

Bearbeitet von:	Prof. Dr. med. Dirk Stengel, MSc
Freigegeben von:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. Axel Ekkernkamp
Version / Stand:	1.4, 13.06.2020
Nächste Überprüfung:	gemäß VA Dokumentenlenkung
Datei-Eigner:	Ressort Medizin
© BG Kliniken / nur zum internen Gebrauch / Druckversionen unterliegen nicht dem Änderungsdienst!	

Vorhabensbeschreibung – Clinical Investigation Plan (CIP) V1.4

Computed tomography to Rebut the myth that Easter and Christmas Hollow chocolate figurines are reused and are Edible safely (CRECHE¹)

Verantwortlichkeiten

Person	Kontakt	Rolle
Prof. Dr. med. Dirk Stengel, MSc	Leiter Forschung, Ressort Medizin, BG Kliniken – Klinikverbund der Gesetzlichen Unfallversicherung gGmbH, Leipziger Pl. 1, 10117 Berlin, Tel. 030 – 330 960 107, E-Mail dirk.stengel@bg-kliniken.de	Studienleiter
Alexander Hönning, MSc	Zentrum für Klinische Forschung, BG Klinikum Unfallkrankenhaus Berlin gGmbH, Warener Str. 7, 12683 Berlin, Tel. 030 – 5681 4050, E-Mail alexander.hoenning@ukb.de	Biostatistiker
Stephan Just	Zentrum für Klinische Forschung, BG Klinikum Unfallkrankenhaus Berlin gGmbH, Warener Str. 7, 12683 Berlin, Tel. 030 – 5681 4050, E-Mail stephan.just@ukb.de	Kaufmännischer Leiter
Dr. med. Leonie Gölz	Institut für Radiologie und Neuroradiologie, BG Klinikum Unfallkrankenhaus Berlin gGmbH, Warener Str. 7, 12683 Berlin, Tel. 030 – 5681 4050, E-Mail leonie.goelz@ukb.de	Prüfärztin Radiologie
Prof. Dr. med. Sven Mutze	Institut für Radiologie und Neuroradiologie, BG Klinikum Unfallkrankenhaus Berlin gGmbH, Warener Str. 7, 12683 Berlin, Tel. 030 – 5681 4050, E-Mail sven.mutze@ukb.de	Prüfarzt Radiologie
Dr. rer. nat. Tobias Ohmann	Forschungsmanager, BG Klinikum Duisburg, Großenbaumer Allee 250, 47249 Duisburg, Tel. 0203 – 7688 3129, E-Mail tobias.ohmann@bg-klinikum-duisburg.de	Methodischer Experte
Prof. Dr. med. Patric Kröpil	Chefarzt der Klinik für Radiologie, BG Klinikum Duisburg, Großenbaumer Allee 250, 47249 Duisburg, Tel. 0203 – 7688 3381, E-Mail patric.kroepil@bg-klinikum-duisburg.de	Prüfarzt Radiologie

¹ Engl.: Krippe

Inhalt

1. Hintergrund.....	3
2. Hypothesen und Studienziele.....	4
3. Ein- und Ausschlusskriterien	5
4. Interventionen	5
4.1. Messungen.....	5
4.2. Vergleiche	6
4.3. Anonymes Interview	6
5. Stichprobengenerierung und Biostatistik	7
6. Anmerkung der Verantwortlichen	7
7. Literatur	8
8. Anhang.....	9

1. Hintergrund

In Deutschland und wahrscheinlich auch in anderen europäischen Ländern, in denen Ostern und Weihnachten gefeiert werden, ist es ein weit verbreiteter moderner Mythos, dass nicht verkaufte Schokoladen-Osterhasenfiguren wiederverwendet, in saisonale Folien umgepackt und z.B. als Schokoladen-Nikoläuse bzw. -Weihnachtsmänner (und umgekehrt) erneut angeboten werden.

Der Bundesverband der Deutschen Süßwarenindustrie (BDSI) bestritt diesen Vorwurf wiederholt (s. z.B. <https://www.confectionerynews.com/Article/2013/04/16/Chocolate-santas-made-from-Easter-bunnies-denials>), zumal die Lebensmittelhygienegesetzgebung eine Wiederverwendung bereits für den Verkauf ausgelieferter Produkte verbietet.

Da Schokoladen-Osterhasen und -Nikoläuse bzw. Weihnachtsmänner typische Präsente sowohl für Angehörige der Gesundheitsberufe als auch für Patient(inn)en im stationären Sektor darstellen, sind Screening-Methoden erforderlich, um sicherzustellen, dass diese keine potenziell schädlichen Lebensmittelkomponenten enthalten. Abgelaufene Schokolade kann aufgrund der Alterung von Kakaofett und Zucker "blühen"- dies zeigt sich in einem grauen oder weißen Oberflächenfilm. Zwar gibt es bisher keine Hinweise, dass der Konsum abgelaufener Schokolade erheblich gesundheitsschädlich wäre, doch muss die Wahrscheinlichkeit einer Lebensmittelintoxikation in Gesundheitseinrichtungen zum Wohle von Patientinnen und Patienten und medizinischem Personal auf ein absolutes Minimum begrenzt werden. Alle Waren zunächst auszupacken, um ihre genießbarkeit festzustellen, und nach der visuellen oder evtl. sogar gustatorischen Prüfung evtl. wieder einzupacken, ist im klinischen Alltag praktisch unmöglich.

Forscher aus Manchester zeigten im März 2018, dass die Computertomographie (CT) mit den Möglichkeiten der dreidimensionalen (3D) Rekonstruktion ein geeignetes Bildgebungsinstrument ist, um den komplexen Aufbau (saisonaler) Süßigkeiten wie z.B. Schokoladenhasen, Kit Kat oder Ferrero Rocher aufzudecken (<https://www.cnet.com/news/easter-chocolates-look-gross-in-xray-computer-3d-scans/>). Diese Ergebnisse wurden bisher allerdings nicht in einer wissenschaftlichen Zeitschrift mit Peer-Review-Verfahren veröffentlicht.

Die morphometrischen Merkmale von saisonalen (d.h., während Ostern und Weihnachten angebotenen) Schokoladenfiguren könnten möglicherweise einen Hinweis darauf geben, ob sie aus der vorausgegangenen Festtagszeit stammen und wiederverwertet wurden. Die äußere und innere Form der Figuren ist natürlich nur eines von vielen möglichen Surrogaten für Recycling.

Nicht verkaufte Schokolade könnte auch geschmolzen und erneut gegossen worden sein. Um dies festzustellen, müssten jedoch lebensmittelchemische Methoden bemüht werden, um den Degradierungsgrad und das Alter der Inhaltsstoffe zu bestimmen. Auch könnten ohnehin identische Schokoladenhohlkörper für Weihnachtsmann- und Osterhasenfiguren verwendet werden, welche sich lediglich durch ihre Folienverpackung unterscheiden.

Insg. erscheint es allein aufgrund des logistischen Aufwands und der erheblichen Kosten unwahrscheinlich zu sein, dass Schokoladen-Weihnachtsmänner bzw. -Nikoläuse aus Schokoladen-Osterhasen der vorausgegangenen Saison bestehen. Dies wurde bisher jedoch weder wissenschaftlich belegt noch widerlegt. Gesundheitsreinrichtungen, insb. Krankenhäuser, müssen sich darauf verlassen können, dass dort nicht unbeabsichtigt hygienisch bedenkliche Lebensmittel eingeführt werden (z.B. als Präsent oder Mitbringsel für Patientinnen und Patienten oder Angehörige der Gesundheitsberufe).

2. Hypothesen und Studienziele

Wir postulieren, dass

1. Aussagen, nach denen Schokoladen-Osterhasen- oder -Nikoläuse- bzw. Weihnachtsmänner wiederverpackt in den Verkauf gebracht werden, einen urbanen Mythos darstellen,
2. die niedrig dosierte CT-Bildgebung ein schnelles und zuverlässiges Screening-Instrument ist, um die inneren Formen und Konturen saisonaler Schokoladenhohlkörper abzubilden.

Im Falle einer starken Ähnlichkeit oder Übereinstimmung zwischen Weihnachtsmann- und Osterhasenfiguren gleicher Hersteller kann nicht ausgeschlossen werden, dass es sich um wiederverwendete Produkte handelt, welche zumindest mit Vorsicht genossen werden sollten. Sollte es hingegen deutliche Unterschiede zwischen den Figuren geben, würde dies die beschriebene urbane Legende entkräften.

In Ermangelung belastbarer Vorinformationen wird diese Untersuchung explorativ angelegt. Es wird keine konfirmatorisch zu prüfende Null-Hypothese aufgestellt.

Primäre und co-primäre Untersuchungsziele sind:

1. Die nicht-invasive, CT-morphologische Beschreibung der inneren Struktur von Schokoladen-Osterhasen und -Nikoläusen bzw. Weihnachtsmännern verschiedener Hersteller.
2. Die Quantifizierung der mittleren und maximalen Schokoladenschichtdicke der Gesamtfigur sowie ihres Bodens.
3. Der Vergleich des Erscheinungsbildes von Schokoladen-Osterhasen und -Nikoläusen bzw. Weihnachtsmännern basierend auf den CT-Daten sowie der verblindeten Einschätzung verschiedener Untersucher.

Sekundäre Untersuchungsziele sind:

1. Die lebensmittelchemische Analyse von Schokoladen-Weihnachtsmann- bzw. -Nikolausfiguren zur Feststellung des Alters ihrer Inhaltsstoffe und etwaiger Hinweise auf eine stattgehabte Wiederverwertung in Kooperation mit einem auf diesem Gebiet spezialisierten universitären Partner (angefragt: Institut für Lebensmitteltechnologie und Lebensmittelchemie, Technische Universität Berlin).
2. Die Zustimmung oder Ablehnung von fünf Studien-relevanten Aussagen auf einer Likert-Skala durch je 100 an den beteiligten Institutionen zufällig ausgewählten, anonym Befragten, auf der Basis des für die Untersuchung entwickelten GRINCH (Generic Risk Items Noted by Chocolate-consumers in Health-care settings) 5-Item-Fragebogens.

Die CRECHE-Untersuchung wird primär in den Instituten für Radiologie des BG Klinikums Unfallkrankenhauses Berlin gGmbH und des BG Klinikums Duisburg durchgeführt, welche ausgewiesene Expertise in der CT-Bildgebung einschl. experimenteller Verfahren,

dreidimensionaler Rekonstruktionsmethoden usw. besitzen.(1-8) Zudem wird geschultes Studienpersonal für Befragungen, Erhebungen und Interviews vorgehalten.

3. Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen werden kommerziell erhältliche Schokoladen-Osterhasen jeder Größe, Gestalt, und von jedem Hersteller, welche vor, während und unmittelbar nach den Osterfeiertagen 2020 von den Studienleiter(inne)n eingekauft wurden. Zudem eingeschlossen werden Schokoladen-Nikolaus- bzw. Weihnachtsmann-Figuren jeder Größe, Gestalt, und von jedem Hersteller, welche bei erstmaliger Verfügbarkeit in Supermärkten (voraussichtlich ab September 2020) von den Forscher(inne)n erworben werden können. Ausgeschlossen werden individuell hergestellte oder sonstige besondere Schokoladen-Skulpturen.

Nach der ersten Verfügbarkeit von Schokoladen-Weihnachtsmännern bzw. Nikoläusen in Supermärkten werden in der 40. Kalenderwoche (von Montag, 28.09. bis Freitag, 02.10.2020 zwischen 08:00 und 16:00) je 100 zufällig ausgewählte Passanten der allgemeinen Eingangsbereiche des BG Klinikums Unfallkrankenhaus Berlin gGmbH und des BG Klinikums Duisburg durch Studienassistent(inn)en angesprochen und gebeten, den anonymen GRINCH-Fragebogen (s. Anhang 1) zu beantworten. Dies geschieht zugunsten der Praktikabilität in Papierform. Schutzmaßnahmen im Zuge der SARS-CoV-2 / COVID-19 Pandemie (d.h. Mund-Nase-Bedeckung, Abstand von 1,50 m und hygienische Händedesinfektion mit alkoholischen Lösungen) werden hierbei eingehalten. Die Befragung wird daher auch nicht im Wartebereich der Rettungsstelle / Notaufnahme oder innerhalb der Klinik durchgeführt. Die Fragebögen werden gesammelt und die Ergebnisse durch die Studienassistent(inn)en in das EDC-System übertragen.

4. Interventionen

4.1. Messungen

Geeignete Schokoladenfiguren werden in ihrem Urzustand (d.h. ohne Entfernung ihres Folienmantels) vermessen. Hierfür werden ihre maximale Höhe, Breite und Tiefe, sowie der maximale Umfang mittels eines Maßbandes erhoben. Zudem wird ihr Gewicht auf einer Küchenwaage bestimmt.

Im Anschluss erfolgt nach Generierung einer ID und Datenbank-Erfassung eine native Ganzkörper-Computertomografie mittels 128-Zeilen-Scannern unter definierten Bedingungen:

- Fixe Röhrenspannung 80 kVp
- Adaptive Stromstärke reguliert durch eine Echtzeit-Dosismodulierungssoftware (CARE Dose 4D, Siemens, Deutschland) ~ 9 mAS
- Kollimation (cSL) 0,6
- Rotationszeit (Ti) 0,3 s
- Bildrekonstruktion in 2 mm Schichten in axialer, coronaler und sagittaler Ebene mit Standard-Kernel und dreidimensionale Volume-Rendering Bildnachbearbeitung (ISP Portal, Philips, Niederlande, oder Syngo.Via, Siemens, Deutschland)

Alle Bilder werden in den Picture Archiving and Communication Systemen (PACS) der Studienzentren für die Weiterverarbeitung und Befundung abgelegt. In einem Electronic Data

Capture (EDC) System werden manuell erhobene Informationen wie Saison, Hersteller, Ablauf- bzw. Mindesthaltbarkeitsdatum, Gewicht, Höhe, Breite, Tiefe und der maximale Umfang der Figuren gespeichert. Radiologische Messwerte umfassen die maximale Höhe, Breite und Tiefe der Gesamtfigur, sowie mittlere und maximale Schokoladenschichtdicken. Dabei erfolgen Messungen am Boden, an der Spitze und an den Seitenwänden der Figur in allen drei Raumebenen.

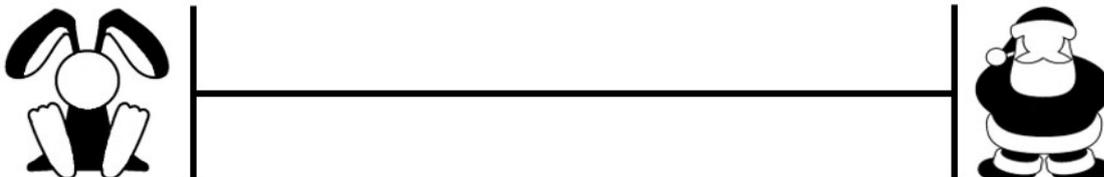
In Voruntersuchungen wurden verschiedene Ansätze der automatisierten Bildanalyse geprüft, welche sich jedoch als nicht verlässlich erwiesen, so dass hier manuelle Messungen und Erhebungen angestrebt werden.

Die Objekte werden nach der Untersuchung bei Kühlschranktemperatur von 7°C gelagert und für die lebensmittelchemische Analyse an die TU Berlin übersandt.

4.2. Vergleiche

Die radiologischen Konturen und 3D-Oberflächenrekonstruktionen von äußerlich ähnlichen Schokoladen-Figurinen gleicher Hersteller werden unabhängig von drei unabhängigen Fachärzt(inn)en für Radiologie verblindet, d.h. in Unkenntnis des Herstellers und der Art des Saisonartikels, mittels einer visuellen Contour-Resemblance Scale (CRS, 10 cm) dahingehend bewertet, ob sie eher einem Osterhasen oder einem Nikolaus bzw. Weihnachtsmann ähneln (Abb. 1).

Abb. 1 Contour-Resemblance Scale (CRS).



4.3. Anonymes Interview

Für die Gestaltung der anonymen Interview-Fragen wurden insb. die jüngste Eurobarometer-Erhebung zur Lebensmittelsicherheit (https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/corporate_publications/files/Eurobarometer2019_Food-safety-in-the-EU_Full-report.pdf), aber auch validierte Fragebögen wie beispielsweise die Chocolate version of the Food Cravings Questionnaire gesichtet(9). Für die aktuelle Erhebung erschien der Umfang der Fragebögen jedoch zu groß und die Fragen nicht zielgerichtet zu sein. Wir generierten daher das GRINCH (Generic Risk Items Noted by Chocolate-consumers in Health-care settings) Instrument mit 5 Likert-Skalen-basierten Items, welche aus unserer Sicht der Zielstellung des Forschungsvorhabens entspricht. Die interne Konsistenz des Instruments wird im Nachgang zu den Primärdatenanalysen mittels Faktorenanalyse evaluiert.

5. Stichprobengenerierung und Biostatistik

Es wird keine formale Fallzahlplanung angestrebt. Von den Studienbeteiligten wurden in Supermärkten und im Einzelhandel ohne vorherige Absprache in der Ostersaison 2020 Schokoladen-Hasen verschiedener Hersteller eingekauft. Diese werden nach Größe und Form sortiert und kategorisiert. Doubletten werden als Reserve vorgehalten. Ein ähnliches Vorgehen ist für die (Vor-)Weihnachtssaison 2020 (beginnend Anfang September 2020) geplant. Angestrebt werden insg. je 20 Osterhasen- bzw. Nikolaus- / Weihnachtsmann-Figuren unterschiedlicher Größe bekannter bzw. üblicher Hersteller. Diese Stichprobe erlaubt einerseits einen unproblematischen Untersuchungsablauf und bietet gleichzeitig ausreichend Varianz für quantitative Analysen. Alle Daten werden im Zentrum für Klinische Forschung (z kf) des BG Klinikums Unfallkrankenhauses Berlin gGmbH zusammengeführt und statistisch ausgewertet. Hierfür werden primär deskriptive Verfahren unter Angaben von Anteilen / Prozenten, Mittelwerten, Standardabweichungen, Medianen, Interquartilspannen und Spannen angewandt.

Die Interobserver-Übereinstimmung zwischen verschiedenen Beobachtern wird nach situationgerechter Datentransformation mittels Intraklassen-Korrelationskoeffizient (IKK) erhoben und in Form von Streudiagrammen visualisiert. Mittelwertvergleiche der CRS-Skalen erfolgen grafisch im Forest-Plot-Format. Abhängig von der erreichten Stichprobengröße werden die über die Beobachter gemittelten CRS-Werte entweder als quasi-normalverteilt angesehen und mittels *t*-Test oder mittels der verteilungsfreien Alternative des Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests ausgewertet. Auch die Interview-Auswertung erfolgt in beschreibender Intention.

Aufgrund des nicht-konfirmatorischen Charakters der Untersuchung werden *p*-Werte und auch Konfidenzintervalle lediglich als explorativ angesehen.

Die Auswertung erfolgt mittels der kommerziellen Softwarepakete SPSS V25.0 und STATA V16.0 für Windows.

6. Anmerkung der Verantwortlichen

Diese Untersuchung trägt humoristische Züge. Ihre Ergebnisse sollen in der kommenden oder übernächsten Weihnachtsausgabe (Christmas Issue) des *British Medical Journal* veröffentlicht werden, welche traditionell Beiträge mit ironischem Blick auf die (klinische) Forschungslandschaft beinhaltet. Das wohl bekannteste Zitat ist der in einem Systematic Review festgestellte Mangel an randomisierten Studien zu einem Sprung aus großer Höhe mit und ohne Fallschirm(10), aber auch Studien zu nationalen Mythen und unpassenden Akronymen(11, 12) wurden dort veröffentlicht. Süßigkeiten wurden zuletzt 2013 mit der Frage thematisiert, welche Überlebenszeit Schokoladenprodukte verschiedener Hersteller bei Auslage auf Klinik-Stationen besitzen(13).

Die Antragsteller garantieren hierbei die strikte Einhaltung wissenschaftlicher und ethischer Standards wie ICH-GCP, Datenschutz gemäß EU-DSGVO, die professionelle statistische Auswertung der Ergebnisse und ihre Berichterstattung im Einklang mit EQUATOR-Empfehlungen. Die Studie wird in CurrentControlledTrials prospektiv registriert. **Es werden keine personenbezogenen Daten erhoben.** Die Anwendung von Röntgenstrahlen (im Zuge der CT-Diagnostik) erfolgt ausschließlich an unbelebten Objekten, welche nach der Untersuchung nicht zum Verzehr freigegeben werden.

7. Literatur

1. Cowan G, Herrmann K, Beer A, Arndt H, Stengel D, Mutze S. [Obligation to operate splenic injuries in polytrauma patients using MS-CT criteria]. *Z Orthop Unfall*. 2012;150(5):463-9.
2. Matthes G, Stengel D, Seifert J, Rademacher G, Mutze S, Ekkernkamp A. Blunt liver injuries in polytrauma: results from a cohort study with the regular use of whole-body helical computed tomography. *World J Surg*. 2003;27(10):1124-30.
3. Mutze S, Rademacher G, Matthes G, Hosten N, Stengel D. Blunt cerebrovascular injury in patients with blunt multiple trauma: diagnostic accuracy of duplex Doppler US and early CT angiography. *Radiology*. 2005;237(3):884-92.
4. Rademacher G, Stengel D, Siegmann S, Petersein J, Mutze S. Optimization of contrast agent volume for helical CT in the diagnostic assessment of patients with severe and multiple injuries. *J Comput Assist Tomogr*. 2002;26(1):113-8.
5. Stengel D, Frank M, Matthes G, Schmucker U, Seifert J, Mutze S, et al. Primary pan-computed tomography for blunt multiple trauma: can the whole be better than its parts? *Injury*. 2009;40 Suppl 4:S36-46.
6. Stengel D, Mutze S, Guthoff C, Weigeldt M, von Kottwitz K, Runge D, et al. Association of Low-Dose Whole-Body Computed Tomography With Missed Injury Diagnoses and Radiation Exposure in Patients With Blunt Multiple Trauma. *JAMA Surg*. 2020.
7. Stengel D, Ottersbach C, Matthes G, Weigeldt M, Grundei S, Rademacher G, et al. Accuracy of single-pass whole-body computed tomography for detection of injuries in patients with major blunt trauma. *CMAJ*. 2012;184(8):869-76.
8. Stengel D, Rademacher G, Hanson B, Ekkernkamp A, Mutze S. Screening for blunt cerebrovascular injuries: the essential role of computed tomography angiography. *Semin Ultrasound CT MR*. 2007;28(2):101-8.
9. Meule A, Hormes JM. Chocolate versions of the Food Cravings Questionnaires. Associations with chocolate exposure-induced salivary flow and ad libitum chocolate consumption. *Appetite*. 2015;91:256-65.
10. Smith GCS, Pell JP. Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 2003;327(7429):1459-61.
11. Hansen CS, Færch LH, Kristensen PL. Testing the validity of the Danish urban myth that alcohol can be absorbed through feet: open labelled self experimental study. *BMJ*. 2010;341:c6812.
12. Pottgård A, Haastrup MB, Stage TB, Hansen MR, Larsen KS, Meegaard PM, et al. Search for humorous and Extravagant acronyms and Thoroughly Inappropriate names For Important Clinical trials (SCIENTIFIC): qualitative and quantitative systematic study. *BMJ : British Medical Journal*. 2014;349:g7092.
13. Gajendragadkar PR, Moualed DJ, Nicolson PLR, Adjei FD, Cakebread HE, Duehmke RM, et al. The survival time of chocolates on hospital wards: covert observational study. *BMJ : British Medical Journal*. 2013;347:f7198.

8. Anhang

GRINCH (Generic Risk Items Noted by Chocolate-consumers in Health-care settings) 5-Item-Questionnaire zur anonymen Befragung zufällig ausgewählter Proband(inn)en.