

## **Wirkung schwacher niederfrequent pulsierender Magnetfelder als Adjuvanttherapie in der Rehabilitation von Schlaganfallpatienten**

### **Einleitung**

Da der Schlaganfall in den zivilisierten Ländern die dritthäufigste Ursache für mittlere bis schwerstgradige Pflegebedürftigkeit ist (19) bzw. in der weltweiten Todesursachenstatistik an zweiter Stelle steht, geht die langdauernde Rehabilitation mit großen finanziellen Aufwendungen einher. In Österreich erleiden jährlich rund 20000 bis 25000 Menschen einen Schlaganfall, davon sterben sofort daran 20 % (12). Durch die teure Betreuung und Pflege kostete ein Apoplexfall im Jahr 2002 durchschnittlich 145345 € (14). Würde die benötigte Aufenthaltsdauer im Krankenhaus oder einer Rehabilitationseinrichtung durch neue Formen adjuvanter Therapien, wie hier mittels Magnetfeldexposition verkürzt werden können, wäre ebenfalls eine wichtige Kostenreduktion in einer Zeit knapper finanzieller Ressourcen erreichbar. Mögliche Einsparungspotenziale sind auch in den Medikationen gegen Begleitsymptome (z. B. Depression, Magenschutz) zu orten.

Im folgenden sollen die Effekte einer speziellen Form der auch für die Allgemeinbevölkerung erhältlichen Magnetfeldanwendung beschrieben werden, wobei Schlaganfallpatienten neben der üblichen medikamentösen, Physio- und Logotherapie zusätzlich einer vierwöchigen Behandlung mit schwachen, niederfrequent gepulsten Magnetfeldern unterzogen werden. Ziel der vorliegenden Studie ist es festzustellen, ob die adjuvante Anwendung bei Schlaganfallpatienten eine Verbesserung des Zustands herbeiführt und ob die Vorteile statistisch absicherbar sind. Es geht dabei um den Nachweis einer eventuell beschleunigten Rehabilitation durch ein QRS<sup>®</sup>-Gerätesystem als Zusatztherapie, die aufgrund theoretischer Überlegungen, experimenteller Befunde und Studien an Hand anderer Erkrankungssymptome mit verschiedenen Magnetfeldapplikationen nachgewiesen wurde. Konkret soll hier evaluiert werden, ob es durch diese Behandlungsform einerseits zu einer stärkeren Rückbildung der neurologischen Ausfallssymptomatik (Steigerung des Bewegungsumfangs und Verbesserung der Alltagsfertigkeiten) im Rahmen der Neurorehabilitation, andererseits zu einer Reduktion der durch die Spastik hervorgerufenen Schmerzen kommen könnte.

Wissenschaftlich weitgehend gesicherte Anwendungsgebiete für pulsierende Magnetfeldtherapie stellen schmerzlindernde Effekte dar (3, 5, 11, 21). Darüber hinaus wird dieses Verfahren bei folgenden Krankheitsbildern zusätzlich zur schulmedizinischen Behandlung vorgeschlagen: Primär bei

Erkrankungen des Bewegungs- und Stützapparates (verzögerte Knochenheilung (1, 2, 8, 16), Arthrosen (3, 11, 13, 16, 17, 18), daneben aber auch bei psychischen Erkrankungen wie etwa Depressionen (6, 7, 15), dabei kamen allerdings um etwa 100 bis 1000mal höhere Flussdichten als bei den vorhin erwähnten Krankheitsbildern zum Einsatz; das gleiche gilt auch für mehrere Inkontinenzformen (4, 23, 24). Hand in Hand gehend mit der Schmerzlinderung wurden auch Steigerungen in der Beweglichkeit (3, 5, 9, 11, 13, 16, 17, 18, 22) und Anhebungen im Allgemeinbefinden nachgewiesen (3, 5, 18).

## **Patienten und Methoden**

### **Studiendesign und Patientengut**

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte prospektive Doppelblindstudie zur adjuvanten Anwendung schwacher pulsierender Magnetfelder; sie wurde von der zuständigen Ethikkommission genehmigt. Das potenzielle Kollektiv bestand aus Insultpatienten aus dem Großraum Graz/Österreich (Umkreis etwa 50 km), die nach der Einlieferung in die Stroke-Unit der Abteilung für Neurologie des Landeskrankenhauses Sigmund Freud (LSF) in Graz für die Studie als rekrutierungsfähig erachtet wurden; diese auf die Frührehabilitation von Schlaganfallpatienten spezialisierte Einrichtung war in keinem Fall die erstaufnehmende Klinik, der Insult lag bei der Aufnahme im Durchschnitt 21,1 Tage zurück. Aufgrund einer Fallzahlplanung vor Studienbeginn kam man auf jeweils erforderliche 50 Verum- und Placeboprobanden. 100 Patienten dieser Station wurden in die Untersuchung unter Beachtung der Einschluss- (ischämischer Insult, intercerebrale Hämorrhagie mit Hemiparese, freiwillige Teilnahme und schriftliche Einverständniserklärung (informed consent)) und Ausschlusskriterien (Alter unter 19 Jahren, Aphasie, Träger von Herzschrittmachern) aus den laufenden Zugängen rekrutiert.

Die Zuteilung der Patienten zu Verum bzw. Placebo erfolgte in der Reihe des Eintreffens auf der Station über die Zuordnung einer individuellen, nummerierten Chipkarte (1 – 100), deren Funktions(un)tüchtigkeit man vorab per Zufallsgenerator festlegte. Das optische und akustische Verhalten der Steuergeräte war bei beiden Gruppen ident. Der Zeitpunkt des Beginns der Magnetfeldtherapie ist zwar zufallsbedingt, erfahrungsgemäß wird allerdings innerhalb von acht Wochen nach dem Insultgeschehen das größte Remissionspotential erwartet (20). Im Studienverlauf traten keine therapiekausalen Nebenwirkungen bzw. unerwünschten Ereignisse auf, es gab auch keinen Behandlungsabbruch. Insgesamt nahmen 55 Männer und 45 Frauen an der Studie teil, das durchschnittliche Alter belief sich auf  $61,7 \pm 12,1$  Jahre (MW  $\pm$  SD) in der Placebo- und  $59,6 \pm 12,7$  a in der Versuchsgruppe. Das gesamte Kollektiv wurde neben der adjuvanten Magnetfeldtherapie individuell den medikamentösen physio- und ergotherapeutischen Standardbehandlungen zugeführt, einige auch einer Logopädie unterzogen.

## Magnetfeldtherapie

Das in der vierwöchigen Adjuvantbehandlungsphase eingesetzte, europaweit als Medizinprodukt zugelassene Magnetfeldtherapiesystem QRS<sup>®</sup> 101 (Prof. Dr. Fischer AG, Schaan, Liechtenstein) generierte randomisiert bei Verum über die Ganzkörperapplikatorplatte mit integrierten Flachdrahtspulen (1 x b = 180 x 80 cm) gemittelt 1,7 bzw. 3,4  $\mu$ T in 2 cm Höhe. Grundsätzlich ist die Impulsform ein Rechtecksignal, das nach einer e-Funktion ansteigt, von einer Pause gefolgt wird, um sich in weiterer Folge zu wiederholen. Spektralanalytisch betrachtet enthält das Feld Anteile mit Schwerpunkten von Vielfachen von 250 Hz bis zu 1,5 kHz. In unregelmäßigen Abständen wurden die Steuergeräte und Magnetfeldmatten auf Funktionstüchtigkeit überprüft, es waren keine Ausfälle zu verzeichnen. Die (Schein-)Behandlungen erfolgten von Montag bis Sonntag 2 Mal täglich (1 x vormittags, 1 x nachmittags) für jeweils 15 Minuten mit automatischer Abschaltung des Gerätes.

## Zielparameter und Untersuchungstermine

Nach positiver Überprüfung der Einschlusskriterien bei der Aufnahme auf die Station wurde gemäß Prüfplan die Anamnese erhoben (Risikofaktoren, hereditäre Vorbelastung, chronische Krankheiten). Als primärer Zielparameter diente die Summe der 10 Barthel-Subindiceswerte zur Charakterisierung der Behinderung nach dem Schlaganfall. Als sekundäre Zielparameter ermittelte man zu allen Untersuchungsterminen Allgemeinzustand, Blutdruck, subjektive Befindlichkeit und Schmerzeinstufungen (visuell-analogue (VAS), numerisch-analogue (NAS), sensorisch-verbale (SVS) sowie die affektiv-verbale Schmerzskala (AVS)), Alltagsfertigkeiten und Bewegungsumfang; letztere wurden mit Hilfe des Barthel-Index und ROM-Skalen für die Gelenke der betroffenen oberen Extremitäten gemessen. Weiters dokumentierte man den Status Neurologicus mittels der quantitativen Muskelkraft der lädierten Hand und den Muskeltonus der geschädigten Extremitäten mit Hilfe der modifizierten Ashworthskala. Ebenfalls wurden die Standardlaborparameter aus dem Blut erhoben bzw in den Fragebögen auch die individuell abgestimmten medikamentösen sowie weiteren begleitenden Therapien festgehalten.

Die Untersuchung 1 fand direkt nach Einschluss des Patienten in die Studie statt, Untersuchung 2 unmittelbar vor Beginn der Adjuvantbehandlung, die 3. nach Halbzeit der Versuchsbedingung (14 Tage), Untersuchung 4 am Ende der adjuvanten Magnetfeldexposition. Zumindest bis zum Abschluss der begleitenden Magnetfeldtherapie befanden sich alle Probanden in stationärer Behandlung, die zwei Follow-up-Kontrollen (Untersuchung 5, einen Monat nach Untersuchung 4, sowie Untersuchung 6, 2 Monate nach Untersuchung 5), haben alle Befragten nach der Entlassung aus dem Krankenhaus jeweils ambulant in Anspruch genommen.

## Statistische Methoden

Datenmanagement und -bereinigung sowie die biometrischen Tests erfolgten mit der Statistiksoftware SPSS<sup>®</sup> für Windows<sup>®</sup>, Version 13, die Auswertung der Fragebögen geschah nach der Intent-to-Treat (ITT)-Analyse. Eine Datenkonsolidierung zur Aufdeckung von Eingabefehlern und potenziellen Ausreißern führte man mittels deskriptiver Statistiken und dem Grubbs-Test ( $p < 0,05$ ) durch, zur Überprüfung metrischer Variablen wurde der Shapiro-Wilk-Test ( $p < 0,05$ ) auf das Vorliegen von Normalverteilungen herangezogen. Auf den Hauptzielparameter wurde eine zweifaktorielle (Behandlungsgruppe, Untersuchungszeitpunkte) univariate Varianzanalyse mit Messwiederholung auf einem Faktor angewandt (Faktor Gruppe: Verum/Placebo, Faktor Zeit: 6 Messzeitpunkte). Für die sekundären Zielgrößen kamen adäquate Hypothesentests zur Prüfung von Mittelwertsunterschieden zwischen den Behandlungsgruppen (t-Test für unabhängige Stichproben, U-Test nach Mann und Whitney) sowie innerhalb der beiden Gruppen (t-Test für abhängige Stichproben bzw. Wilcoxon-Test) zum Einsatz, dabei wurden jeweils alle Untersuchungszeitpunkte berücksichtigt. Die erwähnten statistischen Testverfahren an den Therapieverlaufskurven für die sekundären Zielparameter haben, da keine Korrekturverfahren zur Verhinderung der  $\alpha$ -Fehlerkumulation zur Anwendung kamen, formalstatistisch gesehen bloß explorativ-deskriptiven Charakter.

## Ergebnisse und Diskussion

Der Barthel-Index mit seinen 10 Items ist eine bewährte Skala auch zur Erfassung der Behinderungen durch einen Schlaganfall und ermöglicht die Dokumentation von Therapiefortschritten (10). Das Ergebnis der zweifaktoriellen univariaten Varianzanalyse mit Messwiederholung auf einem Faktor mit dem Innersubjektfaktor der Barthel-Index-Summe zu den insgesamt 6 Zeitpunkten und dem Zwischensubjektfaktor Zugehörigkeit zu Verum oder Placebo zeigte einen höchstsignifikanten Unterschied ( $p < 0,1\%$ ;  $F = 139,180$ ;  $df = 2,283$ ) im Within-Subjects-Factor, es stellte sich somit ein positiver Zeiteffekt ein. Die Betrachtung des Faktors Zeit x Gruppe erbrachte ein nicht signifikantes Resultat, es gab keinen Interaktionseffekt zwischen Zeit und Gruppe. Die Werte für den Between-Subjects-Factor „Behandlungsgruppe“ blieben ohne statistische Signifikanz, das bedeutet, es lag kein Gruppeneffekt vor.

## Geschätzte Randmittelwerte der Summe des Barthel-Index

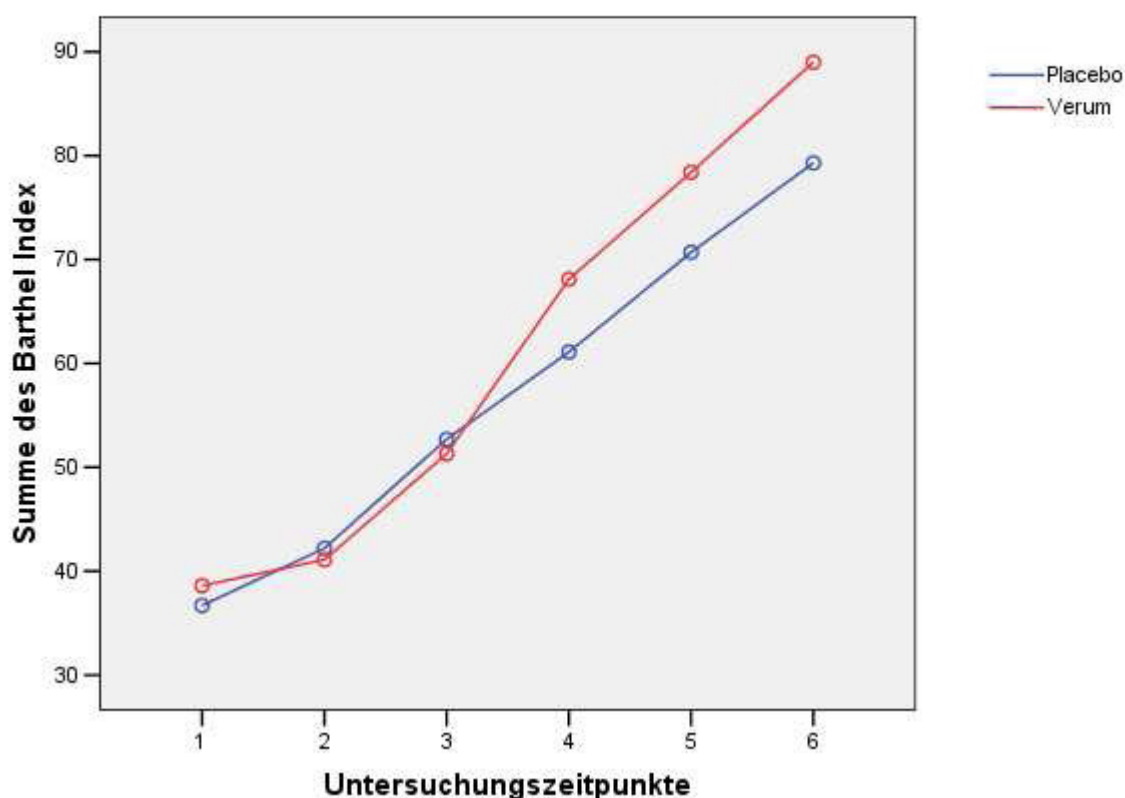


Abb. 1: Geschätzte Randmittelwerte der Barthel-Index-Summe für Verum- und Placebokollektiv im Therapieverlauf

Gegenüberstellungen der sekundären Zielparameter am Studienende ergaben insgesamt 7 Signifikanzen: 4 Barthel-Subindices (Körperpflege ( $p = 2,4\%$ ), Toiletten- ( $p = 1,4\%$ ) und Badbenutzung ( $p = 4,1\%$ )) sowie 50 m Gehen auf ebener Fläche ( $p = 2,5\%$ ) zeigten inferenzstatistisch signifikante Unterschiede zugunsten der adjuvanten Magnetfeldtherapie, zwei Subskalen hatten trendmäßige Vorteile für die Verumgruppe (Essen ( $p = 9,1\%$ ) und Anziehen ( $p = 5,3\%$ )). Besonders erfreulich ist die positive Wirkung beim Gehen einer Strecke von 50 Metern und beim Treppen steigen. Diese Zunahmen in der Beweglichkeit tragen auch wesentlich zur Selbständigkeit der Patienten bei.

Am Ende der Magnetfeldexposition wies das Placebokollektiv durchgehend auf allen vier abgefragten Schmerzskalen höhere, d.h. schlechtere Werte auf, allerdings erreichte der Gruppenunterschied nicht einmal Trendniveau. Die Schmerzen sanken bei der Verumgruppe bereits nach 14 Tagen ab, diese Abnahme hielt auch noch bis zum Ende der gesamten Studie an. Bei Placebo zeigte sich nach 14 Tagen ein Anstieg der Schmerzen, der dann erst langsam bis zum Studienende weniger wurde und sich den Werten von Verum anglich. Der therapeutische Vorteil der Magnetfeldexposition konnte beispielsweise anhand der numerisch analogen Schmerzskala mit Hilfe einer Fläche-unter-der-Kurve-Methode (AUC) basierend auf den Mittelwerten (Untersuchung 2 bis Untersuchung 6) nach-

gewiesen werden. Für die Adjuvantbehandelten betrug die Schmerz-Zeit-Fläche bloß 81% jener der Scheinexponierten.

An beachtenswerten Resultaten bei Laborparametern ist folgender Sachverhalt aufzuzeigen: Ein positives Absinken ergab sich im Studienverlauf beim Hämatokrit der Magnetfeldbehandelten, die mit einem Startnachteil von höheren Werten ein Absinken zum Ende der Adjuvantbehandlung vorweisen konnten, was auch noch bis zum 2. Follow-up stabil blieb, während im scheinbehandelten Kollektiv ab der Untersuchung 4 der Hämatokrit wieder anstieg. Das verdeutlicht die positive Auswirkung auf diesen schlaganfallspezifischen Laborparameter, der bei einer Erhöhung auch eine größere Wahrscheinlichkeit anzeigt, dass der Patient eine erneute Thrombose erleidet, die in weiterer Folge das Schlaganfallrisiko anhebt. Berücksichtigt man die routinemäßige Behandlung aller Kranken mit Antikoagulantien, scheint sich dieser Effekt des Magnetfelds aus einer Potenzierung der Pharmakawirkungen zu ergeben, was klinischerseits als sehr vorteilhaft anzusehen ist; allerdings liegen die ermittelten Hämatokritwerte bei beiden Gruppen immer zwischen 40 und 43%, somit durchaus innerhalb der Norm, somit ist der Benefit durch die Magnetfeldtherapie eher gering. In der Beweglichkeit der von der Hemiparese betroffenen oberen Extremität, bewertet an Hand der ROM-Skalen, konnten im Studienverlauf großteils höchstsignifikante Zunahmen verzeichnet werden, bei der Abduktion sowie statistisch schwächer absicherbar bei der Innenrotation und der Retroversion der Schulter ergaben sich Vorteile für Verum.

## Literatur

- 1 *Barker AT*. Pulsed magnetic field therapy of tibial non-union. Interim results of a double-blind trial. *Lancet* 1984; i 8384: 994-6.
- 2 *Bassett CAL, Mitchell M, Gaston J*. Pulsing magnetic field treatment in ununited fractures and failed arthrodeses. *JAMA* 1982; 247: 5: 623-8.
- 3 *Fischer G, Pelka RB, Barovič J*. Adjuvante Behandlung der Gonarthrose mit schwachen pulsierenden Magnetfeldern – Ergebnisse einer prospektiven, placebokontrollierten vergleichenden Therapiestudie. *Z Orthop* 2005; 143: 544-50.
- 4 *Galloway NTM, El-Galley RES, Sand PK, Appell RA, Russel HW, Carlan SJ*. Extracorporeal magnetic innervation therapy for stress urinary incontinence. *Urology* 1999; 53: 1108-11.
- 5 *Gaube W, Kobinger W, Fischer G*. (Adjuvante) Ganzkörpermagnetfeldtherapie bei ausgewählten Erkrankungen älterer Patienten einer Allgemeinpraxis – Erfahrungsbericht. *Öst Z Phys Med Rehab* 1999; 9: 3: 91-6.
- 6 *George MS, Nahas Z, Molloy M, Speer AM, Oliver NC, Li XB, Arana GW, Risch SC, Ballenger JC*. A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 962-70.

- 7 *Gershon AA, Dannon P, N Grunhaus L.* Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 835-45.
- 8 *Holmes GB jr.* Treatment of delayed unions and non-unions of the proximal fifth metatarsal with pulsed electromagnetic fields. *Orthopedics* 1994; 73: 210-2.
- 9 *Kokoschinegg P, Fischer G.* Effects of pulsed magnetic fields of low intensity on biological systems and basic research on this phenomenon. *Magnets* 1992; 6: 4: 4-13.
- 10 *Meinck M.* Rehabilitation im Alter: Eine empirische Untersuchung ambulanter geriatrischer Rehabilitationsmaßnahmen. Dissertation. Technische Universität Berlin 2003: 103-8.
- 11 *Nicolakis P, Kollmitzer J, Crevenna R, Bittner CH, Erdogmus C, Nicolakis J.* Pulsed magnetic field therapy for osteoarthritis of the knee – A double-blind sham-controlled trial. *Wiener Klinische Wochenschrift* 2002; 114: 15-16: 678-84.
- 12 *www.ORF.at /Science/20.000 Österreicher betroffen.htm* vom 7.5.2002, abgerufen am 20.9.2004.
- 13 *Pages IH, Hermann H, Conradi E.* Magnetfeldtherapie bei chronisch degenerativen Erkrankungen des Bewegungsapparates. *Z Physiother* 1985; 37: 21-4.
- 14 *www.pharmig.or.at/scripts/depot3/pharmig/presse/ph-pressediens/2002*, abgerufen am 14.6.2004.
- 15 *Pridmore S.* Substitution of rapid transcranial magnetic stimulation treatments for electroconvulsive therapy treatments in a course of electroconvulsive therapy. *Depression Anxiety* 2000; 12: 118-23.
- 16 *Quittan M, Schuhfried O, Wiesinger GF, Fialka-Moser V.* Klinische Wirksamkeiten der Magnetfeldtherapien – Eine Literaturübersicht. *Acta Medica Austriaca* 2000; 27: 3: 61-8.
- 17 *Trock DH, Bollet AJ, Dyer RH, Fielding LP, Miner WK, Markoll R.* A double-blind trial of the clinical effects of pulsed electromagnetic fields in osteoarthritis. *J Rheumatol* 1993; 20: 456-60.
- 18 *Trock DH, Bollet AJ, Markoll R.* The effect of pulsed electromagnetic fields in the treatment of osteoarthritis of the knee and cervical spine. Report of randomised double blind, placebo controlled trials. *J Rheumatol* 1994; 21: 1903-11.
- 19 *Soyka D.* Schlaganfall. Ein Ratgeber für Patienten und deren Angehörige. Stuttgart – Jena – New York: 4.Auflage, Gustav Fischer-Verlag; 1995.
- 20 *Von Cramon D, Zihl J (Hrsg.).* Neuropsychologische Rehabilitation. Grundlagen, Diagnostik, Behandlungsverfahren. Berlin – Heidelberg: Springer-Verlag; 1988.
- 21 *Wagner W, Kobinger W, Fischer G.* Schmerzlinderung durch Magnetfeldkleingeräte bei Erkrankungen des Bewegungs- und Stützapparates. *Arzt und Praxis* 1995; 49: 728: 443-6.
- 22 *Warnke U.* Grundlagen zu magnetisch induzierten physiologischen Effekten. *Therapiewoche* 1980; 30: 26: 4609-16.
- 23 *Weiss BD.* Selecting medications for the treatment of urinary incontinence. *American Family Physician* 2005; 71: 315-22, 329.

24 Yokoyama T, Fujita O, Nishiguchi J, Nozaki K, Nose H, Inoue M, Ozawa H, Kumon H. Extracorporeal magnetic innervation treatment for urinary incontinence. International Journal of Urology 2004; 11: 602-6.

Diese Arbeit entstand an Hand der im Juli 2007 approbierten Dissertation von Frau Mag.a Barbara Schaberl.

Danksagung: Die Autoren bedanken sich bei Herrn Wolfgang Kobinger für das Layout und die EDV-mäßige Aufbereitung dieser Arbeit.

### **Anschrift der Verfasser**

Univ.-Prof. Dr. Gerald Fischer, Dr<sup>in</sup> Mag.a Barbara Schaberl

Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin/Medizin-Universität Graz

Universitätsplatz 4

A 8010 Graz