Therapie bei Patienten mit rupturiertem vorderen Kreuzband im Knie“
Fragestellung:	Akuteffekte der Khalifa-Therapie und möglicher Wirkmechanismus?
Studiendesign:	Interdisziplinäre klinische Experimentalstudie (pre-post treatment).
Studienpopulation:	10 Patienten (Phase 1)

Arbeitsgruppen:
Projektgruppe Prof. Schwameder: Biomechanik, Kniefunktion
Projektgruppe Prof. Litscher: NIRS, Temperatur
Projektgruppe Prof. Sandner: Schmerz
Projektgruppe Prof. Moser: HRV, EEG
Projektgruppe AKH-Linz, Dr. Kastner: Klinik u Rekrutierung
Projektgruppe Prof. Sadjak, Fertschai: Stressparameter im Blut

Zeitplan:	Planung:	Januar 2011-Nov. 2012
	Aktive-Phase (Rekrut.):	Dez. 2012- Januar 2013
	Datenausarbeitung:	Februar 2013
	Scientific Writing:	März 2013
	Publikationen:	April-Mai 2013
	Follow-up Planung:	März-Mai 2013
	Start Follow-up Studie:	Juni 2013 (Phase 2)

Publikationen:
- 1 Publikation / Projektgruppe / Jahr in einem hochrangigen Journal
- 1 Präsentation der Ergebnisse auf Poster / Kongressen etc. / Jahr
- ev. 1 gesammelte interdisziplinäre Publikation der Ergebnisse / Jahr

Kontakte:

Beteiligte Personen und Institute:

- Dr. Michael Ofner, MBA; Medyco International
  Gesamtprojektleitung, Studienorganisation / koordination
  A-8812 Mariahof, Adelsberg 309
  Tel: +43 650 46 90 288
  email: michael.ofner@medyco.net

- Hr. Mohamed Khalifa, Institut für manuelle Therapie Mohamed Khalifa
  Therapeut
  A-5400 Hallein, Bayrhamerplatz 1
  Telefon: +43 6245 84185

- Prof. Dr. Hermann Schwameder; Universität Salzburg Inst. f. Sport-Bewegungswiss.
  Leiter Projektgruppe Biomechanik, Sportwissenschaften, Studienzentrum
  A-5400 Hallein/Rif , Schlossallee 49
  Tel: +43 662 8044 4859
  email: Hermann.Schwameder@sbg.ac.at

- Prof. DI DDr. Gerhard Litscher; MedUniGraz, TCM Forschungszentrum Graz,
  Forschungseinheit für biomedizinische Technik in Anästhesie und Intensivmedizin
  und Stronach Forschungseinheit für komplementäre und integrative Lasermedizin
  Leiter Projektgruppe Biomedizinische Technik u TCM
  A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 29
  Tel: +43 316 385 83907, +43 664 11 40 879
  email: gerhard.litscher@medunigraz.at

- Prof. Dr. Andreas Sandner-Kiesling; MedUniGraz Abtlg.f.Anästhesie u Schmerzmed.
  Leiter Projektgruppe Schmerz, Prüfarzt
  A-8010 Graz, Auenbruggerplatz 2/4
  Tel: +43 316 385 81858
  email: andreas.sandner@medunigraz.at

- Prof. Dr. Maximilian Moser; Human Research Institut
  Leiter Projektgruppe Physiologie und Vegetativum
  A-8160 Weiz, Franz-Pichler Strasse 30
  Tel: +43 3172 44111-0
  email: max.moser@medunigraz.at

- OA Dr. med Andreas Kastner
  Facharzt für Unfallchirurgie AKH Linz, Prüfarzt
  A-4021 Linz, Krankenhausstraße 9
  Tel: +43 732 78067 3323
  email: andreas.kastner@akh.linz.at

- Prof. Dr. Anton Sadjak u Dr. Ismene Fertschai; MedUniGraz Inst.f.Pathophysiol.
  Leiter Projektgruppe Pathophysiologie u Blutuntersuchung
  A-8010 Graz , Heinrichstrasse 31a
  Tel: +43 316 380 4296
  email: ismene.fertschai@medunigraz.at

Sponsoren:

- Forschungsförderungsverein der Erkenntnisse von Mohamed Khalifa

Einleitung und Background:

Der Halleiner Masseur u. Therapeut, Mohamed Khalifa, wendet in seiner Praxis seit über 30 Jahren eine Technik an, die laut seinen Schilderungen auf einer neuen Erkenntnis über die Eigenschaften von Zellen basiert. Ausgesprochen erstaunliche Erfolge dieser Therapie konnten mit einer 2009 begonnenen und 2012 vollendeten klinisch-kontrollierten randomisierten Studie nachgewiesen werden, wodurch die subjektiven Berichte von internationalen Spitzensportlern wie Roger Federer, Jürgen Melzer oder Boris Becker bestätigt werden konnten.

Als Follow-up zu dieser klinischen Studie wurde dieses interdisziplinäre Forschungsprojekt initiiert, mit dem Ziel die Wirkmechanismen und den Pathway der Therapie möglichst valide, objektiv und genau zu klären. Im Rahmen dessen werden die vielfältigsten Möglichkeiten der dem heutigen Stand der Technik entsprechenden Messmethodik aus der jeweiligen Forschungsperspektive genutzt, um reproduzierbare und nutzbare Ergebnisse auch für andere Bereiche der medizinischen und sportwissenschaftlichen Wissenschaft ans Tageslicht zu fördern. Eine exakte wissenschaftliche Grundlage vieler Therapien die auf Druck und Rhythmen basieren, insbesondere der hocheffektiven Khalifa-Therapie ist nach wie vor ausständig und sollte mit diesem Projekt geschaffen werden. Langfristig ist jedoch die oberste Priorität dabei die Anwendung der Erkenntnisse in der Praxis zur Prävention und Therapie von Erkrankungen insbesondere des Bewegungsapparates zum Wohle des Patienten.

Relevanz:

Jedes Jahr verunglücken und verletzen sich lt. Statistik Austria etwa 610 000 Österreicher in der Freizeit und beim Sport. Die Folgen sind u.a. eine kurz- mittel- und langfristige Einschränkung der Lebensqualität dieser Menschen verbunden mit Schmerzen und Einbußen in den Funktionen von Gelenken sowie der Bewegungsfreiheit und andererseits enorme gesundheits-ökonomische Kosten in der Diagnose, Akuttherapie und Rehabilitation.

Jeder objektive Verbesserungsvorschlag und jede Möglichkeit die aufgezeigt werden kann, um einerseits präventiv, also vorbeugend zu wirken um diese Unfälle zu verringern und/oder andererseits auch in der Rehabilitation wirksamer sein könnte als aktuelle Maßnahmen, müsste als willkommenes Geschenk betrachtet und als Option zur Standardtherapie diskutiert werden. Sollte ein nicht-invasives Verfahren eine effiziente Alternative z.B. zur Arthroskopie darstellen, wäre dies ein entscheidender Fortschritt in der Medizin und würde zusätzlich enormes Zeit- und Kosteneinsparungspotential mit sich bringen. Dies könnte auch Komplikationsraten deutlich vermindern und die Lebensqualität der Patienten drastisch erhöhen.

Themenfokus und mögliche Wirkmechanismen:

- Bewegungsapparat und Biomechanik
- Vegetative Funktionen, Neuronale Systeme, Reflexbögen, Propriozeption
- Mechanotransduktion
- Zell- und Gewebekommunikation, Zelldifferenzierung und Genexpression

Wachstum und Regeneration

Bewegung und Wachstum sind essentielle Kennzeichen jeden Lebens und Bedingung für Regeneration, die wiederum übergeordnet durch das ZNS und das VNS gesteuert werden. Im Körper findet diese Kommunikation über digitale Signale der Nerven oder analoge Signale der Bindegewebsfaszien statt - dadurch bildet der gesamte Körper eine synchrone Einheit die vom Gehirn kontrolliert und dirigiert wird (Becker, 1991, Bösch, 2007).
Die meisten Verletzungen entstehen durch eine missglückte Bewegung (Sulter et al., 2001). Doch jede Bewegung beginnt im Kopf. Kommt dieses vom Gehirn ausgehende Signal nicht zur rechten Zeit oder mit falscher Information an der motorischen Endplatte und somit am Muskel an, kann nicht oder nur insuffizient auf Reize reagiert werden – eine Verletzung ist vorprogrammiert – egal ob diese selbst oder fremdverursacht ist – die Reaktion, oft eine protektive Muskelkontraktion, scheitert (Ochi et al., 1999, Zatterstrom et al., 1994).

Propriozeption als Schlüssel

Dabei gibt es mehrere „Umschaltpunkte“ und „Wege“ wo ein Problem manifestiert sein könnte. Das heißt die Ursache einer Verletzung ist vielleicht entstanden bevor man sich richtig verletzt – im unteren oder oberen Motoneuron. Diese propriozeptive Kaskade über das Nervensystem (z.T. über unwillkürliche Reflexe) spielt eine entscheidende Rolle bei der Entstehung und auch bei der Heilung von Verletzungen (Fremerey et al., 2000).

Das autonome vegetative Nervensystem

Über das autonome Nervensystem (Sympathikus und Parasympathikus) werden die Weite der Gefäße und somit die Versorgung mit Nährstoffen für ein Gebiet bzw. die Entsorgung von Stoffwechselprodukten aus einem Gebiet (z.B. Gelenk) kontrolliert. Ebenso wird der Muskeltonus eingestellt, die Temperatur geregelt, die Schmerzempfindlichkeit eingestellt und auf viele weitere Faktoren Einfluss genommen. Chenu und Kollegen haben gezeigt, dass über den Sympathikus (Stress) Osteoporose durch Hemmung der Osteoblasten gefördert wird (Chenu and Marenzana, 2005). Ebenso könnten Chondroblasten, die eine Bindegewebsregeneration (Bänder, Sehnen, etc.) fördern, dadurch gehemmt werden im Sinne eines gegenseitigen Ausschlusses von „Kampf-Flucht“ und „Wachstum“ (Lipton, 2009). Während der sympathische Ast bei Belastung und Stress aktiviert wird, ist der parasympathische Ast vorwiegend bei Erholung und Gesundung im Vordergrund.

Diese Befunde haben Patel und Elefteriou dazu veranlasst in der Zeitschrift Calcified Tissue Internatioal das neue Feld der „Neuroskelettalen Biologie“ auszurufen (Patel and Elefteriou, 2007).
Das vegetative Nervensystem und damit die vegetative Balance ist eng verbunden mit biologischen Rhythmen (über Herzratenvariabilitäts (HRV)-Messung objektivierbar), deren Funktion für die Gesundheit von größter Bedeutung ist, wie Studien zur Krebsinzidenz, zum Herzinfarkt oder metabolischen Syndrom gezeigt haben (Moser et al., 2006a, Moser et al., 2006b, Szosland, 2010).

Im Kontext zur Khalifa-Therapie
Mohamed Khalifa, scheint einen empirischen Weg gefunden zu haben mit seiner manuellen Behandlung Einfluss auf dieses System zu nehmen und sowohl präventiv als auch regenerativ in die Selbstheilungsprozesse des Körpers unterstützend einzugreifen, vor allem bei Verletzungen Bewegungs- und Stützapparates.

Mit einer aktuellen Studie (gerade im Review bei einem hochrangigen Journal) konnte die Effektivität der Behandlung nachgewiesen werden – Preliminäre Ergebnisse: (Ofner et al., 2009), eine grundlagenwissenschaftliche Betrachtung, die Hintergründe und das „WIE“ die Sache funktioniert blieben aber im Verborgenen und sind aktuell Gegenstand dieser Arbeit.
Dass bei jeder Bewegung des menschlichen Körpers Spannungen (Druck/Zug) im Gewebe (Gelenken, Muskeln, Nerven, Zellen) entstehen, sei es durch Training oder im Alltag, ist bekannt. Diese Spannungen sind auch für die Adaptation des Körpers entscheidend ebenso werden sie schon seit Jahrtausenden in manchen Therapieverfahren (z.B. Akupressur) angewandt um Regenerationsvorgänge zu beschleunigen.
Was genau bei solchen Vorgängen (Mechanotransduktion) mikro- und makroskopisch geschieht und was das Ergebnis solcher Vorgänge ist, ist bis jetzt im Detail ungeklärt (Pienta and Coffey, 1991). Ebenso ist ungeklärt, ob die dynamische Applikationsform des Drucks, also im zeitlichen Verlauf bestimmter Rhythmen durch Anpassung der Amplitude oder Frequenz, einen Einfluss auf diese Vorgänge hat.
Um dies zu prüfen sind klare Fragestellungen, Hypothesen und Messungen nötig, die mit entsprechendem Know-how zu einem schlüssigen Modell geformt werden sollten.

Fragestellungen:

- Haben physikalische Spannungen (Druck bzw. Zug), die durch Bewegungsvorgänge / Training/ oder aber explizit von extern auf das Gewebe des Bewegungsapparates appliziert werden akute regenerative Auswirkungen – wenn ja, welche?
- Kann dadurch die Zell / Gewebekommunikation beeinflusst bzw. Reflexbögen moduliert werden, was unmittelbar zu einer besseren Koordination, zu einem runderen Bewegungsmuster und somit zu einer geringeren Verletzungswahrscheinlichkeit bzw. verbesserten Heilungstendenz führen könnte?
- Haben biologische Rhythmen oder die Applikation eines Drucks synchron oder phasenverschoben mit biologischen Rhythmen einen Einfluss auf die Regeneration?

Hypothese(n):

Mechanotransduktion ist eng mit elektrophysiologischen Phänomenen, die bei Bewegung auftreten und bei der Heilung / Regeneration von Geweben eine zentrale Rolle spielen, verbunden.

Die Phospholipidmoleküle (Doppelschicht) in der Zellmembran sind kristallin angeordnet (Bouligand, 1978). Aufgrund piezoelektrischer Eigenschaften dieser kristallen Struktur der Zellen entsteht bei Aufbringen eines Drucks eine elektrische Spannung bzw. ein elektrisches Feld (ev. ein elektrostatisches Feld zwischen den Membranen - wie in einem Kondensator) (Oschman, 1981, McGintie, 1995). Die entstehenden elektrischen Felder spielen eine Rolle bei der Formgebung von Geweben (Becker, 1991, Becker, 1990b), da sich polare Moleküle entlang der Feldlinien ausrichten – dies wäre eine mögliche Erklärung für morphologische Veränderungen durch die Druck-Therapie und das WIE sich eine neue Struktur ausbilden soll. Dass Ferroelektrizität auch eine Rolle in Weichteilen spielt wurde mit einer aktuellen Studie bestätigt (Yuanming et al., 2012).

Durch Änderung der Polarisierung der Membrankanäle in den Zellen könnten 2nd Messenger in den Zellkern wandern und die Methylierung/ Demethylierung von Genen initiieren, um diese zu aktivieren bzw. deaktivieren (Epigenetik). Die daraus resultierenden Proteine könnten eine essentielle Rolle bei der Regeneration von Geweben spielen und ein Substrat zur Verfügung stellen. Ebenso könnten die Zellen durch den Druck stammzellartigen Charakter bekommen und damit eine neue Struktur formen – also WOMIT bzw. WAS.

Der Stoffwechsel von Zellen, auf die Druck ausgeübt wird, könnte also signifikant verändert (Wachstumsfaktoren, Zytokine, etc.) werden, ebenso wie die Wachstumsrate (Mitoserate) der Zellen bzw. des Zellverbandes beeinflusst werden könnte – dies wäre eine mögliche Erklärung für zeitlich sehr schnelle Erfolge (WANN).

Druck auf bindegewebige Strukturen veranlasst diese zwischen Gel- und Solphase zu switchen – dadurch werden Stoffwechselprodukte leichter zu- und abgeführt (Rolf, 1997, Oschaman, 2006) was in einer Auflösung von bindegewebigen Verquellungen resultiert und demnach in einer verbesserten Range-of-motion des behandelten Gelenks sichtbar wird. Auch eine hormonelle Beeinflussung des Gel/Solzustandes ist denkbar.

Der bei einer Verletzung entstehende Gleichstrom (Verletzungsstrom) löst physikalische Regenerationsvorgänge analog zur Chemotaxis aus (Davson, 1970) – dieser Strom kann auch durch Druck generiert/verstärkt werden . Der Körper weiß somit auch WO eine Regeneration stattfinden soll. Der Strom wird möglicherweise durch hyperboloide Strukturen des Bindegewebes im Körper mit Supraleitung bei Körpertemperatur übertragen (Jakubowski, 2006, Heine, 1997) und wird in jeder Zelle registriert – der Körper ist dadurch im Ganzen „informiert".

Verletzungen gehen meist mit einem propriozeptiven Defizit einher. Um regenerative Prozesse zu beschleunigen, muss auch dieses Defizit korrigiert werden. Druck von extern appliziert kann dieses Defizit gezielt positiv beeinflussen. Dadurch wird der Ordnungsgrad (Niederführ, 2007, Popp, 2007) im Gewebe erhöht und Heilung verbessert. Ebenso hat dies positive Auswirkung auf die Selbstwahrnehmung, die Koordination und Reflexe – dies kann objektiv gemessen werden.

Durch eine (tieferliegende) Verletzung entsteht auch an der segmental dazugehörigen Körperoberfläche eine Änderung der Durchblutung / Temperatur im Vergleich zum umliegenden Gewebe (Wancura-Kampik, 2009). Druck aufs Gewebe hat über die segmentale Reizung auch einen Einfluss auf tieferliegende Strukturen und deren Durchblutung – also ein Zugang zur Therapie und eine Erklärung WODURCH man innere Strukturen erreichen könnte. Geübte Therapeuten haben außerdem durch aktives körperliches und geistiges Training eine verbesserte Sensibilität um Möglichkeiten der effizienten Behandlung zu ertasten (Bifurkationspunkte) und können dadurch einen Einfluss auf das vegetative Nervensystem > Folge dessen auf Regeneration ausüben um damit die Selbstheilung des Körpers initiieren / beschleunigen und Probleme mit denen der Körper selbst schwer fertig wird auflösen.

In vivo können vielfach nur die Resultate dieser Therapie gemessen und objektiviert werden, nicht jedoch der genaue Pathway am Patienten selbst. Es wird jedoch versucht mit verschiedenen verfügbaren wissenschaftlichen Methoden eine Kombination von in vivo und in vitro Messungen zu finden, um am Ende zu einem schlüssigen Gesamtkonzept zu gelangen.

Methodik:

Dieses Projekt wird in mehrere Phasen eingeteilt. Phase 1 fokussiert sich hauptsächlich auf die akuten Effekte am Patienten, dies beschreibt das vorliegende Protokoll. Im Projektverlauf werden diverse Messparameter aufgrund der Ergebnisse der vorhergehenden Phase falls nötig modifiziert um noch spezifischer auf die Angriffspunkte der Therapie einzugehen und schlussendlich differenzieren zu können ob der Wirkmechanismus derselben primär auf muskulären, neuronalen, vegetativen oder stoffwechselbedingten Eigenschaften beruht oder aus einer komplexen Kombination.

Für die Patienten wird als primäres Einschlusskriterium eine vordere Kreuzbandruptur gewählt, stellvertretend für Verletzungen des Bewegungsapparates, da diese von den morphologisch bedeutenden Verletzungen am häufigsten vorkommt – ca.: 12 000 / Jahr in Österreich.

Einschlusskriterien

- Unilaterale totale ACL-Ruptur, MRT verifiziert, max. 14 Tage alt
- Männlich
- Alter: 18-49 Jahre
- Normalgewichtig: BMI 18-25
- Sport: „regelmäßig“
- Knieinstabilität: mind. 1-giving-way bisher
- Funktionsstörung: Streck- u./o. Beugehemmung bzw. Belastungshemmung
- Voraussetzungen: 10m gehen ohne Gehhilfe, Einbeinstand

Ausschlusskriterien

- Voroperationen am betroffenen Kniegelenk (auch Arthroskopien)
- Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes Mellitus
- Autoimmunerkrankungen

Studienpopulation

- n=10 (Khalifa-Gruppe)
- die Option einer (gesunden) Vergleichsgruppe mit Standardtherapie wird offengehalten

Zeitlicher Ablauf

- ✓ Die für die Studie nötigen Patienten werden von Ärzten an kooperierenden Krankenhäusern (vorwiegend AKH Linz – Dr. Andreas Kastner) nach Prüfung der Ein-Ausschlusskriterien sowie Aufklärung und Einwilligung (Informed Consent) eingeschlossen. Aufgrund der Häufigkeit von vorderen Kreuzbandverletzungen kann davon ausgegangen werden, dass pro Woche im jeweiligen Krankenhaus einige Patienten die Ein-Ausschlusskriterien erfüllen und zumindest 2 Patienten in die Studie eingeschlossen werden können (+ Pat.ID). Ein Informationsinserat bzgl. der Studie wird in österreichischen Tageszeitungen erscheinen.
- ✓ Insgesamt sollten also 5 x 2 Patienten ab Dez 2012 eingeschlossen werden (pro Woche 2 – Gesamtaufwand für Rekrutierung also 5 Wochen)
- ✓ In jenen Wochen in denen 2 Patienten eingeschlossen wurden werden am Freitag der Woche die Messungen durchgeführt. Dazu wird den Patienten die dafür nach Hallein reisen und von Do-Fr dort übernachten bereits am Abend des Vortages ein HRV Messgerät über Nacht angelegt. Am Freitagmorgen treffen sich das Forschungsteam und die Patienten jeweils um 8:00 Uhr in der Früh im Universitätssportzentrum in Rif/Hallein (Adresse siehe oben).
- ✓ Dort werden alle der auf der folgenden Seite dargestellten Untersuchungen, welche eine Reihe von Objektivierungsmöglichkeiten bieten und ev. eine Option zur Messung der Effekte der Khalifa-Therapie bieten, am 1. Patienten durchgeführt (Dauer etwa 120min).
- ✓ Folgend wird der 1. Patient vom Therapeuten Khalifa im 5min entfernten Hallein einmalig behandelt (Dauer etwa 60-90min).
- ✓ In der Zwischenzeit werden beim 2. Patient alle Untersuchungen vom Forschungsteam durchgeführt.
- ✓ Sobald der erste Patient von der Khalifa-Therapie wieder ins Sportzentrum zurückkommt um zum zweiten Mal alle Messungen zu machen (Evaluierung der Akuteffekte),
- ✓ fährt der 2 Patient zur Khalifa Therapie. Nach gut einer Stunde kommt auch dieser wieder zurück ins USZ um die abschließende Untersuchung der Effekte aufgrund der Therapie zu machen. Die HRV-Messung läuft auch noch bis eine Nacht nach der Therapie weiter.
- ✓ Insgesamt sollte sich die zeitliche Spanne auf maximal 6-8 Stunden (8-16 Uhr) für die Therapien und Messungen bei 2 Patienten erstrecken (insgesamt 5 mal) plus An-Abreise nach Hallein

Untersuchungen

Experimentell-klinische Human-Untersuchung:

Projektgruppe Prof. Litscher (Dauer 20min):

- Durchblutung: Laser Doppler-Flow- Messung, Transkutane Oximetrie u. NIRS
- IR-Thermographie der therapierten Region

Projektgruppe Prof. Sandner-Kiesling (Dauer 20min):

- Schmerzevaluierung mittels VAS u QST
- NLG Messung (N.Femoralis) im Seitenvergleich (Latenz)?

Projektgruppe Prof. Moser (Dauer 20min parallel):

- 24h-HRV Messung beginnend 1 Tag VOR der Therapie bis 1 Tag danach
- EEG und Atemrhy. Messung des Patienten

Dr. Andreas Kastner (Dauer 20min):

- Fragebogen: Scores und Fragen zu subj. Funktionsfähigkeit (Auswertung Ofner)
- Inspektion: Z.B. Beinachsen, Schwellung, Entzündungszeichen, Auffälligkeiten etc.
- Funktionstests, KT-1000, Goniometer
- Blutabnahme: Analysen (ad Graz: Sadjak) von Viskosität und div. Stoffwechsel- Stress- und Entzündungsparametern, Wachstumshormonen- sowie Endorphinen

Projektgruppe Prof. Schwameder (Dauer 60min):

- Ganganalyse (Vicon, AMTI, V3d) > Winkel- und Drehmomentverläufe d. Gelenke, Koordinationsmuster m Phasenwinkel
- Sprungtests: Counter-Movement-Jump beidbeinig auf je einer Kraftmesspl.
- Posturomed mit Auslenkung (COP, Time to stabilization score)
- Einbeinstand auf der Kraftmessplatte
- Krafttests: Isometrische Quadrizepskraft maximal; Squat bis 70°
- Radtest: Seitenvergleich Pedaldrehmomente in 3 Ebenen
- Elektrophysiologie: EMG- Frequenzanalysen der Knie-stabilisierenden Muskulatur während des Radtests

In Phase 2 werden diverse Parameter synchron am Patienten und Therapeuten gemessen (um mögliche Interaktionen aufzuzeigen) z.B. HRV, EEG, Atemrhythmus. Außerdem werden am Therapeuten zusätzlich der Druck der Therapie unter den Fingerkuppen und das möglicherweise erzeugte Magnetfeld der Hände gemessen.

Erwartete Ergebnisse:

Sollten Effekte nach nur einer Therapie von etwa 1h auftreten, ist zu erwarten, dass diese mit den oben vorgestellten Messmethoden zumindest indirekt zu erfassen sind. Diese Effekte müssten logischerweise interagieren und sich unterstützen bzw. eine Kausal /

Multikausalkette darstellen. Ob diese hinsichtlich Geweberegeneration eine Rolle spielen ist mit einem ist mit einem schlüssigen Gesamtmodell In-Vitro zu prüfen und reproduzierbar nachzubilden.
Sollte tatsächlich Strom bzw. Spannung als Informationsquelle für lebende Organismen bzgl. Form u./o. Funktion dienen würde dies ein neues Bild von Heilungsprozessen verlangen.
Der Fokus ist dabei speziell auf die Wechselwirkung physikalischer Vorgänge mit biochemischen Effekten gerichtet. Dadurch könnte die Morphologie von wachsendem Gewebe besser erklärt werden. Die Ergebnisse sind in der Folge vielleicht auch auf viele andere Forschungsgebiete übertragbar.

Statistik:

Fallzahlberechnung:

Nach den allgemeinen Grundsätzen für experimentelle und klinische Studien ist die geringstmögliche und höchstnötige Patientenanzahl zu wählen.
Aufgrund der Ergebnisse von Vorstudien mit dementsprechenden Effekten kann mit signifikanten Ergebnissen bei relativ geringen Fallzahlen gerechnet werden. Eine Fallzahlberechnung bei folgenden Annahmen: 1-β=0,8 (Power), α=0,05, σ=1 δ=0,9 ergibt n=10. > für die Experimentalstudie werden also 10 Patienten eingeschlossen.

Auswertung:

Die Erfassung der Daten obliegt den einzelnen Projektgruppen. Es wird jedoch die Verwendung von Microsoft Excel und SPSS sowie Statistica V.8 zur Datenerfassung und statistischen Auswertung empfohlen. Dafür werden sowohl Seitenvergleiche von „gesunder Seite“ – „verletzter Seite“ und der zeitliche Verlauf VOR und NACH einer Therapie bei Khalifa herangezogen. Sowie ev. auf die Daten einer (gesunden) Vergleichsgruppe bei Standardtherapie zurückgegriffen.
Da es sich hier um eine exploratorische Studie zur Generierung von sinnvoll weiter zu beforschenden Hypothesen handelt, werden Ergebnisse vor allem als Effektstärken ausgedrückt und statistische Kennwerte so gehandhabt, dass der Beta-Fehler nicht grösser als 10% wird. Das bedeutet, dass Befunde im Kontext der statistischen Mächtigkeit und im Verein mit der gefundenen Effektgröße bewertet und interpretiert werden.
Sowohl der Seitenvergleich als auch der Vergleich vorher/nachher stellt eine verbundene Stichprobe dar. Ein p-Wert < 0,05 gilt als signifikant.
Eingeleitet werden die statistischen Berechnungen mit deskriptiven Analysen für alle Variablen. Die Ergebnisse werden als Median od. Mittelwert (je nach Normalverteilung) der Einzelwerte dargestellt. Außerdem werden Quartilen-, Minumum und Maximum bzw. die Standardabweichungen errechnet und Korrelationen zwischen den Variablen dargestellt. Boxplot, Bland-Altman-Plot, Streu- und Balkendiagramme werden zur graphischen Darstellung verwendet.

Damit sollte die Frage geklärt werden ob nach einer Stunde Therapie Effekte vorhanden sind. Wenn ja, welche und welcher Wirkmechanismus diesen zu Grunde liegt und wie diese Effekte bzw. Wirkmechanismen zusammenhängen.

Ethische Aspekte:
Sämtliche Diagnose- und Therapieentscheidungen im Beobachtungszeitraum werden durch die jeweiligen teilnehmenden Kliniken/Ärzte getroffen.
Vor der Teilnahme an der Studie wird von den Patienten (Studienteilnehmern) bestätigt, dass sie mit der Vorgehensweise einverstanden sind (Informed Consent). Dazu erhalten die Patienten die dafür nötigen Informationen in allgemein verständlicher schriftlicher Form. Es wird ihnen ausreichend Zeit und Gelegenheit gegeben, offene Fragen zu klären.

Sie können jederzeit und ohne Angabe von Gründen diese Einverständniserklärung widerrufen und aus der Studie aussteigen, ohne dass hierdurch ein Nachteil für die weitere medizinische Betreuung entsteht.

Unerwünschte Ereignisse:
Eine Ruptur ist bei den Patienten schon vorhanden – im Idealfall könnte also eine Heilung eintreten. Die Wahrscheinlichkeit dass unerwünschte Ereignisse eintreten wird als äußerst gering eingestuft basierend aus den Erfahrungen der Vorstudie.
Durch den lokalen Druck auf die Haut könnte lediglich ein Druckschmerz entstehen.
Aufgrund einer möglichen vaso-vagalen Reaktion könnten kurzfristige Kreislaufreaktionen eintreten: Übelkeit, Schwindel, etc.
Für die Dokumentation und Meldung (schwerwiegender) unerwünschter ist der zuständige Arzt verantwortlich.

Sicherheit
Die Studie ist gemäß den Richtlinien des GCP / GSP angelegt und entspricht den Anforderungen der aktuellen Deklaration von Helsinki.
In dieser Studie werden allgemein anerkannte Untersuchungs- und Diagnoseverfahren eingesetzt.
Einzige therapeutische Besonderheit ist eine einmalige Behandlung der Patienten bei Herrn Khalifa, ähnlich einer Akupressur Behandlung.
Es ist keine Testung neuer Medikamente oder invasiver Therapieverfahren vorgesehen, daher fällt diese Studie nicht unter das Arzneimittelgesetz oder das Medizinproduktegesetz.
Eine zusätzliche Patientenversicherung nach AMG/MPG ist daher nicht erforderlich.
Ethisch ist es nicht vertretbar direkte Veränderungen in-vivo beispielsweise durch Arthroskopien od. Punktionen bei Beschwerdefreiheit zu prüfen.
Die Patienten werden nach diesem einen Tag Spezialuntersuchung und Therapie aufgrund der Studie mit von ihrem Arzt „State-of-the-Art“ Maßnahmen weiterbehandelt/betreut.

Datenschutz:
Alle Patienten werden ausführlich über Studienaufbau und Durchführung informiert und geben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Untersuchung/Therapie und zur Veröffentlichung der anonymisierten Daten. Die personenbezogenen Daten werden alle durch Zuweisung einer Patientennummer anonymisiert vertraulich behandelt. Alle Unterlagen der klinischen Studie werden sorgfältig archiviert und an einem sicheren Ort aufbewahrt.

Gender medicine:
Da in der klinischen Studie zur Khalifa-Therapie die Ergebnisse und Effekte bei weiblichen und männlichen Patienten gleichermaßen ausgeprägt waren, kann davon ausgegangen werden auch die Akuteffekte sich gleichermaßen verteilen.
Um kleinere Fallzahlen und eine höhere Homogenität des Kollektivs zu erreichen werden für diese Studie nur Männer eingeschlossen. Der Nutzen ist für beide Geschlechter gleichermaßen bedeutsam.

Verifizierung

Alle beteiligten Institute und Personen bestätigen vorliegende Protokoll sorgfältig gelesen und überprüft zu haben und erklären sich mit den Anforderungen und Bedingungen einverstanden die geplante Studie(n) nach den Grundsätzen der GCP/GSP durchzuführen und den Zeitplan einzuhalten.

Elektronisch verifiziert

Referenzen:

BECKER, R. O. 1990b. A technique for producing regenerative healing in human. Frontier perspectives, 1, 1-2.
BECKER, R. O. 1991. Evidence for a primitive DC electrical analog system controlling brain function. Subtile Energies, 2, 71-88.
BÖSCH, J. 2007. Geistiges Heilen und Energetische Medizin, wissenschaftliche Grundlagen [Online]. Available: www.jakobboesch.ch/texte/texte.php\id=124 <http://www.jakobboesch.ch/texte/texte.php\id=124> [Accessed].
BOULIGAND, Y. 1978. Liquid crystals and their analogs in biological systems. In: LIEBERT, L. (ed.) Liquid crystals. Solid state physics 14. New York: Academic Press.
CHENU, C. & MARENZANA, M. 2005. Sympathetic nervous system and bone remodeling. Joint Bone Spine, 72, 481-3.
DAVSON, H. 1970. A textbook of general physiology, Baltimore, Williams and Wilkins.
FREMEREY, R. W., LOBENHOFFER, P., ZEICHEN, J., SKUTEK, M., BOSCH, U. & TSCHERNE, H. 2000. Proprioception after rehabilitation and reconstruction in knees with deficiency of the anterior cruciate ligament: a prospective, longitudinal study. J Bone Joint Surg Br, 82, 801-6.
HEINE, H. 1997. Lehrbuch der biologischen Medizin. Grundlagen und Systematik, Hippokrates Verlag.
JAKUBOWSKI, P. 2006. Die Biofrequenzen - Das komplette Spektrum, Books on Demand GmbH.
LIPTON, B. 2009. Intelligente Zellen, Burgrain, KOHA-Verlag GmbH.
MCGINTIE, L. A. 1995. Streaming and piezoelectric potentials in connective tissues. In: BLANK, M. (ed.) Electromagnetic fields: Biological interactions and mechanism. Advances in chemistry Series ed. Washington DC: American Chemical Society.
MOSER, M., FRUHWIRTH, M., PENTER, R. & WINKER, R. 2006a. Why life oscillates--from a topographical towards a functional chronobiology. Cancer Causes Control, 17, 591-9.
MOSER, M., SCHAUMBERGER, K., SCHERNHAMMER, E. & STEVENS, R. G. 2006b. Cancer and rhythm. Cancer Causes Control, 17, 483-7.
NIEDERFÜHR, G. 2007. Heilen statt repaieren. Verlag K.H. Bock, 1, 75-87.
OCHI, M., IWASA, J., UCHIO, Y., ADACHI, N. & SUMEN, Y. 1999. The regeneration of sensory neurones in the reconstruction of the anterior cruciate ligament. J Bone Joint Surg Br, 81, 902-6.
OFNER, M., WALLENBÖCK, E., KULLNIG, P. & SANDNER-KIESLING, A. 2009. Einfluss einer nicht-invasiven Therapiemethode (Khalifa-Therapie) auf die Funktionalität bei Patienten nach rupturiertem vorderen Kreuzband im Knie. Deutscher Schmerzkongress 2009. Berlin, GERMANY: Der Schmerz.
OSCHAMAN, J. 2006. Energiemedizin - Konzepte und ihre wissenschaftliche Basis, München, Urban & Fischer.

OSCHMAN, J. L. 1981. The connective tissue and myofascial systems. IN:. Readings on the scientific basis of bodywork, energetic, and movement therapies. Dover: NORA Press.
PATEL, M. S. & ELEFTERIOU, F. 2007. The new field of neuroskeletal biology. Calcif Tissue Int, 80, 337-47.
PIENTA, K. J. & COFFEY, D. S. 1991. Cellular harmonic information transfer through a tissue tensegrity-matrix system. Med Hypotheses, 34, 88-95.
POPP, F. A. 2007. Die Botschaft der Nahrung, Affoltern a.A., Zweitausendeins.
ROLF, I. P. 1997. Rolfing - Strukturelle Integration, München, Hugendubel.
SULTER, E., W, H. & R, B. 2001. Quadriceps activation during knee extension exercises in patients with ACL pathologies. Journal of Applied Biomechanics, 17, 87-102.
SZOSLAND, D. 2010. Shift work and metabolic syndrome, diabetes mellitus and ischaemic heart disease. Int J Occup Med Environ Health, 23, 287-91.
WANCURA-KAMPIK, I. 2009. Segmentanatomie - Der Schlüssel zu Akupunktur, Neuralterapie und Manualtherapie, München, Urban & Fischer.
YUANMING, L., YANHANG, Z., MING-JAY, C., QIAN, N. C. & JIANGYU, L. 2012. Biological Ferroelectricity Uncovered in Aortic Walls by Piezoresponse Force Microscopy. PHYSICAL REVIEW LETTERS, 108, 5 pages.
ZATTERSTROM, R., FRIDEN, T., LINDSTRAND, A. & MORITZ, U. 1994. The effect of physiotherapy on standing balance in chronic anterior cruciate ligament insufficiency. Am J Sports Med, 22, 531-6.

Fragebogen zur Khalifa Studie - Akuteffekte:

Der Fragebogen ist am Tag der Khalifa-Therapie 2 mal auszufüllen. Einmal innerhalb weniger Stunden davor und einmal innerhalb weniger Stunden nach der Therapie.
Der Fragebogen ist in 3 Teile gegliedert: Teil 1 ist von Ihnen auszufüllen, Teil 2 vom Arzt.

☐ Erster Fragebogen VOR der Therapie

☐ Zweiter Fragebogen NACH der Therapie

Daten zur Person ID-Nummer:

Nur einmal auszufüllen:

a) **Geschlecht?** männlich ☐ weiblich ☐
b) **Alter?** _____
c) **Größe?** _____
d) **Gewicht?** _____
e) **Welche Schulbildung haben Sie?**

Keinen Abschluss ☐ Volksschule/Hauptschule ☐ Realschule/Mittelschule ☐

Fachhochschule ☐ Universität ☐

f) **Sind Sie Raucher?** Ja, wie viele Zigaretten/Tag____seit vielen Jahren? _____ Nein ☐

g) **Wie häufig trinken Sie Alkohol?** Regelmäßig ☐ Gelegentlich ☐ Selten ☐ Nie ☐

h) **Sind/ waren Sie aufgrund Ihrer Verletzung arbeitsunfähig?**

Nein ☐ Ja ☐, wie lange (wie viele Tage)_____

i) **Wie viele Stunden haben Sie in der Nacht auf heute geschlafen?**

Weniger als 6 ☐ 6-7 Stunden ☐ 7-8 Stunden ☐ 8-9 Stunden ☐ mehr als 9 ☐

_____
Datum

TEIL 1 Fragen und Scores (Vom Patienten auszufüllen)

a) Wie würden Sie Ihren allgemeinen Gesundheitszustand jetzt beurteilen?

Hervorragend ☐ Sehr Gut ☐ Gut ☐ Mäßig ☐ Schlecht ☐

b) Wie ist Ihr allgemeines Wohlbefinden jetzt? (0=schlecht, 10= sehr gut)

0☐ 1☐ 2☐ 3☐ 4☐ 5☐ 6☐ 7☐ 8☐ 9☐ 10☐

c) Wie würden Sie Ihren derzeitigen Allgemeinzustand im Vergleich zu Ihrem Zustand vor einem Jahr beurteilen?

☐ Viel besser als vor einem Jahr

☐ Etwas besser als vor einem Jahr

☐ Genauso wie vor einem Jahr

☐ Etwas schlechter als vor einem Jahr

☐ Viel schlechter als vor einem Jahr

d) Etwaige Beschwerden jetzt?

Übelkeit	☐	Schwindel	☐
Magenbeschwerden	☐	Übermäßiges Schwitzen	☐
Appetitlosigkeit	☐	Verstopfung	☐
Andere:_____			☐

e) Inwieweit sind die folgenden Aussagen in Bezug auf Ihre Person richtig oder falsch?

	Unbedingt richtig	Überwiegend richtig	Ich weiß nicht	Überwiegend falsch	Unbedingt falsch
Ich glaube ich bin etwas krankheitsanfälliger als andere Leute.	☐	☐	☐	☐	☐
Ich bin so gesund wie jeder andere.	☐	☐	☐	☐	☐
Ich erwarte dass sich mein Gesundheitszustand verschlechtert.	☐	☐	☐	☐	☐
Mein Gesundheitszustand ist ausgezeichnet.	☐	☐	☐	☐	☐

f) Die folgenden Fragen betreffen Ihren Gemüts- und Allgemeinzustand jetzt.

	Immer	Fast Immer	Ziemlich Oft	Manchmal	Gelegentlich	Nie
Sind Sie durchwegs voll Energie und Schwung?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Sind Sie sehr nervös?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Sind Sie ruhig und gelassen?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Haben Sie viel Energie?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Fühlen Sie sich niedergeschlagen und traurig?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Fühlen Sie sich erschöpft?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Sind Sie glücklich?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Fühlen Sie sich müde?	☐	☐	☐	☐	☐	☐

g) Wie intensiv war Ihre sportliche Betätigung vor der Verletzung?

☐ Ich bin ambitionierte/r Sportler/in

☐ Ich bin gut durchtrainiert und treibe häufig Sport

☐ Ich treibe ab und zu Sport

☐ Ich treibe nie Sport

h) Was ist die höchste Aktivitätsstufe, die Sie ohne erhebliche Schmerzen im Knie jetzt ausüben können?

☐ Sehr anstrengende Aktivitäten wie Springen oder Drehbewegungen bei einseitiger Fußbelastung (z.B. Basketball oder Fußball)

☐ Anstrengende Aktivitäten wie schwere körperliche Arbeit, Skifahren oder Tennis

☐ Mäßig anstrengende Aktivitäten wie mäßige körperliche Arbeit, Laufen od. Joggen

☐ Leichte Aktivitäten wie Gehen, Haus- oder Gartenarbeit

☐ Ich kann aufgrund der Schmerzen im Knie keine der oben genannten Aktivitäten ausführen.

i) Wie oft hatten Sie in den vergangenen 2 Wochen Schmerzen?
(0=nie, 10= ständige Schmerzen)

0☐ 1☐ 2☐ 3☐ 4☐ 5☐ 6☐ 7☐ 8☐ 9☐ 10☐

j) Wie stark sind Ihre Schmerzen jetzt?
(0=kein Schmerz, 10= extrem schmerzhaft)

0☐ 1☐ 2☐ 3☐ 4☐ 5☐ 6☐ 7☐ 8☐ 9☐ 10☐

k) Wie steif oder geschwollen war Ihr Knie während der vergangenen 2 Wochen?

Überhaupt nicht ☐ Etwas ☐ Ziemlich ☐ Sehr ☐ Extrem ☐

l) Hatten Sie in den vergangenen 2 Wochen oder seit dem Auftreten Ihrer Verletzung ein gesperrtes/ blockiertes Knie oder ist es aus- und wieder eingeschnappt? J☐ N☐

m) Wie würden Sie die Funktion Ihres Knies beurteilen?
(0= sehr schlecht, 10= ausgezeichnete Funktion)

Funktionsfähigkeit VOR der Knieverletzung

0☐ 1☐ 2☐ 3☐ 4☐ 5☐ 6☐ 7☐ 8☐ 9☐ 10☐

Funktionsfähigkeit Ihres Knies JETZT

0☐ 1☐ 2☐ 3☐ 4☐ 5☐ 6☐ 7☐ 8☐ 9☐ 10☐

n) Was ist die höchste Aktivitätsstufe, die Sie ohne erhebliches Anschwellen des Knies jetzt ausüben können?

☐ Sehr anstrengende Aktivitäten wie Springen oder Drehbewegungen bei einseitiger Fußbelastung (z.B. Basketball oder Fußball)

☐ Anstrengende Aktivitäten wie schwere körperliche Arbeit, Skifahren oder Tennis

☐ Mäßig anstrengende Aktivitäten wie mäßige körperliche Arbeit, Laufen od. Joggen

☐ Leichte Aktivitäten wie Gehen, Haus- oder Gartenarbeit

☐ Ich kann aufgrund der Schmerzen im Knie keine der oben genannten Aktivitäten ausf.

o) Was ist die höchste Aktivitätsstufe, die Sie ohne erhebliche Knieschwäche verursachte Gangunsicherheit einhalten können?

☐ Sehr anstrengende Aktivitäten wie Springen oder Drehbewegungen bei einseitiger Fußbelastung (z.B. Basketball oder Fußball)

☐ Anstrengende Aktivitäten wie schwere körperliche Arbeit, Skifahren oder Tennis

☐ Mäßig anstrengende Aktivitäten wie mäßige körperliche Arbeit, Laufen od. Joggen

☐ Leichte Aktivitäten wie Gehen, Haus- oder Gartenarbeit

☐ Ich kann aufgrund der Schmerzen im Knie keine der oben genannten Aktivitäten ausf.

p) Was ist die höchste Aktivitätsstufe, an der Sie regelmäßig teilnehmen können?

☐ Sehr anstrengende Aktivitäten wie Springen oder Drehbewegungen bei einseitiger Fußbelastung (z.B. Basketball oder Fußball)

☐ Anstrengende Aktivitäten wie schwere körperliche Arbeit, Skifahren oder Tennis

☐ Mäßig anstrengende Aktivitäten wie mäßige körperliche Arbeit, Laufen od. Joggen

☐ Leichte Aktivitäten wie Gehen, Haus- oder Gartenarbeit

☐ Ich kann aufgrund der Schmerzen im Knie keine der oben genannten Aktivitäten ausf.

q) Wie schwierig sind aufgrund Ihrer Knieverletzung die folgenden Aktivitäten für Sie?

	Überhaupt nicht schwierig	Minimal schwierig	Ziemlich Schwierig	Extrem Schwierig	Unmöglich
Treppe hochsteigen	☐	☐	☐	☐	☐
Treppe hinuntergehen	☐	☐	☐	☐	☐
Auf dem verletzten Knie knien	☐	☐	☐	☐	☐
Hockstellung (90° und darüber)	☐	☐	☐	☐	☐
Normal sitzen	☐	☐	☐	☐	☐
Vom Stuhl aufstehen	☐	☐	☐	☐	☐
100m schnell geradeaus laufen	☐	☐	☐	☐	☐
Hochspringen und auf dem betroffenen Bein landen, ev.tänzeln	☐	☐	☐	☐	☐
Beim Gehen (Laufen) schnell anhalten und starten	☐	☐	☐	☐	☐
Gehen über 1km	☐	☐	☐	☐	☐
30min stehen (z.B. in einer Warteschlange)	☐	☐	☐	☐	☐

r) Wie war/ist Ihr Vertrauen zum durchführenden Studienteam?

Sehr gut ☐ Gut ☐ Genügend ☐ Mangelhaft ☐

s) Wurde Ihnen der Ablauf dieser Studie klar und verständlich vermittelt?

Klar, keine Unklarheiten ☐ einigermaßen klar ☐ Viele offene Fragen ☐ alles unklar ☐

t) Sind Sie mit der Therapie insgesamt zufrieden?

Voll zufrieden ☐ Größtenteils ☐ Weniger zufrieden ☐ Nicht zufrieden ☐ noch keine Th. ☐

u) Würden Sie Ihre Verletzung gerne operieren lassen?

Ja, unbedingt ☐ eventuell ☐ vorher probiere ich alles andere aus ☐ auf keinen Fall ☐

v) Ist Ihnen bedingt durch diese Studie etwas Besonderes an der Diagnostik oder Therapie aufgefallen?

_____

w) Sonstige Bemerkungen:

_____

TEIL 2 Beurteilung des Knies (Vom Arzt auszufüllen)

a) Wie lange ist es her, dass Sie sich diese Knieverletzung zugezogen haben? _____Tage

b) Welches Knie ist betroffen? Rechts ☐ Links ☐

c) Hinken/Gangbild?

Flüssiges Gangbild/kein Hinken ☐ Wenig od. Zeitweise ☐ Stark od. Immer☐

d) Belastung?

Vollbelastung ☐ Gehstützen od. Stock ev. Orthese ☐ Nicht möglich ☐

e) Instabilität im Kniegelenk („giving-way"-Phänomen")?

nie☐ bei starker Belastung ☐ im Alltag ☐ bei jedem Schritt ☐

f) Schwellung am Gelenk?

keine☐ mäßig ☐ stark ☐

g) Haben Sie Schmerzen in Gelenk? (Mehrfachnennungen möglich)

Nein ☐ Bei Innendrehung ☐ Bei Außendrehung ☐ Bei Innen- und Außendrehung ☐

bei Beugung ☐ bei Streckung ☐ bei Beugung und Streckung ☐Bei Druck auf Gelenk☐

h) Muskelkraft übers Kniegelenk? (0=Keine -5 = Normal)

0☐ 1 ☐ 2 ☐ 3☐ 4 ☐ 5 ☐

i) Muskelatrophie? (Oberschenkelumfangsdifferenz 20cm oberhalb d. Kniegelenks)

keine ☐ bis 1cm ☐ 1-3cm ☐ mehr als 3cm ☐

j) Stabilität? (Seitenvergleich)

- **Nach Vorne :** Schublade: 0☐ + ☐ ++ ☐ +++ ☐
  Lachmann: 0☐ + ☐ ++ ☐ +++ ☐
  Pivot-Shift Test: 0☐ + ☐ ++ ☐ +++ ☐
  KT-1000: ‹ 3mm ☐ 3-5mm ☐ › 5mm ☐
- **Varusstress :** 0-5°☐ 6-10° ☐ 10-20° ☐ über 20° ☐
- **Valgusstress :** 0-5°☐ 6-10° ☐ 10-20° ☐ über 20° ☐

k) Range of motion?

- Extensionsdefizit (passiv): 0° ☐ bis 5° ☐ bis 10° ☐ über 10° ☐
- Flexion (passiv): frei ☐ mehr als 120° ☐ mehr als 90° ☐ kleiner als 90° ☐

l) Sonstige Kommentare:

_____

PatientInneninformation und Einwilligungserklärung

zur Teilnahme an der klinischen Studie

„Interdisziplinäre Evaluierung von Akut-Effekten der Khalifa Therapie bei Patienten mit rupturiertem vorderen Kreuzband im Knie“

Sehr geehrte Teilnehmerin, sehr geehrter Teilnehmer!

Wir laden Sie ein an der oben genannten klinischen Studie teilzunehmen. Die Aufklärung darüber erfolgt in einem ausführlichen ärztlichen Gespräch.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie erfolgt freiwillig. Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausscheiden. Die Ablehnung der Teilnahme oder ein vorzeitiges Ausscheiden aus dieser Studie hat keine nachteiligen Folgen für Ihre medizinische Betreuung.

Klinische Studien sind notwendig, um verlässliche neue medizinische Forschungsergebnisse zu gewinnen. Unverzichtbare Voraussetzung für die Durchführung einer klinischen Studie ist jedoch, dass Sie Ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser klinischen Studie schriftlich erklären. Bitte lesen Sie den folgenden Text als Ergänzung zum Informationsgespräch mit Ihrem Arzt sorgfältig durch und zögern Sie nicht Fragen zu stellen.
Bitte unterschreiben Sie die Einwilligungserklärung nur

- wenn Sie Art und Ablauf der klinischen Studie vollständig verstanden haben,
- wenn Sie bereit sind, der Teilnahme zuzustimmen und
- wenn Sie sich über Ihre Rechte als Teilnehmer an dieser klinischen Studie im Klaren sind.

Zu dieser klinischen Studie, sowie zur Patienteninformation und Einwilligungserklärung wurde von der zuständigen Ethikkommission eine befürwortende Stellungnahme abgegeben.

1. Was ist der Zweck der klinischen Studie?

Der Zweck dieser klinischen Studie ist die Prüfung von Soforteffekten einer neuen Behandlungsweise bei total gerissenem vorderem Kreuzband im Knie.

Voraussetzungen zur Teilnahme:

- ✓ 18-49 Jahre, sportlich, normalgewichtig
- ✓ Vollständiger vorderer Kreuzbandriss
- ✓ Funktionsstörung im Knie: Streck- und/ oder Beugehemmung und/ oder Belastungshemmung
- ✓ 10m Gehen ohne Hilfe möglich

Ausschluss von der Teilnahme:

- Voroperationen am betroffenen Gelenk (auch Athroskopien)
- Diabetes Mellitus (Zuckerkrankheit)
- Bluthochdruck
- Autoimmunerkrankungen

2. Welche anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt es?

Zur Behandlung Ihrer Erkrankung stehen stattdessen auch die folgenden Möglichkeiten zur Verfügung:

- eine rein klassisch konservative Behandlung (Physiotherapie, Muskelaufbau, Einschränkung der Aktivitätsmöglichkeiten, etc.)
- eine Operation mittels Kreuzbandplastik (es wird ein Sehnenanteil aus einem Muskel entnommen und als Kreuzbandersatz ins Knie eingesetzt)

3. Wie läuft die klinische Studie ab?

Vor Aufnahme in diese klinische Prüfung wird die Vorgeschichte Ihrer Krankheit erhoben, und Sie werden einer umfassenden ärztlichen Untersuchung unterzogen.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung wird voraussichtlich etwa *1 Woche* dauern. An dieser Studie werden insgesamt ungefähr *10* Personen teilnehmen.

Eine Reihe von Untersuchungen und Eingriffen werden im Zuge Ihrer Behandlung durchgeführt, gleichgültig, ob Sie nun an dieser klinischen Prüfung teilnehmen oder nicht. Diese werden von Ihrem Arzt im Rahmen des üblichen ärztlichen Aufklärungsgespräches mit Ihnen besprochen.

Folgende Maßnahmen werden ausschließlich aus Studiengründen durchgeführt:

Nach Aufklärung und Unterzeichnung dieses Dokuments werden Sie als Studienteilnehmer geführt – es wird Ihnen eine Patienten ID Nr. zugewiesen. Danach sollten Sie sich mit dem Studienzentrum (Infoblatt liegt bei) telefonisch in Verbindung setzen. Dort wird Ihnen ein Termin, voraussichtlich kommender oder nächster Freitag für die Therapie bei Herrn Khalifa gegeben.

Die klinische Prüfung wird im Universitäts- und Landessportzentrum in Rif bei Salzburg durchgeführt. Sie sollten einen Tag vor Ihrem Termin dorthin anreisen (siehe Infoblatt) um sich mit den örtlichen Gegebenheiten und dem Studienteam vertraut zu machen. Am Vorabend der Therapie wird Ihnen vom Studienteam ein MiniEKG Gerät mitgegeben, welches über Nacht Ihre Herzfrequenz misst.

Am Morgen des Therapietages sollten Sie sich um 8:00 Uhr im Studienzentrum einfinden um von einem professionellen Team aus Ärzten und Wissenschaftlern eine Reihe von Messungen wie Kraft- und Bewegungstests durchführen zu lassen. Zusätzlich wird Ihnen Blut abgenommen um spezifische Parameter die mit der Khalifa-Therapie zusammenhängen könnten zu bestimmen. Diese Messungen werden etwa 120 min dauern. Danach werden Sie ins etwa 10min entfernte Hallein zur Khalifa-Therapie gefahren. Diese Therapie dauert etwa 60min. Abschließend kommen Sie noch einmal zurück ins Studienzentrum nach Rif/Salzburg um dieselben Messungen, die vor der Therapie gemacht worden sind noch einmal machen zu lassen. Das MiniEKG Gerät, das Sie in der Nacht vor der Therapie getragen haben sollten Sie auch noch einmal in der Nacht nach der Therapie tragen. Dieses schicken Sie dann am nächsten Tag eingeschrieben per Post an das HumanResearch Institut. Damit wäre die Teilnahme an der klinischen Prüfung für Sie beendet und der weitere Verlauf der Behandlung verläuft unabhängig von der Studie.

Insgesamt ist für die Studie also 1 Fahrt nach Rif/Salzburg plus 1 Übernachtung dort notwendig. Um die Bewegungen des Knies vor und nach der Therapie nicht einzuschränken sollten Sie nicht selbst mit dem Auto fahren sondern von einem Bekannten/ Verwandten fahren lassen oder ein öffentliches Verkehrsmittel benutzen.

Die Einhaltung der Termine einschließlich der Anweisungen des Studienteams ist von entscheidender Bedeutung für den Erfolg dieser klinischen Prüfung.

4. Was ist die Khalifa Therapie?

Dies ist eine Therapie, bei der Druck in bestimmte Rhythmen auf die Haut im Bereich des verletzten Gelenks mit den Händen aufgebracht wird, ähnlich einer Akupressur. Der Halleiner Therapeut, Mohamed Khalifa, praktiziert diese Technik seit über 30 Jahren in seiner Praxis, wobei die Ergebnisse laut den Ergebnissen einer kürzlich durchgeführten Studie außergewöhnlich erfolgreich sind.

Er behandelt täglich etwa 3 Patienten mit Verletzungen am Bewegungsapparat, unter anderem auch erfolgreiche Sportler und Prominente wie Stefanie Graf, Stefan Koubek, Roger Federer, Boris, viele Weltklassekletterer, Fußballer, Skifahrer und andere. Franziska von Almsick bedankte sich kurz vor Ihrem spektakulären Comeback (5-facher Europameistertitel 2002 Rostock) offiziell auf ihrer Homepage bei Mohamed Khalifa.

Sinn dieser Studie ist es, jene Effekte die unmittelbar nach der Behandlung bzw. durch diese auftreten zu untersuchen um auf den möglichen Wirkmechanismus der Therapie zu schließen.

5. Worin liegt der Nutzen einer Teilnahme an der Klinischen Studie?

Mit der Therapie von Herrn Khalifa kann möglicherweise Ihre Knieverletzung geheilt, oder können Ihre Beschwerden gebessert werden. Es könnte sein, dass Sie sich eine Operation ersparen, dass Sie wieder viel früher als nach einer solchen Verletzung üblich fit und im Alltag einsatzfähig sind. Möglich wäre, dass Sie bald nach der Behandlung wieder Sport betreiben können oder dass Sie beruflich keine oder nur eine geringe Beeinträchtigung erleiden bzw. auch dort wieder früher einsatzbereit sind. Außerdem könnte dadurch Ihre Lebensqualität verbessert werden und Sie könnten sich viel Zeit, Geld und Mühe ersparen, wenn Sie mögliche weitere Therapieverfahren erst gar nicht in Anspruch nehmen bräuchten.

Die Ergebnisse dieser klinischen Prüfung könnten dazu beitragen, dass für andere Patienten, die dieselbe Erkrankung haben wie Sie, eine bessere effektivere Behandlung gefunden wird als derzeit bekannt und üblich ist. Daraus würde die Allgemeinheit profitieren und für die medizinische Wissenschaft wäre es ein enormer Fortschritt. Die dadurch möglicherweise zu gewinnenden Erkenntnisse könnten wahrscheinlich auch in anderen Therapien eingesetzt werden. Es ist jedoch auch möglich, dass Sie durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung keinen direkten Nutzen für Ihre Gesundheit ziehen.

6. Gibt es Risiken, Beschwerden und Begleiterscheinungen?

Die Behandlung durch Herrn Khalifa könnte zu Nebenwirkungen oder Beschwerden führen. Da seine Technik gewisse Parallelen zur Akupressur aufweist könnten auch die Risiken und Nebenwirkungen in ähnlicher Weise auftreten.

Diese wären lokaler Druckschmerz, Schwindel, Übelkeit, in seltensten Fällen Erbrechen. Wie bei jeder neu erforschten Behandlung könnten auch neue, bisher unbekannte Nebenwirkungen auftreten. Khalifa praktiziert aber seine Methode seit über 30 Jahren und berichtet, dass ihm keine Nebenwirkungen bekannt sind.

Dieselben Risiken sind darüber hinaus bei der im Rahmen dieser klinischen Studie durchgeführten Maßnahmen wie Prüfungen der Kniefunktion, Testung vegetativen Funktionen, der Schmerzleitung und der Temperatur zu beachten. Zum Zwecke der Studie wird außerdem zwei Mal Blut aus der Vene abgenommen, ein Vorgang der ein geringes Risiko der Infektion, Nachblutung bzw. Bluterguss birgt. Eine eigene Aufklärung bezüglich dieser Maßnahmen wird gesondert vor Ort am Studienzentrum vom zuständigen Studienteam nochmals durchgeführt.

7. Hat die Teilnahme an der klinischen Studie sonstige Auswirkungen auf die Lebensführung und welche Verpflichtungen ergeben sich daraus?

Vom Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie bis einen Tag nach der Khalifa-Therapie sind alle Behandlungsformen der Knieverletzung, die nicht Teile der Studie sind, zu vermeiden.

8. Was ist zu tun beim Auftreten von Symptomen, Begleiterscheinungen und/oder Verletzungen?

Sollten im Verlauf der klinischen Prüfung irgendwelche Symptome, Begleiterscheinungen oder Verletzungen auftreten, müssen Sie diese umgehend dem Studienteam am Studienzentrum mitteilen.

9. Wann wird die klinische Studie vorzeitig beendet?

Sie können jederzeit auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahmebereitschaft widerrufen und aus der klinischen Studie ausscheiden ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile für Ihre weitere medizinische Betreuung entstehen.

Ihr Studienarzt wird Sie über alle neuen Erkenntnisse, die in Bezug auf diese klinische Studie bekannt werden, und für Sie wesentlich werden könnten, umgehend informieren. Auf dieser Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur **weiteren** Teilnahme an dieser klinischen Studie neu überdenken.

Es ist aber auch möglich, dass Ihr Studienarzt entscheidet, Ihre Teilnahme an der klinischen Studie vorzeitig zu beenden, ohne vorher Ihr Einverständnis einzuholen. Die Gründe hierfür können sein:

a) Sie können den Erfordernissen der Klinischen Studie nicht entsprechen;

b) Ihr Studienarzt hat den Eindruck, dass eine weitere Teilnahme an der klinischen Studie nicht in Ihrem Interesse ist;

10. In welcher Weise werden die im Rahmen dieser klinischen Studie gesammelten Daten verwendet?

Sofern gesetzlich nicht etwas anderes vorgesehen ist, haben nur das Studienteam und deren Mitarbeiter Zugang zu den vertraulichen Daten, in denen Sie namentlich genannt werden. Diese Personen unterliegen der Schweigepflicht.

Die Weitergabe der Daten erfolgt ausschließlich zu statistischen Zwecken und Sie werden ausnahmslos darin nicht namentlich genannt. Auch in etwaigen Veröffentlichungen der Daten dieser klinischen Studie werden Sie nicht namentlich genannt.

11. Entstehen für die Teilnehmer Kosten? Gibt es einen Kostenersatz oder eine Vergütung?

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten.

Reise- und Fahrtkosten für den Untersuchungs- und Therapietermin sind vom Patienten selbst zu tragen.

Die Behandlungskosten für die Therapie bei Herrn Khalifa sowie die Kosten der Unterkunft inkl. Frühstück beim Brückenwirt in Rif werden von der Studie getragen.

12. Möglichkeit zur Diskussion weiterer Fragen

Für weitere Fragen im Zusammenhang mit dieser klinischen Prüfung steht Ihnen das Studienteam gerne zur Verfügung. Auch Fragen, die Ihre Rechte als Patient und Teilnehmer an dieser klinischen Prüfung betreffen, werden Ihnen gerne beantwortet.

Studienzentrum Rif/Salzburg: (Bitte gleich nach Studieneinschluss kontaktieren!)

Name der Kontaktperson:	Dr. Gerda Strutzenberger
Erreichbar unter:	+43-662-8044-4875
	Mo, Di, Mi: 8:30-17:00 Do: 8:30 – 15:00
	gerda.strutzenberger@sbg.ac.at
Adresse:	Universität Salzburg
	Schlossallee 49
	5400 Hallein-Rif

Prüfarzt/ Ansprechperson AKH Linz:

Name der Kontaktperson: OA Dr.med. Andreas Kastner
Erreichbar unter: +43 732 78067 3323

Prüfarzt/ Ansprechperson LKH Graz:

Name der Kontaktperson: Prof. Dr. Andreas Sandner-Kiesling
Erreichbar unter: +43 316 385 81858

Studienkoordination u Organisation:

Name der Kontaktperson:	Dr.med. Michael Ofner
Ständig erreichbar unter:	+43 650 46 90 288

13. Einwilligungserklärung

Name des Patienten in Druckbuchstaben:

.....

..

Geb.Datum: ..... Code:

.....

Ich erkläre mich bereit, an der klinischen Prüfung „Khalifa-Studie - Akuteffekte“ teilzunehmen.

Ich bin von Herrn/Frau *(Dr.med.)* …… ausführlich und verständlich über die möglichen Belastungen und Risiken, sowie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Studie, sich für mich daraus ergebenden Anforderungen aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text dieser Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung, die insgesamt *7* Seiten umfasst gelesen. Aufgetretene Fragen wurden mir vom Studienarzt verständlich und genügend beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden. Ich habe zur Zeit keine weiteren Fragen mehr.

Ich werde den ärztlichen Anordnungen, die für die Durchführung der klinischen Studie erforderlich sind, Folge leisten, behalte mir jedoch das Recht vor, meine freiwillige Mitwirkung jederzeit zu beenden, ohne dass mir daraus Nachteile für meine weitere medizinische Betreuung entstehen.

Ich bin zugleich damit einverstanden, dass meine im Rahmen dieser klinischen Studie ermittelten Daten aufgezeichnet werden. Um die Richtigkeit der Datenaufzeichnung zu überprüfen, dürfen Beauftragte des Auftraggebers und der zuständigen Behörden beim Studienarzt Einblick in meine personenbezogenen Krankheitsdaten nehmen.

Beim Umgang mit den Daten werden die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes beachtet.

Eine Kopie dieser Patienteninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt beim Studienarzt.

.....

(Datum und Unterschrift des Patienten)

.....

(Datum, Name und Unterschrift des verantwortlichen Arztes)

(Der Patient erhält eine unterschriebene Kopie der Patienteninformation und Einwilligungserklärung, das Original verbleibt im Studienordner des Studienarztes.)

UNIVERSITÄT SALZBURG
Ethikkommission
der Paris Lodron-Universität Salzburg

Kapitelgasse 4
A-5020 Salzburg – Austria
Europe

Vorsitzende
Univ.Prof.DDr. Maria Eder
maria.eder@sbg.ac.at

Tel.: +43 / (0) 662 /8044 – 3363

Salzburg, am 29.11.2012

VOTUM DER ETHIKKOMMISSION

Projekttitel:	Interdisziplinäre Evaluierung von Akut-Effekten der Khalifa Therapie bei Patienten mit rupturiertem vorderen Kreuzband im Knie
Prüfer:	Dr. Michael Ofner
	Univ.Prof.Dr. Andreas Sandner-Kiesling
	OA Dr. Andreas Kastner

Nach Beratung der Ethikkommission der Paris Lodron-Universität Salzburg am 27.11.2012 ergeht folgender Beschluss:

Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie.

Univ.Prof.DDr. Maria Eder
Vorsitzende der Ethikkommission

Curriculum Vitae

Dr. Michael Ofner MBA

Address:	Adelsberg 309
	A-8812 Mariahof
Phone:	+43 650 4690288
E-mail:	michael.ofner@medyco.net

Personal Information:

Date & Place of birth:	24.02.1984, Judenburg, Styria
Citizenship:	Austria
Marital status:	Single
Languages:	German, English

Education:

Groundschool:	1990 - 1994, Mariahof,
Secondary School:	1994 - 1998, HS-II - Neumarkt/Stmk
High School:	1998 - 2003, HTL-Zeltweg, Technical school for architecture with complementary education in Network-IT-Administration

Military:

2003 – 2004, Anti-aircraft-company, Zeltweg

Academic Studies:

Human Medicine:	2004 – 2009, Medical University of Graz Final Grade: „Dr.med.univ.“ in Nov.2009 (equal: MD)
Law:	2005-2006, Karl-Franzens-University Graz
Biomedical Engineering:	2007-2011 at Technical University of Graz
MBA-Study:	2010-2012, General Management and Leadership at SMC-University and ETH Zurich, Switzerland
Sports Science:	Since 2010, PhD-Study of Life-Sciences at University of Vienna, Doctoral adviser: Prof. Bachl Topic: Mechanochronotransduction

Work history as a Medical doctor:

03/10-12/10: Assistant physician at Private Hospital Althofen in Interal Medicine
01/11-04/11: Assistant physician at Private Hospital MariaHilf in Orthopedics
05/11-06/12: Scientific Assistant at Private Hospital MariaHilf
05/11-06/11: Assistant physician at UKH-Klagenfurt in Trauma surgery
07/11: Assistant physician at LKH Stolzalpe in Physical Medicine
08/11-02/12: Assistant physician at AapoSpa in General Medicine
03/12-06/13: Assistant physician / Resarcher at different Hospitals in EU/Asia

Work experience in Healthcare and Consulting:

2004 -2007 -	Personal- and Fitnesstrainer at Parkhotel Pörtschach a.W.
Since 2004:	Supervision and Guidance of athletes in hobby- and competitive sports.
Since 2004	Consulting activities for companies in healthcare, sports and nutrition.
Since 2011:	Project Manager and Consultant for Frank Stronach
Since 2011:	CEO of Medyco International in the business of medical and health-care consulting
Since 2012:	General Manager of IQCURE at Schletterer Int.

International Experience:

2008:	Beijing, China – 1 Month, Traditional Chinese Medicine
2009:	Boston, USA – 2 Months, Pain Management at Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School
2011:	Toronto, Canada – 2 Weeks, Health-Care Consulting
2012:	Moskow, Russia – 2 Weeks, Health-Care Consulting

Special Medical- Qualifications:

- Modern Methods for measuring the Body Composition
- Stationary Psychosomatic and Psychotherapy
- Business Administration in Health Care Systems
- Work- and Sportsphysiology
- Computer based objectivation techniques for acupuncture
- Modern Biomedical-Engineering
- Neurophysiological techniques in medicine

Certificates:

- Principal Investigator
- OEAIE- Nutrition Medicine
- Sports-Medicine
- Emergency-Medicine
- ÖGKA- Acupuncture
- IMAK- Applied Kinesiology
- Alpin- and Mountainmedicine
- Fitnesstrainer B-License
- BSO Sports-Manager

Medical Objective:

Research in human movement- / nutrition physiology and preventive care with technical, biophysical and medical methods based on the Bio-Psycho-Social model and PNI (Psycho-Neuro-Immunology).
Development of evidence-based theories for holistic- and complementary medicine in diagnostics and therapeutics.

Vision:

Preparation and introduction of an improved health-care-system which is preventively orientated, uses innovative technology and which supplies solutions for health-care and life-style problems, before and during they come into existence, based on interdisciplinary knowledge and holistic views specially for each Indiviuum.

Hobbies:

- Sports (Triathlon, Beachvolleyball, Climbing, Nordic-skiing, Hiking, etc.)
  - Results: - Ironman Klagenfurt 2006: 10h 02min
    - Half-Ironman Graz 2006: 4h: 21min
    - Halfmarathon „Kärnten Läuft“ 2005: 1h 19min
    - Marathon Venedig 2004: 2h 53min
- Traveling, Listening to music, Reading
- Technology, Electronics, Computer and Internet

Interests:

- Economics and Management in Medicine
- Preventive Care Medicine, Naturopathy, Sports- and Nutrition-Medicine
- Quantum Mechanics, Quantum Medicine, Informational Medicine
- Placebo Research, Biomechanics, Solid-state Biochemistry

Actual Projects

- ✓ Coordination of an international multicenter study: Evaluation of neuromuscular- and metabolism related acute effects of the Khalifa-therapy
- ✓ Medical part of an FP7-ICT EU Call: “Better aging”
- ✓ Management of a new MSc study course at Medical University Graz “Evidence based complementary medicine”
- ✓ Erythritol and its value for treating diabetes
- ✓ Projectmanagement of preventive care clinics in Europe and Asia

Selected Publications:

- ✓ Ofner M, Lajtai G. (2011) SLAP-Läsion Update,. Leading Opinions Orthopädie und Rheumatologie 2/2011, 20-23
- ✓ Lajtai G, Wieser K, Ofner M Raimann G, Aitzetmüller G, Jost B. (2012) Electromyography and nerve conduction velocity for the evaluation of the infraspinatus muscle and the suprascapular nerve in professional beach volleyball players. Am J Sports Med. 40(10):2303-8
- ✓ Tomaschitz A, Ritz E, Pieske B, Fahrleitner-Pammer A, Kienreich K, Horina JH, Drechsler C, März W, Ofner M, Pieber TR, Pilz S. (2012) Aldosterone and parathyroid hormone: a precarious couple for cardiovascular disease. Cardiovasc Res 94(1)
- ✓ Neubauer G, Ofner M, Lajtai G. (2009) Die vordere Kreuzbandruptur – Diagnostik und Therapie im Überblick. Ärztemagazin, 23, 12-14
- ✓ Ofner M, Wallenböck E, Kullnig P, A Sandner-Kiesling. P06.8: Einfluss einer nicht-invasiven Therapiemethode (Khalifa-Therapie) auf die Funktionalität bei Patienten nach rupturiertem vorderen Kreuzband im Knie. Proceedings, German Pain Cogress 2009, Berlin, GERMANY, Oct 7-10, 2009, Der Schmerz (23); Suppl. 1:105, 2009.
- ✓ Ofner M, Wallenböck E, Kullnig P, A.Sandner-Kiesling. P18: „Effektivitätsprüfung einer nicht-invasiven Therapiemethode (Khalifa-Therapie) bei rupturiertem vorderen Kreuzband im Knie mittels Funktionstests und MRT – Preliminäry Results anhand von 2 Patientenfallbeispielen“, Annual Conference of the Austrian Pain Society 2009, Linz, Austria, 21-23. Mai 2009
- ✓ Skalnik Ch., Ofner M. „Heilende Hände für wunde Knie“ Kurier, 22.4.2011
- ✓ Lectures and Presentations at Hospitals and Health-care Institutions:
    - Segmentanatomy – The interactions in the human body (2010)
    - Epigenetics – How environment controlls our genes (2011)
    - Neuraltherapy – A precious option for (nearly) every therapy (2011)
    - Prevention in golf sports: Without back-pain to a zero-handicap (2010)
    - Nutrition today: Is there a food which is best? (2009)