

# QRS-GON-Studie 2001

Randomisierte Doppelblindstudie mit der **QRS-Magnetfeldtherapie (Gerät: Salut 1)** bei **71 Gonarthrose-Patienten** vom 02.11.2000-25.01.2001 am Allg. Krankenhaus Maribor /Slovenia

Studienleitung: Doz. Dr. Z. Turk (Maribor), Prof. Dr. G. Fischer (Universität Graz); Statistik: W. Kobinger (Graz)

## **Bericht der biometrischen (Re)Analyse**

auf der Basis der Patientendaten und der Kurzberichte von G. Fischer und W. Kobinger

**Rainer B. Pelka**<sup>1</sup>

München, den 16. Juni 2001

---

<sup>1</sup>Univ.-Prof. Dr. phil. Rainer B. Pelka, Professur für "Angewandte Statistik, insbesondere Biometrie" an der Universität der Bundeswehr München, Werner-Heisenberg-Weg 39, D-85579 Neubiberg/München. \qdoc\SbGon13

## Inhalt: QRS-GON-Studie 2001

Randomisierte Doppelblindstudie mit der **QRS-Magnetfeldtherapie (Gerät: Salut 1)** bei **71 Gonarthrose-Patienten** im Zeitraum vom 02.11.00 bis 25.01.01 in Maribor / Slovenia

<b>0</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>3</b>
<b>1</b>	<b>Problemstellung und Zielsetzung der Studie</b>	<b>4</b>
	1.1 Problemstellung	4
	1.2 Zielsetzung der Studie	4
<b>2</b>	<b>Versuchsplanung und Patientengut</b>	<b>6</b>
	2.1 Versuchsplanung	6
	2.2 Kriterien und Prädiktoren	7
	2.3 Patientenauswahl und Studiendurchführung	8
	2.4 Biometrische Auswertung	9
	2.5 Statistische Analyseverfahren	10
	2.6 Patientenkollektiv	10
<b>3</b>	<b>Ergebnisse der biometrischen Analyse</b>	<b>13</b>
	3.1 Compliance und Verträglichkeit, UE's	13
	3.2 Wirksamkeit	14
	3.2.1 Effekt auf die Kniebewertung (KSS)	14
	3.2.2 Effekt auf die allgemeine Schmerz- und Befindlichkeitssituation	20
	3.2.3 Effekte auf Labor- und Vitalparameter	27
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>31</b>
<b>5</b>	<b>Literatur</b>	<b>33</b>
<b>6</b>	<b>Anhang</b>	<b>34</b>
	6.1 Muster Prüfbogen	35



### \* **Schlüsselwörter - Keywords**

Therapie mit gepulsten, niederfrequenten Magnetfeldern (System: QRS- Salut1) ♦ Schmerzreduktion und Funktionsverbesserung bei Gonarthrose ♦ Randomisierte Doppelblindstudie bei 71 Gonarthrosepatienten ♦

# QRS-GON-Studie 2001

## Biometrische Analyse einer randomisierten Doppelblindstudie bei Gonarthrose (Rainer B. Pelka)

**Schlüsselwörter - Keywords:** Therapie mit gepulsten, niederfrequenten Magnetfeldern (System: QRS- Salut1) ♦ Schmerzreduktion und Funktionsverbesserung bei Gonarthrose ♦ Randomisierte Doppelblindstudie bei 71 Gonarthrosepatienten ♦

### 0 Zusammenfassung

**Problemstellung:** Bei der Gonarthrose handelt es sich um eine vor allem bei Erwachsenen verbreitete degenerative Erkrankung des Kniegelenks, die meist bei einem Mißverhältnis von Beanspruchung und beschaffenheitsbezogenen Leistungsfähigkeit des Gelenkgewebes entsteht. Klinische Symptome sind Steifigkeit und Schmerz, bei längerer Dauer auch Gelenkinstabilität. Die bisherige Standardtherapie ist eher symptomatisch als kausal, meist physikalische Therapie und gegen die Schmerzen Medikamente.

**Zielsetzung:** Die vorliegende kontrollierte Studie überprüft **drei wichtige Thesen:** (1) Durch QRS werden bei Gonarthrose die Schmerzen reduziert und nachfolgend die Funktionsfähigkeit verbessert. (2) Der Vorteil durch die QRS- Therapie verringert sich im nicht QRS- therapierten Follow-up, aber nicht bis zur Ausgangslage. (3) Die mit dem Entzündungsprozeß einhergehenden Laborparameter werden durch QRS ggf. in Richtung Normbereich verbessert.

**Design: Prüfinstrument und Dosierung:** Prüfpräparat war ein QRS- Gerät mit patentierter Funktion (Salut 1), das über den sog. Ionentransport den Stoffwechsel, insbesondere der Zellen aktiviert. **Studientyp und Stichprobenumfang:** Bei der *randomisierten Doppelblindstudie* gab es eine Kontroll (Plazebo-)gruppe mit 36 und eine Verumgruppe mit 35 Teilnehmern. Kontrolldauer war eine tägl. 16min-Anwendung über einen Zeitraum von 6 Wochen, danach ein Follow-up von 4 Wochen. Kontrollzeiten waren 0,4,6,10 Wochen nach Beginn. **Kriterien:** Die *Wirksamkeit* nach QRS- Therapie wurde anhand von mehreren klassischen Kriterien beurteilt, u.a. Kniegelenk- Rating anhand des KSS (Knee Society Score) und die Schmerzen anhand mehrerer Indikatoren (These 1 + 2). Als Entzündungsparameter wurden das CRP, das P-Fibrinogen und der BSG erfaßt (These 3).

**Probandengut:** Von den **71 Patienten** (alle aus dem Allg. Krankenhaus Maribor), **Altersmittel**  $60 \pm 10$  Jahre, waren **28 % männlich**. Mit einem Broca  $>1.2$  waren ca. 35 % der Patienten deutlich übergewichtig. Bei 83 % des Kollektivs waren beide Knie betroffen, bei weiteren 14% nur das rechte und bei 3% nur das linke Knie betroffen. Über 70% hatten eine oder mehrere weitere Diagnosen, häufig auch aus dem WS-/Gelenkbereich. Über 50 % hatten das Leiden schon länger als 5 Jahre. Der Allgemeinzustand (AZ) der Patienten war überwiegend zufriedenstellend, lediglich bei 25% war er (sehr) schlecht.

**Wirksamkeit:** Das **KSS: Kniebewertung (Zwisu)** verbesserte sich nur bei Verum signifikant ( $P < 0.01$ ), auch ggü. Plazebo ( $P < 0.05$ ). Gleiches gilt für den KSS-Knieschmerz. Auch die Kniefunktion ( $P < 0.01$ ) und die Gehleistung ( $P < 0.05$ ) verbessern sich signifikant, mit einer kurzen „Delle“ nach 6 Wochen. **Schmerz und Befindlichkeit:** die Schmerzempfindung reduziert sich in beiden Gruppen, bei Verum aber signifikant stärker ( $P < 0.01$ ). Ähnliches gilt für AZ und subj. Allg.befinden. Die anfänglich (nicht signifikant) höhere Tablettendosierung der Verumgruppe fällt schließlich im Follow-up sogar unter die Dosierung von Plazebo (Effekt muß aber mittels längerer Kontrolle überprüft werden). **Labor-Parameter:** P-Fibrinogen reduziert sich bei Verum im Unterschied zu Plazebo hoch signifikant nach 6 Wochen, im Trend gilt die auch für C-reaktives Protein und die Blutsenkung (BSG). Ebenfalls verbessert sich der systolische Blutdruck signifikant nach 6 Wochen und bleibt (im Unterschied zu Plazebo) über weitere 4 Wochen ohne Therapie stabil. **Nebenwirkungen:** Die Analyse der zahlreichen UE's stützt die Vermutung, daß die QRS-Therapie keine unangenehmen Nebenwirkungen zeitigt.

**Diskussion:** Die vorliegende Studie stützt die 3 Thesen eindeutig. Sie zeigt, daß QRS effektiv bei der Diagnose „Gonarthrose“ eingesetzt werden kann. Sie geht in ihren Effekten weit über die übliche, eher symptomatische Therapie hinaus. Die relativ guten Werte im Follow-up weisen auf stabilere Verbesserungen. Allerdings ist mit einer 6-Wochen-Therapie das Optimum sicher noch nicht erreicht. Daher sollte man die Studie mit einer größeren Laufzeit (Therapie 3 Monate, Follow-up 3 Monate) und ergänzt um gesundheitsökonomische Parameter wiederholen. □

# 1 Problemstellung und Zielsetzung

## 1.1 Problemstellung

Bei der Gonarthrose handelt es sich um eine vor allem bei Erwachsenen verbreitete degenerative Erkrankung des Kniegelenks. Sie entsteht vorwiegend bei einem Mißverhältnis von Beanspruchung und Beschaffenheit und Leistungsfähigkeit des Gelenkgewebes. Dabei ist die Funktionstüchtigkeit der Gelenkkapsel bedeutsam. Typische Ursachen speziell für die Gonarthrose sind Gelenkdysplasien (-fehlbildungen) und Dysostosen (=Störungen im Knochenwachstum), aber auch durch traumatische oder entzündliche Schädigung bedingte Entwicklungen. Die Lebensweise (Lifestyle) spielt hier wie bei allen typischen Zivilisationserkrankungen eine erhebliche Rolle, vor allem die Ernährung und Bewegung (Pschyrembel 1996, Roche Medizin 1995).

Als wichtigste klinische Symptome gelten anfangs Spannungsgefühl und Steifigkeit im Kniegelenk, dann Anfangsschmerz, Belastungsschmerz und schließlich Dauerschmerz. Bei länger andauernder Erkrankung entwickelt sich oft eine Gelenkinstabilität in Form von Kontrakturen, hier seltener Fehlstellungen oder Muskelatrophien.

Die bisherige Standardtherapie ist eher symptomatisch als kausal. Haupttreatments sind eine physikalische Therapie sowie – vor allem gegen die Schmerzen – geeignete Medikamente.

**Gesundheitsökonomische Bedeutung:** Schmerzmittel, die häufigste Therapie auch bei o.g. Diagnose, gehören zu den meist gekauften und in der Summe teuersten Medikamenten in Mitteleuropa. Steroide haben oft unerwünschte Begleiterscheinungen, und erst recht die sog. Antirheumatika, die nicht nur teuer, sondern wegen ihrer teilweise schwerwiegenden Nebenwirkungen auch höchst problematisch sind. Im Rahmen künftiger Studie sollten ergänzend möglichst viele direkte und indirekte anfallende/eingesparte Kosten pro Patient erfaßt werden, damit auch eine Effizienzkalkulation (Nutzen minus Kosten) vorgenommen werden kann.

Wie inzwischen zahlreiche Literaturbefunde belegen, ist der therapeutische und auch der präventive Effekt von QRS – unabhängig von der speziellen Diagnose - primär in einer längerfristigen Anwendung zu sehen<sup>2</sup>. Dies belegt auch die Kundenfeldstudie über die therapeutischen Effekte von QRS bei Gebrauch von im Mittel 12 Monaten (s. Pelka 2000).

## 1.2 Zielsetzung der Studie

**Zur Therapie:** In der hier beschriebenen Studie ging es um den Nachweis eines Vorteils durch QRS als adjuvanter Therapie, die aufgrund theoretischer Überlegungen, experimenteller Befunde und wiederholter Einzelfallerfahrungen vermutet wurden, auch schon in einem kürzeren Zeitraum.

---

<sup>2</sup> Zu experimentellen und klinischen Ergebnissen von QRS s. Bassett 1989, Becker 1999, Bondemark 1994, GE Fischer 1996, G. Fischer 2001, Gaube 1999, Pelka (2000), zu grundlegenden Arbeiten zum Wirkeffekt von Magnetfeldern und speziell QRS s. GE Fischer 1996, G Fischer 1994, 1996, Grohmann 1996a, 1996b, 1999a, 1999b, 2001, Jacobson 1995, König 1986, Kokoschinegg 1996, Krauß 1997, 2001, Kyriakoulis 1997, Marino 1997, Schauff 1993, Turk 1992, Wagner 1995.

Da QRS als adjuvante Therapie einzusetzen geplant war, wurde versucht, die Primärtherapie (v.a. Schmerzpräparate) möglichst standardisiert zu geben und vorab zu definieren. Wegen des Pilotcharakters der Studie wurden für Prüf- und Kontrollgruppe jeweils möglichst gut standardisierte Therapiekonzepte umgesetzt. Als Therapiedauer empfiehlt sich vor dem Hintergrund der neuesten Befunde (Krauß 1999) ein Zeitraum von 2 Monaten, als Kontrolldauer sollten 3 Monate vorgesehen sein. Die Kontrollphase sollte einen Vorlauf und ein Follow-Up von jeweils 14 Tagen enthalten.

Die Prüfung der therapeutischen QRS-Wirkung bezieht sich auf Parameter, die im Zusammenhang mit dem Krankheitsbild der Gonarthrose von Bedeutung sind. Kernthese waren die folgenden Behauptungen.

**These 1:**

- Bei der Gonarthrose werden durch den Einsatz von QRS die Schmerzen reduziert und nachfolgend die Funktionsfähigkeit verbessert.

**These 2:**

- Der Vorteil durch die QRS-Therapie verringert sich im (nicht QRS-therapierten) Follow-up geringfügig, aber nicht bis zur Ausgangslage.

**These 3:**

- Auch eine teilweise Verbesserung in den für das Krankheitsbild typischen (vom Normbereich abweichenden) Laborparametern<sup>3</sup> findet durch den Einsatz von QRS statt.

Theoretisch lassen sich diese Thesen, v.a. These 1, aufgrund der experimentell nachgewiesenen Effekte von QRS auf die Verbesserung des Ionenaustauschs begründen (s. z.B. E.G. Fischer, 1996). Auch empirische Ergebnisse liegen zur positiven Magnetfeld- speziell QRS-Wirkung bei dem untersuchten Krankheitsbild vor.

- Bereits Ende der 80er Jahre propagierte Turk die adjuvante Behandlung von Erkrankungen des Bewegungs- und Stützapparates aufgrund klinisch positiver Ergebnisse (Turk et al. 1990).
- So haben P. Kokoschinegg (Salzburg)/ G.Fischer (Graz) bereits 1991-92 (Bericht Kokoschinegg 1996) über eine randomisierte Studie mit 15 Hz-Elf-Wellen in Verbindung mit konventionellen Behandlungsmethoden bei rheumatischen Erkrankungen berichtet. Unter den auswertbaren 78 Patienten (39 Plazebo, 39 Verum) waren neben Myalgien, Cervikalsyndrom, spondylogene Neuralgien auch einige Fälle von Coxarthrose und Gonarthrose. Die Ergebnisse (z.T. schwach signifikant,  $P < 0.1$ ) wiesen auf einen therapeutischen Vorteil der MF-Therapie hin.
- Auch in einem positiven Erfahrungsbericht über 16 Patienten mit Erkrankungen des Bewegungs- und Stützapparates (Frequenzen individuell 2-24 Hz, Feldstärken 2.52 – 8.82  $\mu$ T) waren zwei positiv therapierte Fälle mit Gonarthrose dabei (Nur MF-Therapie, keine Analgetika-Ergänzung; Schmerzreduktion auf der Dole-Skala von 9 bzw. 8 Punkten (= guter Therapieerfolg = gebessert; s. Wagner et al.1995).

Dies alles zusammen mit den vorliegenden verwandten empirischen Befunden und theoretischen Modellen in Verbindung mit den neuesten experimentellen Belegen kann herangezogen werden, um die o.g. Thesen als gut begründet zu präsentieren.

## 2 Versuchsplanung und Patientengut

---

<sup>3</sup> Dabei handelt es sich nach Turk et al. (2001) vor allem um: **C-reaktives Protein** (für Gelenkschmerzen und Rheuma sehr selektiver Entzündungsparameter) sowie um **BSG** und **P-Fibrinogen** (etwas weniger spezifische Entzündungsparameter).

## 2.1 Versuchsplanung

**Prüfinstrument und Dosierung:** Bei dem Prüfinstrument *Salut1* handelte es sich um das damals noch neueste Gerät der Familie QRS (Stand: Okt. 2000) mit einer patentierten Funktion, die über den sog. Ionentransport den Stoffwechsel insbesondere der Zellen aktiviert. Bezüglich Einzelheiten sei hier auf die Literatur verwiesen (s. z. B. E. G. Fischer 1996).

Nach der Mitteilung des Herstellers „genügen täglich 1 –2 mal Anwendungen der Therapie über einen Zeitraum von je 8 Minuten, um die gewünschten positiven therapeutischen Einflüsse zu erreichen“. Üblicherweise wird eine Therapiedauer von wenigstens 4 Wochen erwartet, ehe sich in wichtigen Parametern des physiologischen Leistungsvermögens statistisch gesicherte Effekte einstellen.

Im Rahmen dieser Studie ging es um die vermuteten Effekte nach 4 und nach 6 Wochen Treatmentdauer sowie um deren Verringerung nach einer Pause (Follow up) von weiteren 4 Wochen auf wichtige Parameter der Krankheitsentwicklung, wie sie nach den vorliegenden Befunden und entsprechend der These erwartet werden.

**Ein-/Ausschlußkriterien:** Eingeschlossen waren nur Gonarthrosepatienten, die aber auch weitere diagnostische Befunde haben konnten. Evt. Ausschlußkriterien sind mir nicht bekannt geworden. Aufgenommen wurden jedoch offensichtlich nur Patienten, bei denen nicht aus anderen Gründen im Therapieverlauf Komplikationen zu erwarten waren.

### 2.1.1 Design der Studie

**Studientyp und Stichprobenumfang:** Bei dem Versuch handelte es sich um eine *prospektive, randomisierte Doppelblindstudie*. Die Zuweisung zur Verum- bzw. Plazebogruppe<sup>4</sup> sollte nach Zufall erfolgen. Jeder der an der Prüfung beteiligte Patient sollte und hat i.w. wohl auch die vorgesehene Behandlung erhalten und die im Prüfplan angegebenen Anforderungen erfüllen

Ziel war die Brutto-Teilnahme von 72 Probanden, je 36 Plazebo resp. Verum. Tatsächlich wurden 71 Patienten mit der Diagnose „*Gonarthrose*“ in die Studie aufgenommen ( 36 Plazebo, 35 Verum).

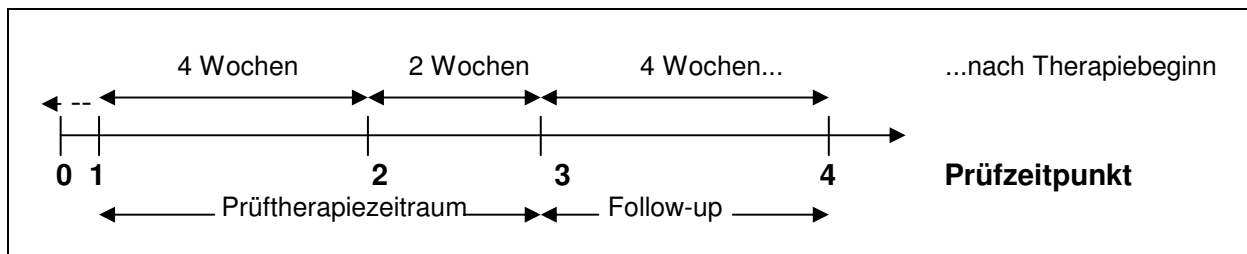
**Studienablauf:** Vor der Therapiephase sollte eine Washoutphase von ca. 2 Wochen, danach eine Therapiephase von ca. 8 Wochen und eine Follow-up Phase von weiteren 2 Wochen, insgesamt eine Kontrollphase von 3 Monaten pro Patient erfolgen. Eine Erfassung der Kriterien sollte bei Aufnahme in die Studie (-2 Wochen), bei Therapiebeginn, 4 Wochen nach Therapiebeginn, bei Therapieende nach 8 Wochen, am Ende des Follow-up nach 10 Wochen.

Tatsächlich war die Washoutphase in fast allen Fällen sehr verkürzt, so daß eine Verlaufsbeurteilung von Zeitpunkt 0 nach 1 nicht möglich ist. Außerdem betrug – organisatorisch bedingt – die Behandlungsdauer nur 6 Wochen (je 16 Minuten pro Sitzung montags bis freitags, im-

---

<sup>4</sup> **Verum:** Ein voll funktionsfähiges Gerät; **Plazebo:** Gerät, das elektrisch voll funktionsfähig war, aber durch einen Eingriff des Herstellers keine QRS- Magnetfelder erzeugte.

mer etwa zur gleichen Zeit). Der gewählte Schaltzustand des QRS-Therapie-Gerätes wurde während der ersten 4 Wochen kontinuierlich gesteigert und blieb anschließend über 2 Wochen konstant. Das Follow-up betrug dafür aber 4 Wochen, so daß eine Verlaufskontrolle über einen Gesamtzeitraum von 10 Wochen pro Patient möglich war, und insbesondere evt. Fading-Effekte nach Absetzen der QRS-Therapie überprüft werden konnten (Ablaufplan s. Abb. 1).



**Abb. 01:** Ablaufplan der Studiendurchführung. In der Follow-up-Phase wurde nur noch die konventionelle Standardtherapie durchgeführt.

## 2.2 Kriterien und Prädiktoren

### Primäre Zielparameter

*Schmerz:* Zu dessen Erfassung diente die Numerische Analogskala (NAS) in Verbindung mit einer verbalen Ratingskala. Zusätzlich wurde die affektive Ratingskala eingesetzt.

*Kniegelenk-Rating:* Hier wurde der standardisierte KSS (Knee Society Score) eingesetzt, der (für jedes Knie getrennt) eine Kniebewertung vornimmt (Schmerz, Beweglichkeit, Stabilität, Defizite (s. Prüfbogen, Anlage ): Werte 0 = worst case ,... 100 = o.B.) sowie eine Evaluation der Funktion (Gehleistung, Treppensteigen, Gehunterstützung: Werte 0 = worst case ,... 100 = o.B.):

### Sekundäre Zielparameter

*Labor (Blut-)Parameter:* Hierbei gelten vor allem das CRP (C-reaktives Protein) als spezifischer und BSG (Blutsenkung) sowie das P-Fibrinogen als für Gelenkschmerzen und Rheuma etwas weniger spezifische Entzündungsparameter. Ergänzend wurden noch wichtige Parameter des Differentialblutbildes: Leukozyten, Erythrozyten, Neutrophile Granulozyten, Stäbkerne, Segmentkernige, sowie insbesondere die Lymphozyten, die Monozyten, die Eosinophilen und die Basophilen erfaßt.

*Blutdruck als Kreislaufparameter:* Die von Fischer (Graz) vorgeschlagene Sauerstoffpartialdruckbestimmung mittels Gelenkpunktionen als objektives Maß des subjektiven Schmerzparameters konnte leider nicht eingesetzt werden.

*Medikamente:* Sinnvoller halbobjektiver Parameter ist die Medikamenteneinnahme, d.h.

- Art ( [0: keine, 1: Analgetika, 2: Steroide, 3: unklar, 4: Antirheumatika, 5: Kombinationen; 9: kA])<sup>5</sup>,
- Umfang ( = Häufigkeit [0: nie, 1: selten, 2: 1x pro Woche, 3: 2-3mal pro Woche, 4: jeden Tag],
- Dosierung [0: gar nicht, 1: niedrig(1 Tabl.), 3: mittel (2 Tabl.), 3: hoch (3 Tabl.), 4: sehr hoch (> 3 Tabl. p.d.)]

der eingenommenen Medikamente. Diese Informationen werden entgegen der ersten Planung nicht vom Patienten, sondern nur vom Arzt für den jeweils davor liegenden Zeitraum von 4 (bzw. 2) Wochen erfaßt.

### **Tertiäre Zielparameter**

In Abstimmung mit der Medizin fallen darunter Merkmale wie die Erfassung (so möglich) *radiologischer Befunde (zur Gelenkspaltenkontrolle)*, ferner verschiedene Allgemeinbefunde wie *Größe* und *Gewicht*, *Blutdruck*, *Atmung*, *Allgemeinzustand*, *allgemeine Befindlichkeit*, Hinweise auf andere *degenerative Gelenkbefunde*.

**Auftreten unerwünschter Ereignisse** (als Hinweis auf mögliche Probleme bei der Anwendung von QRS). Dies sollte mit großer Sorgfalt festgehalten werden, denn es dient nicht zuletzt der Überprüfung evt. – wenn auch nicht erwarteter - Nebenwirkungen der QRS- Therapie. Allerdings konnte man davon ausgehen, daß angesichts der bisher vorliegenden Befunde man insgesamt nicht mit allzu starken Effekten rechnen mußte. Hierbei wurde allerdings – entgegen der Planung – von den Studienverantwortlichen kein gesondertes Prüfblatt angelegt.

## **2.3 Patientenauswahl und Studiendurchführung**

**Patientenauswahl (Tatsächlicher Stichprobenumfang):** Die tatsächliche Stichprobe bestand aus 71 Probanden (36 Plazebo, 35 Verum), die alle Gonarthrose und häufig noch mindestens eine weitere Diagnose hatten. Die Methode der Auswahl ist mir nicht bekannt. Es ist jedoch davon auszugehen, daß es sich um ein für das allgemeine Krankenhaus Maribor typisches Kollektiv handelte.

**Studiendurchführung:** Aus mir nicht bekannten Gründen gab es bei der Studiendurchführung folgende Schwierigkeiten: Insgesamt 4 der Studienteilnehmer waren sog. Nachzügler (davon Plazebo, Verum). Anhand der Prüfbogenunterlagen ist das Ausmaß der Verzögerung nicht erkennbar, denn nur bei einem Patienten fehlen die anfänglichen Verlaufsdaten.

Insgesamt 6 der Studienteilnehmer waren Abbrecher. Anhand der Datenprotokolle hat sich dies aber lediglich in 2 Fällen ( 1 Plazebo, 1 Verum) bei Messung 2 + 3 ausgewirkt, in den andern 4 Fällen ( 3 Plazebo, 1 Verum) erst im Follow-up, so daß nach 10 Wochen noch die Messung von 64 Patienten ( 30 Plazebo, 34 Verum) verfügbar waren, bei Therapieende nach 6 Wochen aber immerhin noch 69 Patienten ( 34 Plazebo, 35 Verum). Die Gründe für den Studienabbruch sind mir nicht bekannt.

**Studiendauer:** Die Studie konnte relativ rasch innerhalb eines Zeitraums von nur 14 Wochen (plangemäß) durchgeführt und am 25.01.01 abgeschlossen werden. Das heißt, der Zugang der 71 Patienten erfolgte innerhalb eines Gesamtzeitraums von weniger als 4 Wochen. Dies war

---

<sup>5</sup> Diese Variable wurde alfanumerisch erfaßt, so daß von mir erst eine entsprechende Recodierung vorgenommen werden mußte.



wohl nur möglich, weil eine große Zahl von Gonarthrose-Patienten beinahe gleichzeitig zur Verfügung standen.

## 2.4 Biometrische Auswertung

**Datenevaluation:** Das Datenmanagement und die statistische Analyse erfolgte zunächst unter der Verantwortung von Herrn Prof. Fischer und Herrn Kobinger (Graz). Die medizinische Verantwortung hatte Herr Turk, die eigentliche Therapie, Prüfkontrolle und Datenerfassung erfolgte durch Herrn Barovic<sup>6</sup>.

Erst die zweite, umfassendere Datenanalyse [auf der Basis der bereitgestellten Patientendaten und zweier Kurzberichte] und die Erstellung des vorliegenden Berichts erfolgten durch das Büro für Neue Technologien (**bnt**) unter wissenschaftlicher Beratung von Prof. Dr. R.B. Pelka, Universität der Bundeswehr München. Die verwendete Hardware war ein PC mit ausreichender Leistung (Pentium PC), als Software wurde SPSS (Windows-Version 10) eingesetzt.

### Datencodierung und -kontrolle

Grundlage der Datencodierung für unerwünschte Ereignisse: WHO-Adverse Reaction Dictionary. Die Daten werden dabei mittels unabhängiger Eingabewiederholung eingegeben. Bei der Eingabe wird im voraus auf logische Konsistenz und Plausibilität geprüft. Für ein späteres Auditing werden geeignete Datenlistings erstellt.

Es ist mir nicht bekannt, welche Verfahren eingesetzt wurden, um sicherzustellen, daß konsistente und reliable Daten für die folgende statistische Analyse zur Verfügung standen.

**Analysepopulationen:** Zwei Analysepopulationen werden unterschieden:

**Intent-to-treat:** (ITT-Analyse): Diese Population umfaßt alle Patienten, die zu einer der zwei Treatment (Alters-) gruppen zugeordnet wurden und bei denen mindestens eine Messung erfolgt ist (n = 71: 36 Plazebo, 35 Verum).

**Per-Protokoll:** (PPT-Analyse): Diese Population umfaßt alle vorgenannten Patienten mit Ausnahme derer, für die eine oder mehrere der folgenden Kriterien bestehen:  
- Patient verletzt Ein- oder Ausschlußkriterien, - weicht während der Studie von den Protokoll-Guidelines ab, - scheidet vorzeitig aus der Studie aus (Da die Follow-up- Frage nur noch deskriptiv diskutiert wird, konnten die Abbrecher dieser Phase in der PPT-Analyse verbleiben (n = 64: 34 Plazebo, 30 Verum).

Bei Analysen auf der Basis der Intent-to-treat Population wäre das LOCF –Verfahren (LOCF = last observation carried forward) zur Schätzung der Missing data herangezogen worden.

---

<sup>6</sup> Dies ist mein derzeitiger Kenntnisstand, der sich aus den Unterlagen und informellen Informationen ergibt. Bisheriges, mir bekannt gewordenes Ergebnis dieser Analyse ist ein mir vorliegendes 3-Seitenpapier über die wichtigsten Signifikanzen und ein 1-Seiten Papier über die wichtigsten Laborveränderungen aus einer Teilstichprobe.

Dies gilt jedoch nicht für Analysen auf der Basis der Per-Protokoll Population, die hier als Grundlage für die Verlaufsanalyse berücksichtigt wurde.

**Baseline Vergleiche:** Gruppenspezifische Statistiken dienen dazu, eventuell im voraus bestehende Ungleichgewichte zwischen den Vergleichsgruppen aufzuzeigen, während Globalstatistiken dazu dienen, die Referenzpopulation – auch bezüglich der demographischen Merkmale – zu charakterisieren. Ein Signifikanztest zur Prüfung der Baseline-Äquivalenz wurde im allgemeinen nicht, lediglich in Einzelfällen durchgeführt. Es gab aber bezüglich der wichtigen Parameter keine bedeutsamen Unterschiede zwischen Placebo und Verum.

**Datenanalyse:** Die wichtigen erhobenen Primärparameter gemäß Prüfdesign wurden in Form von Häufigkeitsverteilungen tabellarisch und/oder grafisch dargestellt. Die sekundären und tertiären Zielparameter wurden ebenfalls wie im Prüfdesign angegeben berechnet und tabellarisch und/oder evt. grafisch dargestellt. Darüber hinaus wurden die geeigneten statistischen Tests zur Hypothesenprüfung eingesetzt.

**Datenqualität:** Über die Qualität der Daten kann von mir nichts gesagt werden. Eigene Plausibilitätskontrollen lassen aber vermuten, daß die Daten von mindestens akzeptierbarer, wahrscheinlich aber sogar von guter Qualität sind, so daß die aus ihnen abgeleiteten Aussagen als zuverlässig gelten können.

## 2.5 Statistische Analyseverfahren

An statistischen Analyseverfahren wurden neben der beschreibenden Darstellung vor allem der t-Test für unabhängige Stichproben sowie Varianz- und Trendanalysen eingesetzt (Chow 1998, Fisher 1993, Rao 1991).

Soweit aus meßtheoretischen Voraussetzungen indiziert und sinnvoll, wurden nichtparametrische Verfahren wie der *Chi-Quadrat-Test*, der *U-Test* von Mann-Whitney oder der *Wilcoxon-Test* (Bortz 1990, Fisher 1993) sowie Methoden des Handling von Missing Data angewandt (Schafer 1997).

## 2.6 Patientenkollektiv

Die Angaben in diesem Abschnitt beziehen sich auf die ITT-Analyse, gehen also von dem gesamten Kollektiv von 71 Patienten aus.

**Geschlecht:** In der Gesamtstichprobe von **71 Teilnehmern** waren **28 % männlich** und **72 % weiblich** (keine Missing values). Offenbar handelt es sich hier um ein typisches Frauenleiden. Dies wird noch verständlicher, wenn man den Broca- Index oder den BMI heranzieht. Danach waren mit einem Broca von  $> 1,2$  rd. 35% der Patienten deutlich übergewichtig (Mittelwert = 1,23; St.abw. = 0,22)<sup>7</sup>. Bezogen allein auf die Frauen waren dies 33 (= 65%). Ein signifikan-

---

<sup>7</sup> Broca = Gewicht / (Größe – 100). Ein Broca von 0.9 (0.85 bei Frauen) gilt als Idealgewicht, einer von 1 als Normalgewicht. Broca ab 1.2 gilt als übergewichtig (Risikofaktor). Der BMI (= Body Mass Index) wird berechnet aus:  $BMI = \text{Gewicht} / (\text{Größe}/100)^2$ .

ter Unterschied zwischen Verum und Plazebo bestand weder bezüglich Geschlecht noch bzgl. Broca- Index resp. BMI (Body Mass Index).

**Altersgruppen:** Der Mittelwert betrug  $60 \pm 10$  Jahre ( $\pm$  Standardabweichung). Der jüngste Patient war 36, der älteste 80 Jahre alt. Plazebo (mit Mittelwert  $62 \pm 9$  Jahren) und Verum (mit Mittelwert  $58 \pm 11$  Jahren) unterschieden sich signifikant ( $P < 0.05$ )<sup>8</sup>. Rund ein Drittel des Kollektivs waren 65 Jahre oder älter.

**Diagnosen:** Bei 83% des Kollektivs waren beide Knie betroffen, bei weiteren 14% nur das rechte und lediglich bei 3% (= 2 Patienten) nur das linke Knie betroffen. Aus diesem Grunde erschien es mir sinnvoll, aus den gegebenen Befunden rechts/links das jeweils bei Therapiebeginn „schlimmste“ Knie auszuwählen, und dessen Status jeweils im Verlauf zu vergleichen<sup>9</sup>.

**Weitere Diagnosen:** Nur 20 (= 28% im Gesamtkollektiv, 31% bei Verum) hatten keine weitere Diagnose. Von den übrigen hatten 33 (= 47%) eine weitere, 12 (= 17%) zwei weitere und 6 (= 8%) drei oder mehr chronische Krankheiten zu erleiden. Speziell weitere Erkrankungen bei Gelenken oder Knochen hatten 76% aller Patienten.

**Röntgenbefund:** Im Röntgenbefund zeigten 4 (= 6%; Unterschied Plazebo – Verum nicht signifikant) nur an einem Kniegelenk, und weitere 9 (= 13%) sogar an beiden Knien eine Gelenkspalte unter 3 mm.

**Leidensdauer:** Nur bei 33 (47%) der Patienten bestand das Gonarthroseproblem (schmerzhaft) seit weniger als 5 Jahren. 25 (36%) kämpften damit schon 5-10 Jahre und immerhin 12 (17%) über 10 Jahre (24 % bei Verum, 11% bei Plazebo: Trotzdem besteht auch hier kein signifikanter Unterschied zu Lasten von Verum ( $P < 0.1$ )). Dies zeigt, daß es sich bei dem Patientenkollektiv bereits um eine „schwierige“ Klientel handelt, denen mit konventionellen Mitteln trotz langer oder gar Dauertherapie im Sinne einer Statusverbesserung nicht wirklich geholfen werden konnte.

**Intensität körperlicher Alltagsbelastung:** Die Häufigkeit von 36% der Patienten mit unterdurchschnittlicher körperlicher Belastung und nur 10 % mit überdurchschnittlicher Belastung zeigt zusammen mit dem häufigen Übergewicht auf, daß die Genese der Erkrankungen vorzugsweise mit zivilisatorischer Lebensweise zu tun haben könnte ( Überernährung, mangelhafte Bewegung).

**Befundschwere (Allgemeinzustand, subjektives Allgemeinbefinden):** Nur 10 % fühlen sich gut (keiner sehr gut), mit 65% aber doch fast die Hälfte befriedigend. Schlecht fühlen sich 22% und 2 Patienten (=3 %) sogar sehr schlecht.

---

<sup>8</sup> Dies korrespondiert mit teilweise unterschiedlichen Ausgangswerten in beiden Prüfgruppen. Nach meiner Einschätzung führt dies jedoch an keiner Stelle zu einer Relativierung der hier gefundenen, statistisch gesicherten Aussagen.

<sup>9</sup> Hier bin ich von der Vorgehensweise der Grazer Studiengruppe abgewichen, die bei ihrer gesonderten Analyse beider Knie (ohne auf grundsätzlich andere Ergebnisse zu kommen), jeweils nur 86% bzw. 97% des Kollektivs heranziehen konnten und auch zu einer weniger klaren Darstellung gezwungen waren.

**Tabelle 01: Allgemeinzustand (AZ):**

Klasse	Quartal	abs. Häufigkeit	Häufigkeit in %	
			mit MV	ohne MV
1	Sehr gut	0	0	0
2	gut	7	10	10
3	zufriedenstellend	46	65	65
4	schlecht	16	22	22
5	sehr schlecht	2	3	3
-	<i>Missing values (=MV)</i>	-	0	-
	Summe	76	100	100
Min./ Max.	2 / 5	Mittelwert /Median	3,18 / 3	

**Tab. 01: Allgemeinzustand AZ** mit den 5 Klassen 1 = sehr gut ...bis 5 = schlecht: Das Mittel liegt mit 3,2 zwischen zufriedenstellend und schlecht.

Signifikante Unterschiede zwischen Prüf- und Kontrollgruppe bestand hier wie auch in den andern von mir für thesenrelevant erachteten Variablen nicht.



### 3 Ergebnisse der biometrischen Analyse

#### 3.1 Compliance und Verträglichkeit

**Compliance und Therapieabbruch:** Ein Therapieabbruch erfolgte bei 6 Patienten (davon 4 Verum und 2 Plazebo). Dennoch ist die Compliance der Teilnehmer als gut anzusehen, denn

- lediglich zwei Teilnehmer (Nr. 35 von Gruppe Verum, Nr. 70 von Gruppe Plazebo) haben bereits nach der ersten Messung aufgehört. Ein Zusammenhang mit Therapieeffekten ist sehr unwahrscheinlich und wurde auch nicht berichtet,
- vier weitere Abbrecher ( 3 aus der Gruppe Verum Nr. 32, Nr.33 und Nr.34; 1 aus der Gruppe Plazebo Nr. 71) haben erst während des Follow-up aufgehört, so daß hier lediglich nicht Nachmessung nicht erfolgen konnte.

Als Nachzügler werden insgesamt 4 Patienten ( 1 aus Verum, 3 aus Plazebo) bezeichnet. Aus dem vorliegenden Material ist nicht erkennbar, um welche Zeit die Therapiephase bei diesen Patienten verkürzt wurde, da alle Messungen Nr. 0 und 1 bis 4 bei ihnen vorgenommen wurden. Da es sich bei der Verumgruppe nur um einen Patienten handelt und die Therapie auf jeden Fall vor der zweiten Messung begonnen haben muß, können die betreffenden Patienten ohne großen Fehler so behandelt werden, als wenn sie von Anfang an dabei gewesen wären.

#### Evaluation der unerwünschten Ereignisse (UE)

**Phase 1: 0-4 Wochen:** Insgesamt traten in den ersten 4 Wochen bei 23 Personen UE (Unerwartete Ereignisse) auf, davon bei 8 Verum-Patienten und bei 15 Plazebo-Patienten.

**Tabelle 02a : Zeitpunkt + Art der unerwünschten Ereignisse:**

Art der Komplikation	Phase 1 (0 – 4 Wo.)		Phase 2 (4 – 6 Wo.)		Phase 3 (6 – 10 Wo.)	
	Plazebo	Verum	Plazebo	Verum	Plazebo	Verum
WS/Gel.schmerz	10	4	3	2	3	2
Kreislauf/Herz			3		1	
Allg.Schmerzen	1		1			
Gynäkolog.Probleme		3				
Schwindel	2		1	1		
Müdigkeit		1	2	1		
Erkältung/ Grippe	1		1	1	1	
Sonstiges	1					
K.A.			1	1	1	
<i>Missing values</i>						
Summe	15	8	12	6	6	2
Summe ges.	23		18		8	

**Tab. 02a: Art der unerwünschten Ereignisse** und ärztlicherseits gezogene Konsequenzen: In den meisten Fällen brauchte nichts unternommen werden. Bei den WS/Gelenkschmerzen wurden in ca. 20% der Fälle Medikamente gegeben, häufiger bei Plazebo als bei Verum; die Herz-Kreislauf-Befunde (nur Plazebo) wurden in 2 Fällen entsprechend behandelt, ebenso die 3 gynäkologischen Probleme. Bei den Erkältungen/Grippe wurden in 2 Fällen Antibiotika gegeben; einmal wurde der Schwindel medikamentös behandelt; sonst wurde nichts getan; 1 Plazebo-Patienten wollte zum Ende der Therapie hin wieder konventionell behandelt werden.

**Tabelle 02 b : Art der unerwünschten Ereignisse (in Phase 3):**

Art der Komplikation	Gesamtkollektiv		abs. Häufigkeit		Häufigkeit in % (o.MV)	
	Absolut	in % (o.MV)	Plazebo	Verum	Plazebo	Verum
0 = keine	61	88	29	32	82	94
Hüftschmerz	1	1.5	0	1	0	3
WS-Schmerz	3	4.5	2	1	6	3
Knieschmerz	2	3	2	0	6	0
erhöhter RR	1	1.5	1	0	3	0
Kardiomyopathie	1	1.5	1	0	3	0
Missing values	2	-	1	1	-	-
Summe	71	100	36	35	100	100

**Tab. 02 b: Art der unerwünschten Ereignisse** in Phase 3 und ärztliche Konsequenzen: Bei den **2 Verumfällen** (Hüftschmerz + WS-Schmerz) wurde jeweils medikamentös therapiert; bei den **6 Plazebofällen** wurde unterschiedlich reagiert: Bei einem WS-Schmerz wurde medikamentös behandelt, beim zweiten wurde nichts gemacht; Beim einen Knieschmerz wurde ebenfalls nichts unternommen; im zweiten Fall verlangte der Patient die Standardtherapie; Beim erhöhten RR wurde nichts unternommen und bei der Kardiomyopathie wurden entsprechende medizinische Maßnahmen veranlaßt. Keine der Patienten mit Komplikationen brach die Teilnahme an der Studie ab. in 88% aller Fälle (und sogar in 94% aller Verumfälle) traten keine Komplikationen auf.

Über die Intensität der UE's kann hier nichts gesagt werden, da diese nicht dokumentiert wurde, aber aufgrund der ärztlichen Folgemaßnahmen kann geschlossen werden, daß die Intensität in allen Fällen, vor allem nicht in den Verumfällen nicht so schwerwiegend war. Die Abnahme von Fällen im Therapieverlauf läßt auch Gewöhnungsprobleme an die besondere Situation nicht ausschließen.

Aus der Tatsache, daß die Plazebo-Komplikationen häufiger als die Verum-Komplikationen sind, kann vermutet werden, daß es hier in erster Linie um Komplikationen handelte, die sich aus der Multimorbidität der Patienten ergaben. Die Analyse der Patienten mit Komplikationen zeigte auch eine höhere Quote von Nebendiagnosen, eine stärkere Übergewichtigkeit (50% über 1.2 BROCA) und ein höheres Alter (75% über 55 Jahre alt).

## 3.2 Wirksamkeit

Die Prüfung der Wirksamkeit erfolgt in drei Bereichen, erstens der Effekt auf die „Kniebewertung“ und die „Gehleistung“ (s. These 1), zweitens auf die Entwicklung der allgemeinen Schmerzen und schließlich noch auf wichtige Blutparameter (These 3). Des weiteren wird die Veränderung im Follow-up geprüft (s. These 2).

### 3.2.1 Effekt auf die Kniebewertung (KSS) – These 1 und 2

Die Skala der Kniebewertung aus dem KSS (= Knee Society Score, s. Anhang Prüfbogen) setzt sich aus mehreren Subskalen zusammen (Knieschmerz, Beweglichkeit, Stabilität, Abzüge durch strukturelle Defekte [Flexionskontraktur, Streckdefizit, Tibiafemoral-Winkel] und kann einen Wert zwischen 0 (extrem schlechte Bewertung) und 100 (o.B.) annehmen (s. **Tabelle 3a** und **Abb. 2a**).

**Tabelle 03a: Summe Kniebewertung (KSS, Max = 100 = o.B. )**

Zeitpunkt	Situation	Plazebo Standardfehler	Plazebo Mittel	Verum Mittel	Verum Standardfehler
1	Bei Therapiebeginn	2,4	76,0	78,4	3,3
2	während Therapie,nach 4 Wochen	2,4	79,1	83,5	2,6
3	Therapieende, nach 6 Wochen	2,4	78,5	84,1	3,1
4	nach Follow up, nach 10 Wochen	2,5	78,0	80,9	3,6
	Gültig		35	32	
	Missing		1	3	
	Gesamt		36	35	
1	Unterschied Anfang		nicht signifikant		
1 vs. 3	Verlauf: Verum		signifikant (P < 0.02)		
1 vs. 3	Verlauf: Plazebo		nicht signifikant		
3	Unterschied Ende		Trend zug. Verum (P < 0.15)		

**Tabelle 03a: Verlauf der Summe Kniebewertung bei Plazebo vs. Verum:** Tabelle und zugehörige Abb.02a zeigen für Verum eine signifikante Verbesserung (P < 0.05) nach QRS im Unterschied zu Plazebo, das sich nur unwesentlich verbessert (s.a. Abb. 02a).

**Tabelle 03b: Zwischensumme Kniebewertung (KSS, Max = 100 = o.B. )**

Zeitpunkt	Situation	Plazebo Standardfehler	Plazebo Mittel	Verum Mittel	Verum Standardfehler
1	Bei Therapiebeginn	2,2	77,6	80,6	2,6
2	während Therapie,nach 4 Wochen	2,3	80,2	85,5	2,2
3	Therapieende, nach 6 Wochen	2,4	79,8	86,9	2,4
4	nach Follow up, nach 10 Wochen	2,4	79,5	83,4	2,7
	Gültig		35	32	
	Missing		1	3	
	Gesamt		36	35	
1	Unterschied Anfang		nicht signifikant		
1 vs. 3	Verlauf: Verum		signifikant (P < 0.01)		
1 vs. 3	Verlauf: Plazebo		nicht signifikant		
3	Unterschied Ende		sig. zug. Verum (P < 0.05)		

**Tabelle 03b: Verlauf der Zwischensumme Kniebewertung bei Plazebo vs. Verum (ohne Abzüge):** Tabelle und Abb.02b zeigen für Verum eine sehr signifikante Verbesserung (P < 0.01) nach QRS im Unterschied zu Plazebo, das sich nur unwesentlich verbessert; auch der Gruppenunterschied bei Therapieende ist zug.Verum sign.

**Tabelle 03c: Knieschmerz (KSS, Max = 50 = o.B. )**

Zeitpunkt	Situation	Plazebo Standardfehler	Plazebo Mittel	Verum Mittel	Verum Standardfehler
1	Bei Therapiebeginn	2,3	31,3	32,9	2,4
2	während Therapie,nach 4 Wochen	2,3	32,6	37,7	2,0
3	Therapieende, nach 6 Wochen	2,4	32,6	38,6	2,1
4	nach Follow up, nach 10 Wochen	2,3	31,8	35,7	2,5
	Gültig		35	32	
	Missing		1	3	
	Gesamt		36	35	
1	Unterschied Anfang		nicht signifikant		
1 vs. 3	Verlauf: Verum		signifikant (P < 0.01)		
1 vs. 3	Verlauf: Plazebo		nicht signifikant		
3	Unterschied Ende		Sig. zug. Verum (P < 0.05)		

**Tabelle 03c: Verlauf Knieschmerz bei Plazebo vs. Verum:** Tabelle und zugehörige Abb.02c zeigen für Verum eine signifikante Verbesserung (P < 0.01) nach QRS im Unterschied zu Plazebo, das sich nur unwesentlich verbessert. Auch die Gruppendifferenz bei Therapieende ist sign. zugunsten Verum (P < 0.05).

**Tabelle 03d: Summe Kniefunktion** (KSS, Max = 100 = o.B. )

Zeitpunkt	Situation	Plazebo Standardfehler	Plazebo Mittel	Verum Mittel	Verum Standardfehler
1	Bei Therapiebeginn	2,2	66,9	73,4	2,5
2	während Therapie, nach 4 Wochen	2,9	66,5	76,3	2,8
2	Therapieende, nach 6 Wochen	2,5	69,4	74,7	2,7
4	nach Follow up, nach 10 Wochen	2,8	66,8	75,7	3,0
	Gültig		33	34	
	Missing		3	1	
	Gesamt		36	35	
1	Unterschied Anfang		schwach signifikant ( P < 0.1 )		
1 vs. 3	Verlauf: Verum		nicht signifikant		
1 vs. 3	Verlauf: Plazebo		nicht signifikant		
3	Unterschied Ende		nicht signifikant		

**Tabelle 03d: Verlauf der Summe Kniefunktion bei Plazebo vs. Verum:** Tabelle und zugehörige Abb.02d zeigen für Verum keine signifikante Verbesserung nach QRS, aber auch nicht für Plazebo, das sich aber kurzzeitig verbessert. Erst nach 10 Wochen ist der Unterschied zug. Verum signifikant.

**Tabelle 03e: Zwischensumme Kniefunktion** (KSS, Max = 100 = o.B. )

Zeitpunkt	Situation	Plazebo Standardfehler	Plazebo Mittel	Verum Mittel	Verum Standardfehler
1	Bei Therapiebeginn	2,2	66,9	73,4	2,5
2	während Therapie, nach 4 Wochen	2,9	66,7	76,3	2,8
2	Therapieende, nach 6 Wochen	2,5	69,4	74,7	2,7
4	nach Follow up, nach 10 Wochen	2,8	66,8	75,7	3,0
	Gültig		33	34	
	Missing		3	1	
	Gesamt		36	35	
1	Unterschied Anfang		Trend zug. Verum ( P < 0.1 )		
1 vs. 3	Verlauf: Verum		nicht signifikant		
1 vs. 3	Verlauf: Plazebo		signifikant ( P < 0.05 )		
3	Unterschied Ende		nicht signifikant		

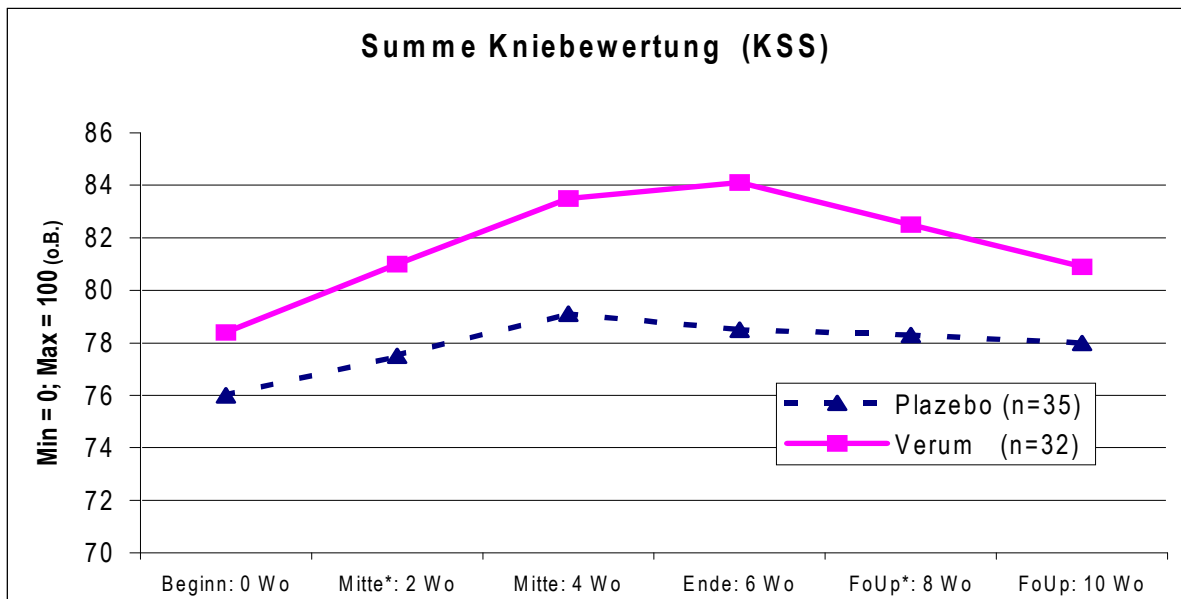
**Tabelle 03e: Verlauf der Zwischensumme Kniefunktion bei Plazebo vs. Verum:** Tabelle und Abb.02e zeigen für Verum keine signifikante Verbesserung nach QRS im Unterschied zu Plazebo, das sich nur signifikant verbessert; auch der Gruppenunterschied bei Therapieende ist zug. Verum nicht sign.

**Tabelle 03f: Geheleistung** (KSS, Max = 50 = o.B. )

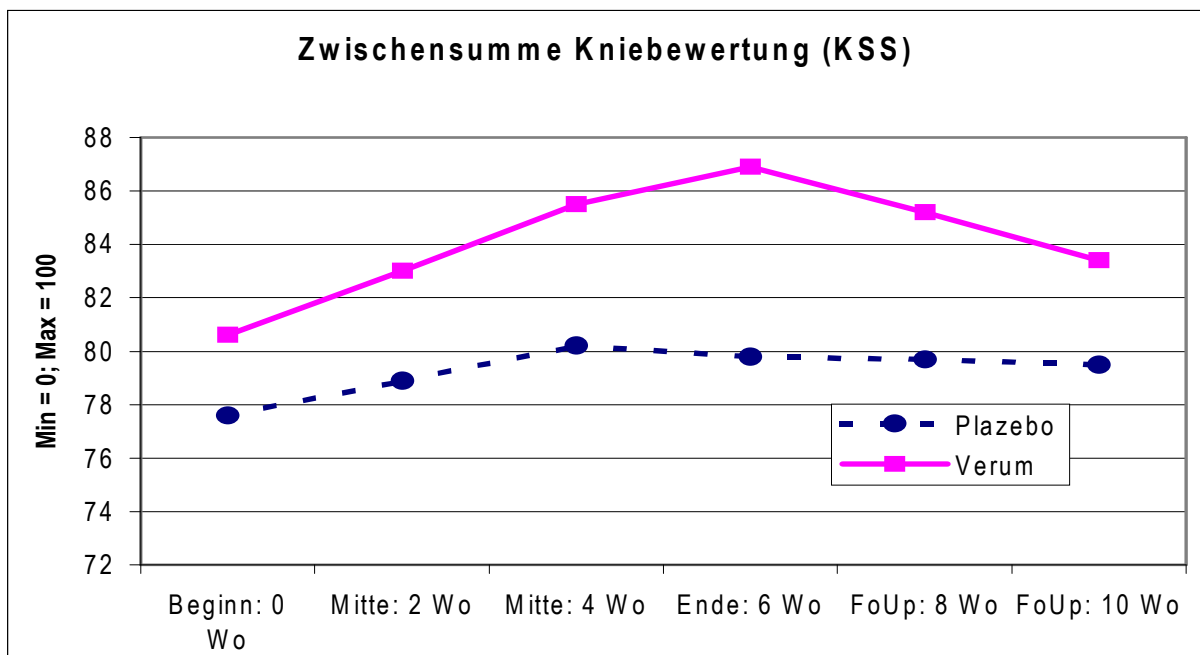
Zeitpunkt	Situation	Plazebo Standardfehler	Plazebo Mittel	Verum Mittel	Verum Standardfehler
1	Bei Therapiebeginn	1,7	33,1	35,7	1,5
2	während Therapie, nach 4 Wochen	1,7	31,7	37,1	1,7
2	Therapieende, nach 6 Wochen	1,6	32,1	36,8	1,6
4	nach Follow up, nach 10 Wochen	1,8	32,6	37,1	1,6
	Gültig		33	34	
	Missing		3	1	
	Gesamt		36	35	
1	Unterschied Anfang		nicht signifikant		
1 vs. 3	Verlauf: Verum		nicht signifikant		
1 vs. 3	Verlauf: Plazebo		verschlechtert		
3	Unterschied Ende		Sig. zug. Verum ( P < 0.05 )		

**Tabelle 03f: Verlauf Geheleistung bei Plazebo vs. Verum:** Tabelle und zugehörige Abb.02f zeigen für Verum eine nur geringe Verbesserung nach QRS, nach Plazebo aber sogar eine Verschlechterung. Die Gruppendiff. bei Therapieende ist sign. zug. Verum ( P < 0.05 )

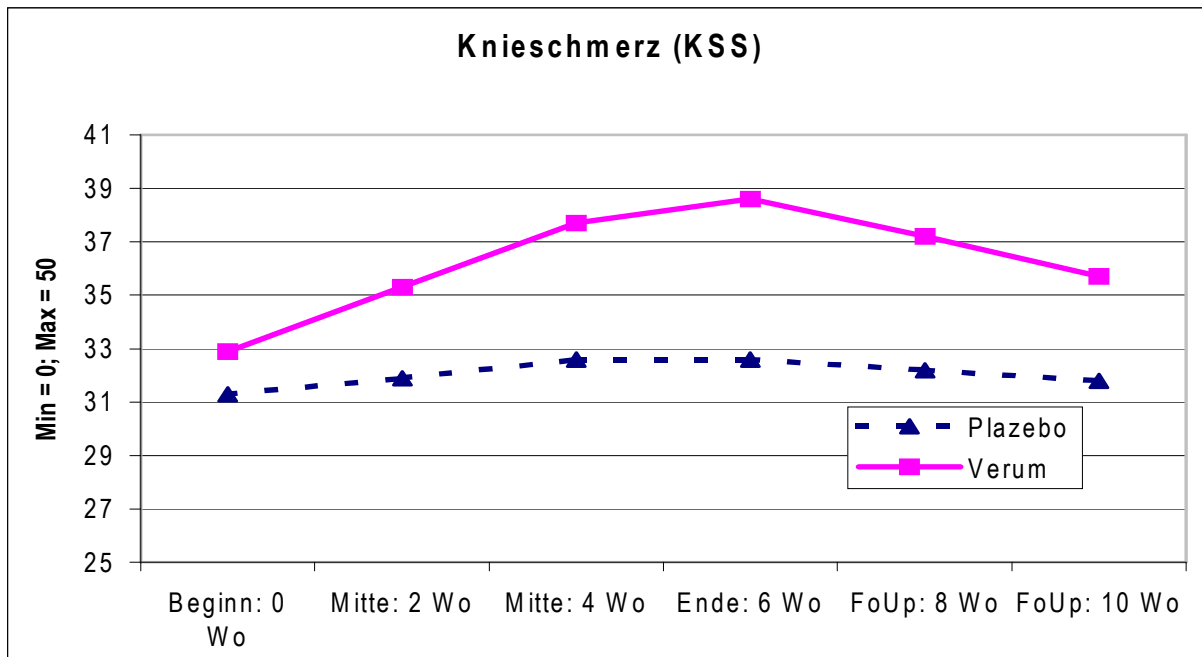




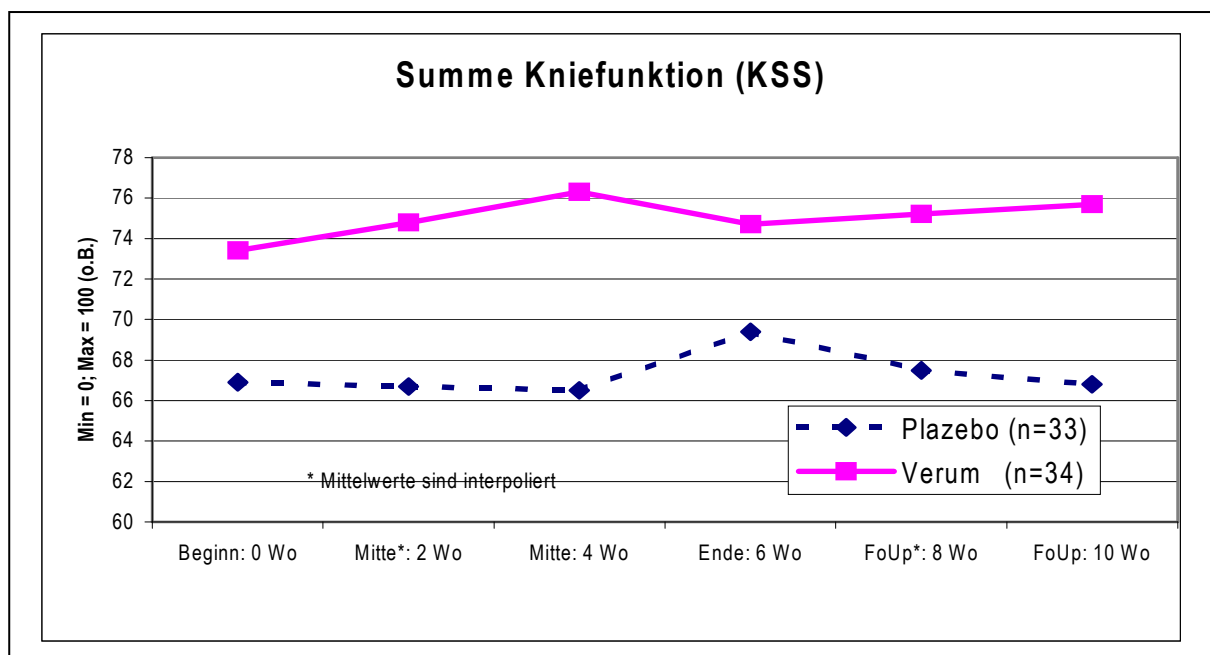
**Abb. 02 a: Entwicklung der Summe Kniebewertung (KSS-Mittelwertvergleich):** Die Ausgangsbedingungen sind trotz etwas besserer Werte bei Verum nicht signifikant verschieden. Die Verbesserung im Therapieverlauf (0 bis 6 Wochen) ist nur bei Verum signifikant ( $P < 0.02$ ). Auch der Befund nach QRS ist trendmäßig zugunsten von Verum ( $P < 0.15$ ). Im Follow-up verschlechtern sich die Werte wieder Richtung Ausgangswerte. (\* Die Werte nach 2 Wochen und nach 8 Wochen sind linear interpoliert)



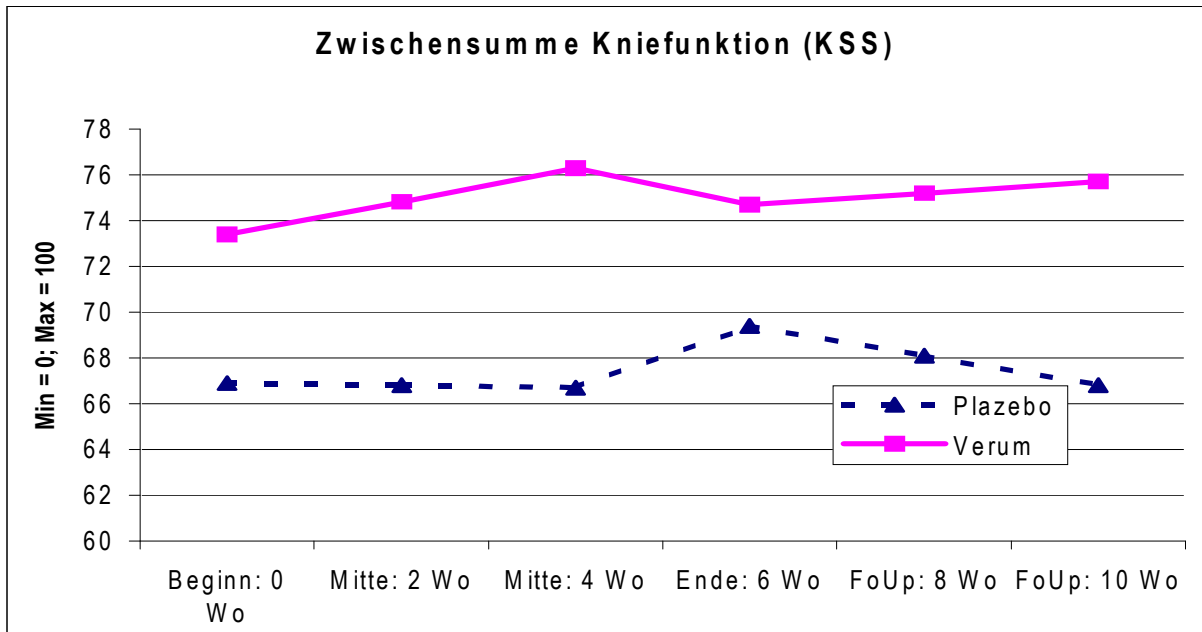
**Abb. 02 b: Entwicklung der Zwischensumme Kniebewertung (KSS).** Die Ausgangsbedingungen sind trotz besserer Werte bei Verum nicht signifikant verschieden. Die Verbesserung im Therapieverlauf (0 bis 6 Wochen) ist nur bei Verum signifikant ( $P < 0.01$ ). Auch der Befund nach QRS ist signifikant zugunsten von Verum ( $P < 0.05$ ). Im Follow-up verschlechtern sich die Werte wieder Richtung Ausgangswerte.



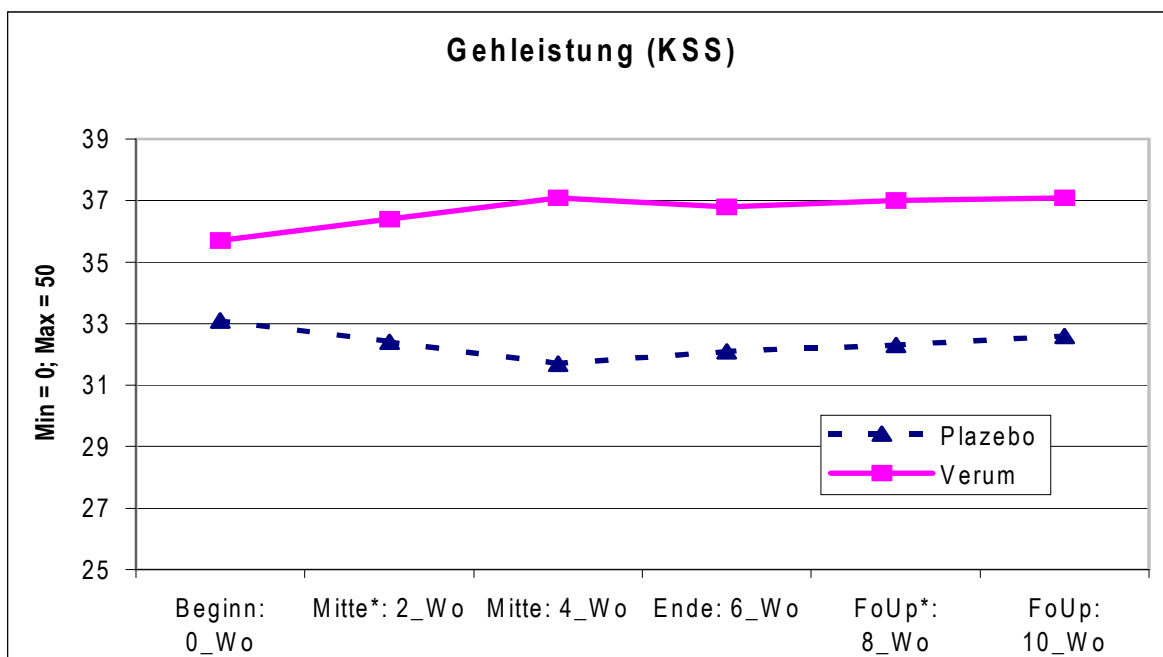
**Abb. 02 c: Entwicklung Knieschmerz (KSS):** Die Ausgangsbedingungen sind nicht signifikant verschieden. Die Verbesserung im Therapieverlauf (0 bis 6 Wochen) ist nur bei Verum signifikant ( $P < 0.01$ ). Auch der Befund nach QRS ist signifikant zugunsten von Verum ( $P < 0.05$ ). Im Follow-up verschlechtern sich die Werte wieder Richtung Ausgangswerte.



**Abb. 02 b: Entwicklung der Summe Kniefunktion (KSS- Mittelwertvergleich):** Die Ausgangsbedingungen sind bei Verum schwach signifikant besser. Die Verbesserung im Therapieverlauf (0 bis 6 Wochen) ist nur bei Verum signifikant ( $P < 0.01$ ). Auch der Befund nach 4 Wochen QRS ist signifikant zugunsten von Verum ( $P < 0.05$ ). Im Follow-up bessern sich die Verum-Werte wieder Richtung 4-Wochenwert.



**Abb. 02 e: Entwicklung der Zwischensumme Kniefunktion (KSS):** Die Ausgangsbedingungen sind bei Verum trendmäßig besser ( $P < 0.1$ ). Die Verbesserung im Therapieverlauf (0 bis 4 Wochen und 8) ist nur bei Verum signifikant ( $P < 0.05$ ). Auch der Befund nach QRS ist signifikant zugunsten von Verum ( $P < 0.05$ ). Im Follow-up verbessern sich die Verumwerte wieder Richtung 4-Wochenwert.



**Abb. 02 f: Gehleistung (KSS)** (Mittelwertvergleich: Placebo = 35 Pbn, Verum = 32 Pbn): Die Ausgangsbedingungen sind nicht signifikant verschieden. Die Verbesserung im Therapieverlauf (0 bis 4 und 8 Wochen) ist bei Verum signifikant ( $P < 0.05$ ). Auch der Befund nach QRS ist signifikant zugunsten von Verum ( $P < 0.05$ ). Im Follow-up verbessern sich die Verumwerte wieder Richtung 4-Wochenwert.

**Interpretation der Befunde Kniebewertung und Kniefunktion:** Bei der Kniebewertung zeigen sich die Verumentwicklungen in allen drei Variablen der Plazebo- Situation deutlich überlegen. Dabei dürfte es wegen der Nichtsignifikanz des Anfangsunterschieds keine wesentliche Rolle spielen, daß die Verumanfangswerte grundsätzlich etwas besser ausfallen als die Anfangswerte bei Plazebo. Zu beachten ist aber der langsame Abfall in der Follow-up Phase. Dies signalisiert die Notwendigkeit einer zumindest längeren Therapiedauer.

Davon abweichend haben die Funktionstests ihre Maxima bei 4 Wochen Therapie und fallen danach erst einmal zurück, erholen sich dann aber noch einmal im Follow up. Unabhängig davon, daß diese Befunde an einer weiteren Studie zu überprüfen wären, deutet dies darauf hin, daß im Therapieverlauf es nach ersten Anfangserfolgen erst einmal in gewissen Indikatoren zu Remissionen kommt, die erst später wieder ausgeglichen (und bei längerer Therapie vielleicht sogar überkompensiert) werden können.

### 3.2.2 Effekt auf die allgemeine Schmerz- und Befindlichkeitssituation (These 1 und 2)

Auch diese Subthese ließ sich anhand einiger Parameter überprüfen, die im Rahmen der Prüfung praktikabel waren und zur Verfügung standen. Es waren dies als direkte Schmerzparameter:

- *Schmerzstärke (5-Skala), Schmerzstärke (11-Skala), Schmerzstärke (100-Skala), Schmerzempfindung (5-Skala) (s. Tabellen 4),*

und als Indikatoren der allgemeinen Befindlichkeit.

- *Allgemeinzustand AZ (5-Skala), Subjektives Allgemeinbefinden (5-Skala) (s. Tabellen 5),*

und als Indikatoren der Beeinträchtigung durch Schmerzen und Funktionseinschränkungen oder/und der Hoffnung auf einen additiven Effekt von QRS und konventioneller Therapie

- *Medikamentenhäufigkeit (verordnete Medikamente), Medikamentendosierung, Häufigkeit der Hausarztkonsultation (s. Tabellen 6).*

**Tabelle 04a: Schmerzstärke** (5-er Skala: 0 = kein, 4 = extrem)

Zeitpunkt	Prüfzeitpunkt	Plazebo Standardfehler	Plazebo Mittel	Verum Mittel	Verum Standardfehler
1	Bei Therapiebeginn	,09	2,28	2,15	,10
2	während Therapie nach 4 Wochen	,12	1,89	1,63	,11
3	Therapieende, nach 6 Wochen	,10	1,91	1,32	,13
4	nach Follow up, nach 10 Wochen	,12	1,91	1,55	,16
	Gültig		35	33	
	Missing		1	2	
	Gesamt		36	35	
1 vs. 3	Verlauf: Plazebo bzw. Verum	sehr signifikant (P < .01)		hochsignifikant (P < .001)	
1	Unterschied Anfang: P vs. V	nicht signifikant			
3	Unterschied Ende: P vs. V	hochsig. zug. Verum (P < .001)			

**Tabelle 04a: Schmerzstärkenverlauf (= Aktueller Schmerz begriff) Plazebo vs. Verum:** Tabelle und zugehörige Abb.03a zeigen für Verum und Plazebo eine parallele Verbesserung, für Verum aber stärker (P < 0.001).

**Tabelle 04b: Schmerzstärke** (11-er Skala: 0 = kein, 10 = extrem)

Zeitpunkt	Prüfzeitpunkt	Plazebo Standardfehler	Plazebo Mittel	Verum Mittel	Verum Standardfehler
1	Bei Therapiebeginn	,2	5,75	5,35	,2
2	während Therapie,nach 4 Wochen	,3	4,72	4,23	,3
3	Therapieende, nach 6 Wochen	,3	4,54	3,71	,3
4	nach Follow up, nach 10 Wochen	,3	5,00	4,43	,4
	Gültig		35	33	
	Missing		1	2	
	Gesamt		36	35	
1 vs. 3	Verlauf: Plazebo bzw. Verum	sehr signifikant (P < .01)		sehr signifikant (P < .01)	
1	Unterschied Anfang: P vs. V	nicht signifikant			
3	Unterschied Ende: P vs. V	Trend zug. Verum (P < 0.1)			

**Tabelle 04b: Verlauf der Schmerzstärke bei Plazebo vs. Verum:** Tabelle zeigt für Verum und Plazebo eine parallele Verbesserung (P < 0.02). Vorteil Verum hier nicht so deutlich erkennbar wie bei Tab. 04a.

**Tabelle 04c: Schmerzstärke** (NAS = 100-er Skala: 0 = kein, 100 = extrem)

Zeitpunkt	Prüfzeitpunkt	Plazebo Standardfehler	Plazebo Mittel	Verum Mittel	Verum Standardfehler
1	Bei Therapiebeginn	2,2	58,1	54,6	2,3
2	während Therapie,nach 4 Wochen	3,0	47,9	42,3	2,6
3	Therapieende, nach 6 Wochen	3,1	45,2	36,8	3,4
4	nach Follow up, nach 10 Wochen	2,9	51,3	44,5	3,8
	Gültig		34	34	
	Missing		2	1	
	Gesamt		36	35	
1 vs. 3	Verlauf: Plazebo bzw. Verum	sehr signifikant (P < .01)		hochsignifikant (P < .001)	
1	Unterschied Anfang: P vs. V	nicht signifikant			
3	Unterschied Ende: P vs. V	sig. zug. Verum (P < .05)			

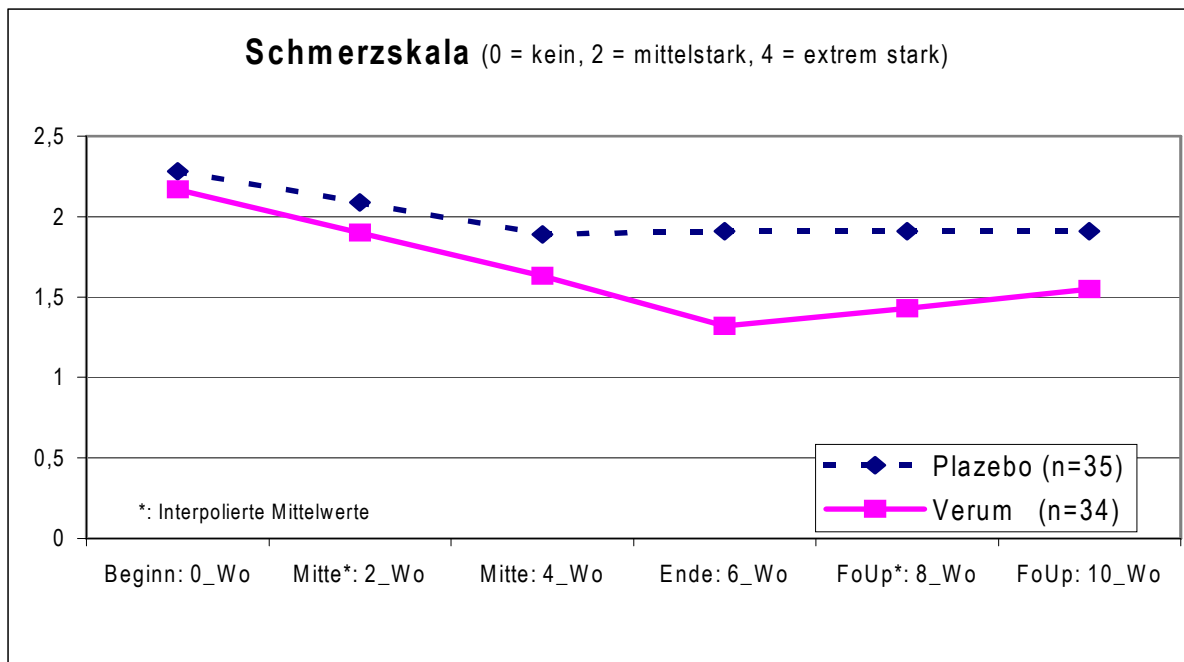
**Tabelle 04c: Verlauf der Schmerzstärke bei Plazebo vs. Verum:** Tabelle zeigt für Verum und Plazebo eine parallele Verbesserung, für Verum aber deutlicher (P < 0.05).

**Tabelle 04d: Schmerzempfindung** (5-er Skala: 0 = neutral, 4 = unerträglich)

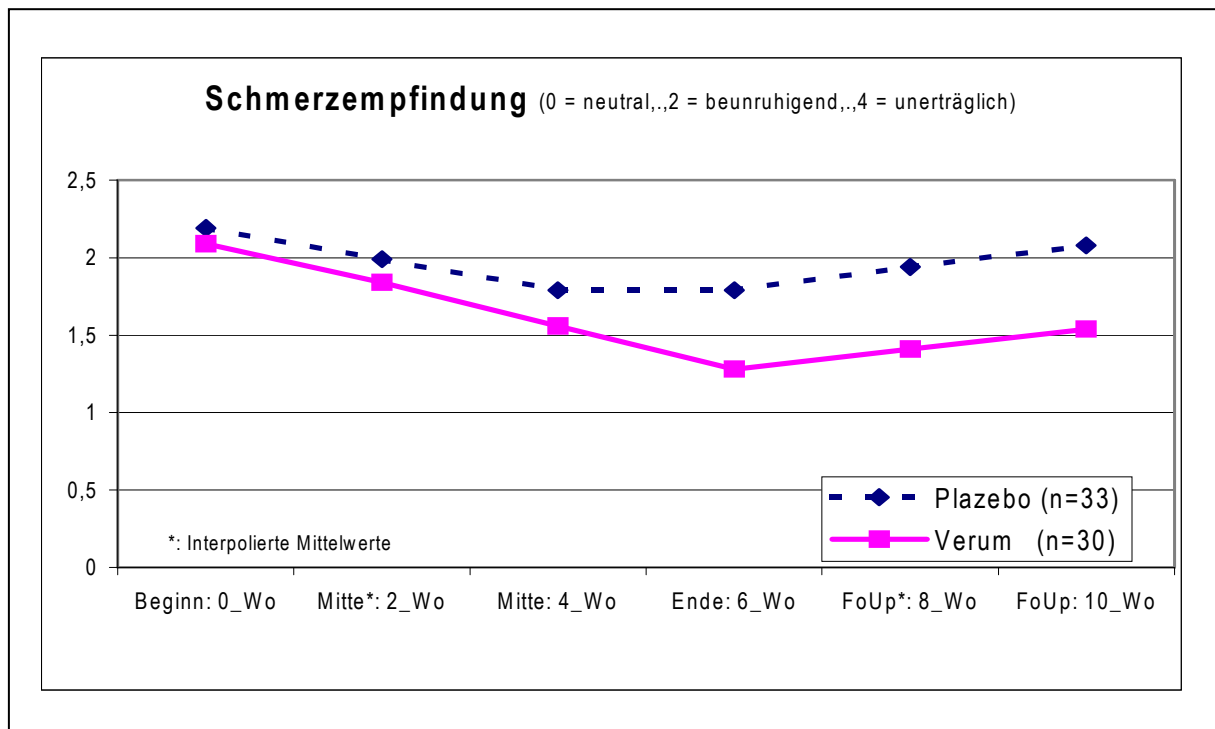
Zeitpunkt	Prüfzeitpunkt	Plazebo Standardfehler	Plazebo Mittel	Verum Mittel	Verum Standardfehler
1	Bei Therapiebeginn	,07	2,19	2,09	,10
2	während Therapie,nach 4 Wochen	,11	1,79	1,56	,12
3	Therapieende, nach 6 Wochen	,12	1,79	1,28	,13
4	nach Follow up, nach 10 Wochen	,10	2,08	1,54	,15
	Gültig		33	30	
	Missing		3	5	
	Gesamt		36	35	
1 vs. 3	Verlauf: Plazebo bzw. Verum	signifikant (P < .05)		hochsignifikant (P < .001)	
1	Unterschied Anfang: P vs. V	nicht signifikant			
3	Unterschied Ende: P vs. V	sehr sig. zug. Verum (P < .01)			

**Tabelle 04d: Verlauf der (aktuellen) Schmerzempfindung bei Plazebo vs. Verum:** Tabelle und zugehörige Abb.03b zeigen für Verum und Plazebo eine Verbesserung, bei Verum aber deutlicher (P < 0.01)

Alle Indikatoren belegen gleichermaßen die Wirksamkeit von Verum, deutlich stärker als Plazebo, wenngleich dies nicht auf allen Skalen gleich gut erkennbar ist. Wahrscheinlich überfordert die vermeintlich höhere Genauigkeit die Urteiler, wie dies auch aus anderen Untersuchungen bekannt ist.



**Abb. 03 a: Schmerzstärke** (Mittelwertvergleich): Die Ausgangsbedingungen sind nicht signifikant verschieden. Die Verbesserung im Therapieverlauf (0 bis 6 Wochen) ist bei Verum hochsignifikant ( $P < 0.001$ ). Auch der Befund nach QRS ist signifikant zugunsten von Verum ( $P < 0.001$ ). Im Follow-up verschlechtern sich die Verumwerte wieder Richtung 4-Wochenwert.



**Abb. 03 b: Schmerzempfinden** (Mittelwertvergleich): Die Ausgangsbedingungen sind nicht signifikant verschieden. Die Verbesserung im Therapieverlauf (0 bis 6 Wochen) ist bei Verum hochsignifikant ( $P < 0.001$ ). Auch der Befund nach QRS ist signifikant zugunsten von Verum ( $P < 0.01$ ). Im Follow-up verschlechtern sich die Verumpatienten wieder Richtung 4-Wochenwert, die Placebogruppe erreichen fast wieder die Ausgangswerte.

Für die grafische Visualisierung wurden für **Abb. 4a** als Schmerzstärke die Tab. 4a (5-er Skala) und für **Abb. 4b** die Schmerzempfindung (5-er Skala) herangezogen. Dabei ist interessant, daß die Unterschiede in der Empfindung noch deutlicher sind als in der vermeintlich (oder wirklich) objektiveren „Schmerzbewertung“.

Grundsätzlich ähnliche Verhältnisse finden sich bei den Indikatoren der allgemeinen Befindlichkeit, wobei hier Arzturnteil (AZ) und Patientenurteil (Subj. Allgemeinbefinden) nicht wesentlich voneinander abweichen (s. Tabelle 5 a und 5b).

**Tabelle 05 a: Allgemeinzustand AZ** (5-er Skala: 1 = sehr gut, 5 = sehr schlecht)

Zeitpunkt	Prüfzeitpunkt	Plazebo Standardfehler	Plazebo Mittel	Verum Mittel	Verum Standardfehler
1	Bei Therapiebeginn	,10	3,11	3,23	,11
2	während Therapie,nach 4 Wochen	,13	2,74	2,91	,11
3	Therapieende, nach 6 Wochen	,13	2,91	2,64	,13
4	nach Follow up, nach 10 Wochen	,15	3,09	3,03	,14
	Gültig		35	33	
	Missing		1	2	
	Gesamt		36	35	
1 vs. 3	Verlauf: Plazebo bzw. Verum	nicht signifikant		hochsignifikant (P < .001)	
1	Unterschied Anfang: P vs. V	nicht signifikant			
3	Unterschied Ende: P vs. V	sign. zug. Verum (P < .05)			

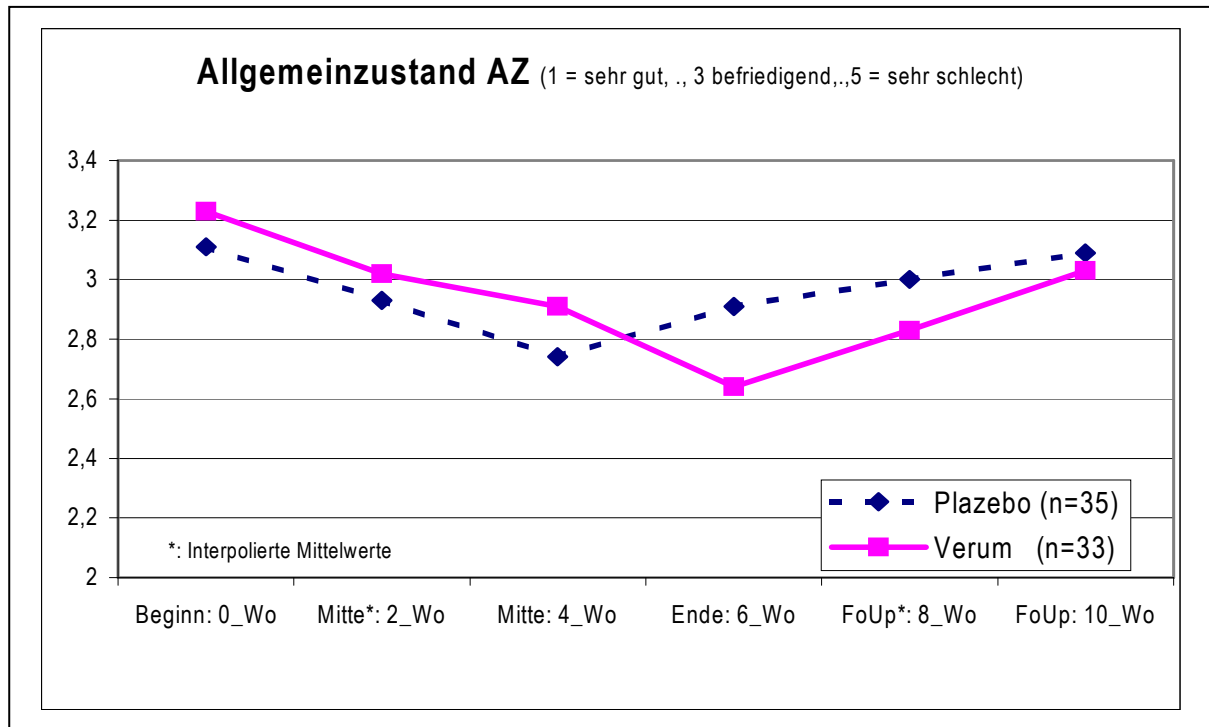
**Abb. 05a: Allgemeinzustand AZ** (Skala, Mittelwertvergleich): Die Ausgangsbedingungen sind nicht signifikant verschieden. Die Verbesserung im Therapieverlauf (0 bis 6 Wochen) ist nur bei Verum hochsignifikant, und das Ergebnis ist bei Therapieende trotz schlechterer Ausgangswerte sign. besser (P < 0.05, t-Test 1-seitig).

**Tabelle 05 b: Subj. Allg.befinden** (5-er Skala: 1 = sehr gut, 5 = sehr schlecht)

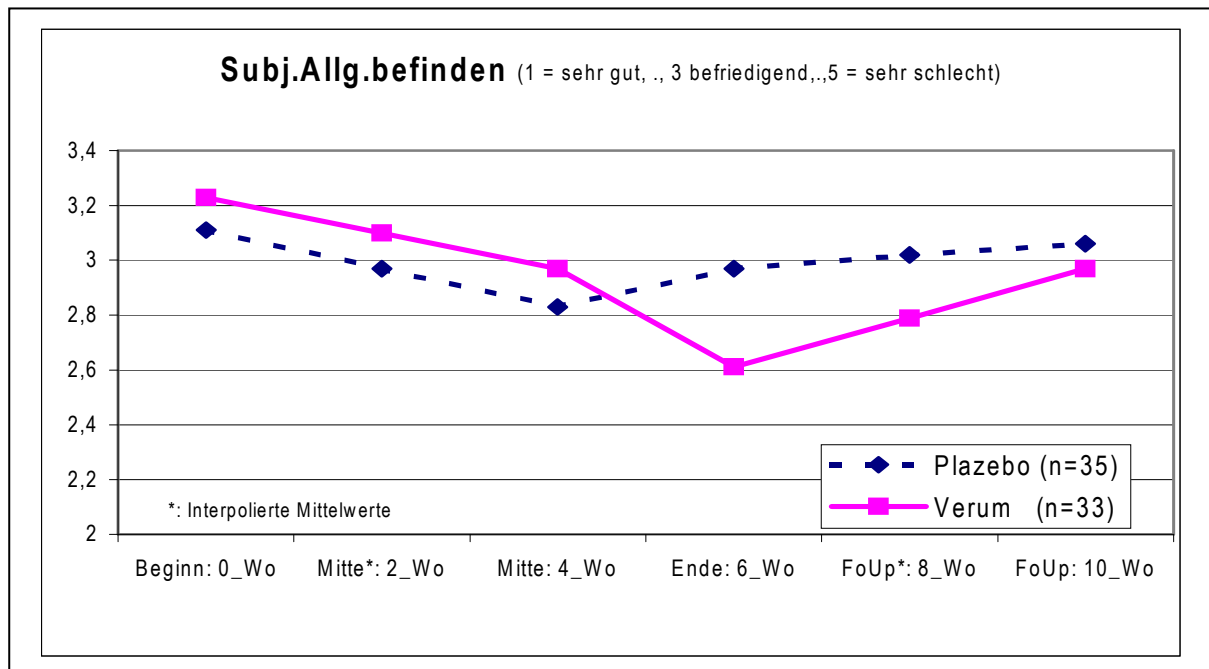
Zeitpunkt	Prüfzeitpunkt	Plazebo Standardfehler	Plazebo Mittel	Verum Mittel	Verum Standardfehler
1	Bei Therapiebeginn	,10	3,11	3,23	,11
2	während Therapie,nach 4 Wochen	,13	2,83	2,97	,11
3	Therapieende, nach 6 Wochen	,13	2,97	2,61	,13
4	nach Follow up, nach 10 Wochen	,15	3,06	2,97	,14
	Gültig		35	33	
	Missing		1	2	
	Gesamt		36	35	
1 vs. 3	Verlauf: Plazebo bzw. Verum	nicht signifikant		hochsignifikant (P < .001)	
1	Unterschied Anfang: P vs. V	nicht signifikant			
3	Unterschied Ende: P vs. V	sign. zug. Verum (P < .05)			

**Abb. 05b: Subjektives Allgemeinbefinden:** (Skala, Mittelwertvergleich): Die Ausgangsbedingungen sind nicht signifikant verschieden. Die Verbesserung im Therapieverlauf (0 bis 6 Wochen) ist nur bei Verum hochsignifikant, und das Ergebnis ist bei Therapieende trotz schlechterer Ausgangswerte sign. besser (P < 0.05).

Für die grafische Visualisierung wurden für **Abb. 4a** als AZ die Tab. 4a (5-er Skala) und für **Abb. 4b** die Befindlichkeit (5-er Skala) herangezogen. Dabei ist interessant, daß die Unterschiede in der Patientenempfindung auch hier noch deutlicher sind als in der vermeintlich (oder wirklich) objektiveren „Bewertung“ des AZ durch den Prüfarzt.



**Abb. 04 a: Allgemeinzustand** (Mittelwertvergleich): Die Ausgangsbedingungen sind nicht signifikant verschieden. Die Verbesserung im Therapieverlauf (0 bis 6 Wochen) ist bei Verum hochsignifikant ( $P < 0.001$ ). Auch der Befund nach QRS ist signifikant zugunsten von Verum ( $P < 0.01$ ). Im Follow-up verschlechtern sich die Verumpatienten wieder Richtung 4-Wochenwert, die Placebogruppe erreichen fast wieder die Ausgangswerte.



**Abb. 04 a: Allgemeinzustand** (Mittelwertvergleich): Die Ausgangsbedingungen sind nicht signifikant verschieden. Die Verbesserung im Therapieverlauf (0 bis 6 Wochen) ist bei Verum hochsignifikant ( $P < 0.001$ ). Auch der Befund nach QRS ist signifikant zugunsten von Verum ( $P < 0.01$ ). Im Follow-up verschlechtern sich die Verumpatienten wieder Richtung 4-Wochenwert, die Placebogruppe erreichen fast wieder die Ausgangswerte.



**Tabelle 06a: GON-Medikamentenhäufigkeit** (5-er Skala: 0 = nie,,2 =1x p.Wo.,,4=tägl.)

Zeitpunkt	Prüfzeitpunkt	Plazebo Standardfehler	Plazebo Mittel	Verum Mittel	Verum Standardfehler
1	Bei Therapiebeginn	,18	,47	,86	,23
2	während Therapie,nach 4 Wochen	,15	,31	,66	,21
3	Therapieende, nach 6 Wochen	,20	,53	,67	,20
4	nach Follow up, nach 10 Wochen	,27	,88	,86	,25
	Gültig		34	33	
	Missing		2	2	
	Gesamt		36	35	
1 vs. 3	Verlauf: Plazebo bzw. Verum	nicht sign.		nicht sign.	
1	Unterschied Anfang: P vs. V	nicht sign.			
3	Unterschied Ende: P vs. V	nicht sign.			

**Tabelle 06a: Verlauf der GON-Medikamentenhäufigkeit bei Plazebo vs. Verum:** Tabelle zeigt für Verum und Plazebo zeitweise eine leichte, aber keine signifikante Verbesserung und auch keinen signifikanten Unterschied.

**Tabelle 06b: Dosierung GON-Medikam.** (5-er Skala: 0 = 0,,2 =2,,4=>3 Tbl.p.d.)

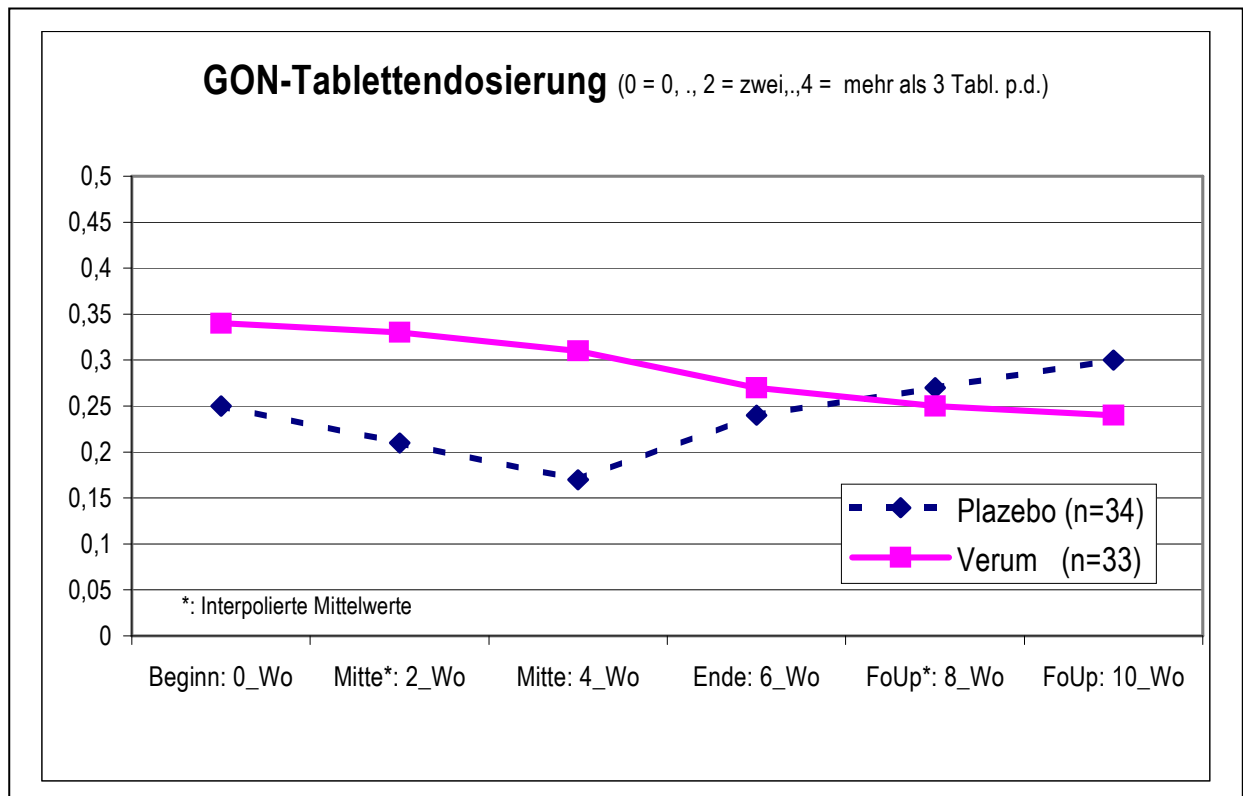
Zeitpunkt	Prüfzeitpunkt	Plazebo Standardfehler	Plazebo Mittel	Verum Mittel	Verum Standardfehler
1	Bei Therapiebeginn	,09	,25	,34	,09
2	während Therapie,nach 4 Wochen	,07	,17	,31	,10
3	Therapieende, nach 6 Wochen	,10	,24	,27	,09
4	nach Follow up, nach 10 Wochen	,10	,30	,24	,14
	Gültig		34	33	
	Missing		2	2	
	Gesamt		36	35	
1 vs. 3	Verlauf: Plazebo bzw. Verum	nicht signifikant		nicht signifikant	
1	Unterschied Anfang: P vs. V	nicht signifikant			
3	Unterschied Ende: P vs. V	nicht signifikant			

**Tabelle 06b: Verlauf der Tablettendosierung bei Plazebo vs. Verum:** Tabelle und zugehörige Abb.05a zeigen für Verum und Plazebo eine leichte, aber keine signifikante Verbesserung. Bei Verum ist aber ein besserer Trend, der bei längerer Therapiedauer noch anhalten könnte.

**Tabelle 06c: Arztbesuch wg. GON** (p.a.; Min = 0, Max = 24)

Zeitpunkt	Prüfzeitpunkt	Plazebo Standardfehler	Plazebo Mittel	Verum Mittel	Verum Standardfehler
1	Bei Therapiebeginn	1,02	6,08	5,12	1,35
2	während Therapie,nach 4 Wochen	1,29	5,88	4,90	1,14
3	Therapieende, nach 6 Wochen	1,92	6,00	3,40	1,48
4	nach Follow up, nach 10 Wochen	1,29	5,39	4,38	1,09
	Gültig		17	21	
	Missing		19	14	
	Gesamt		36	35	
1 vs. 3	Verlauf: Plazebo bzw. Verum	nicht ermittelt		nicht signifikant	
1	Unterschied Anfang: P vs. V	nicht signifikant			
3	Unterschied Ende: P vs. V	nicht signifikant			

**Tabelle 06c: Verlauf der Arztbesuche bei Plazebo vs. Verum:** Tabelle zeigt – trotz eines für Verum positiven Trends - für Verum und Plazebo keine zuverlässige Verbesserung (Missingzahl zu groß und Einzelschätzungen zu ungenau, da Bezugszeitraum zu groß).



**Abb. 05 a: GON-Tablettendosierung** (Mittelwertvergleich): Die Ausgangsbedingungen sind (wegen hoher Variation) nicht signifikant verschieden, aber Verum hat schlechtere Startbedingungen. Die Verbesserung im Therapieverlauf (0 bis 6 Wochen) ist ebensowenig signifikant wie die Gruppendifferenz, aber der Trend ist für Verum – sogar noch im Follow-up anhaltend - günstiger.

Fast alle Indikatoren der Schmerz- und Befindlichkeitssituation verweisen auf einen signifikanten oder sogar sehr signifikanten Effekt der QRS-Therapie. In der Follow-up-Situation sieht man aber auch, daß diese Verbesserung nach 6 Wochen Therapie noch nicht notwendig stabil ist. Eine längere Therapiedauer, gegen die unter dem Aspekt evt. Nebenwirkungen ja auch nichts spricht, ist wohl sinnvoll.

Auch unter dem Aspekt der Kosten ist eine längere Therapie unproblematisch, sofern der Patient erst einmal die Matte in eigenem Besitz hat. Eine „Abrechnungstherapie“ kann hier nicht auf ihre Effizienz geprüft werden, weil dazu nicht die notwendigen gesundheitsökonomischen Daten vorliegen. Dies bleibt einer späteren Studie vorbehalten.

### 3.2.3 Effekte auf Labor- und Vitalparameter (These 3)

Unter den Laborparametern interessieren vor allem diejenigen, die einen Hinweis auf den Verlauf der chronischen Entzündlichkeit geben, nach G.Fischer et al. das C-reaktive Protein (Gelenkrheuma-spezifisch) sowie BSG-Wert und das P-Fibrinogen (weniger spezifisch).

**Tabelle 07a: Blutsenkung (BSG, 1 Std ?)**

Normbereich geschlechtsspezifisch, weniger spezifischer Entzündungsparameter

Zeitpunkt	Prüfzeitpunkt	Plazebo Standardfehler	Plazebo Mittel	Verum Mittel	Verum Standardfehler
1	Bei Therapiebeginn	1,5	13,1	12,8	1,5
2	während Therapie, nach 4 Wochen	1,2	11,9	11,3	1,5
3	Therapieende, nach 6 Wochen	1,2	12,2	10,4	1,5
	Gültig		35	34	
	Missing		1	1	
	Gesamt		36	35	
1 vs. 3	Verlauf: Plazebo bzw. Verum	nicht sign.		sign. (P ~ ,05)	
1	Unterschied Anfang: P vs. V	nicht sign.			
3	Unterschied Ende: P vs. V	nicht sign.			

**Tabelle 07a: Blutsenkung bei Plazebo vs. Verum:** Tabelle zeigt nur für Verum eine (fast) signifikante Verbesserung, nicht für Plazebo im Therapieverlauf (s. **Abb. 06a**).

**Tabelle 07b: C-Reaktives Protein** (Selektiver Entzünd.pparameter)

Normbereich:

Zeitpunkt	Prüfzeitpunkt	Plazebo Standardfehler	Plazebo Mittel	Verum Mittel	Verum Standardfehler
1	Bei Therapiebeginn	,39	2,05	2,94	,77
2	während Therapie, nach 4 Wochen	,85	2,11	2,34	,90
3	Therapieende, nach 6 Wochen	,79	2,46	1,91	,53
	Gültig		35	34	
	Missing		1	1	
	Gesamt		36	35	
1 vs. 3	Verlauf: Plazebo bzw. Verum	nicht sign.		nicht signifikant	
1	Unterschied Anfang: P vs. V	nicht sign.			
3	Unterschied Ende: P vs. V	nicht sign.			

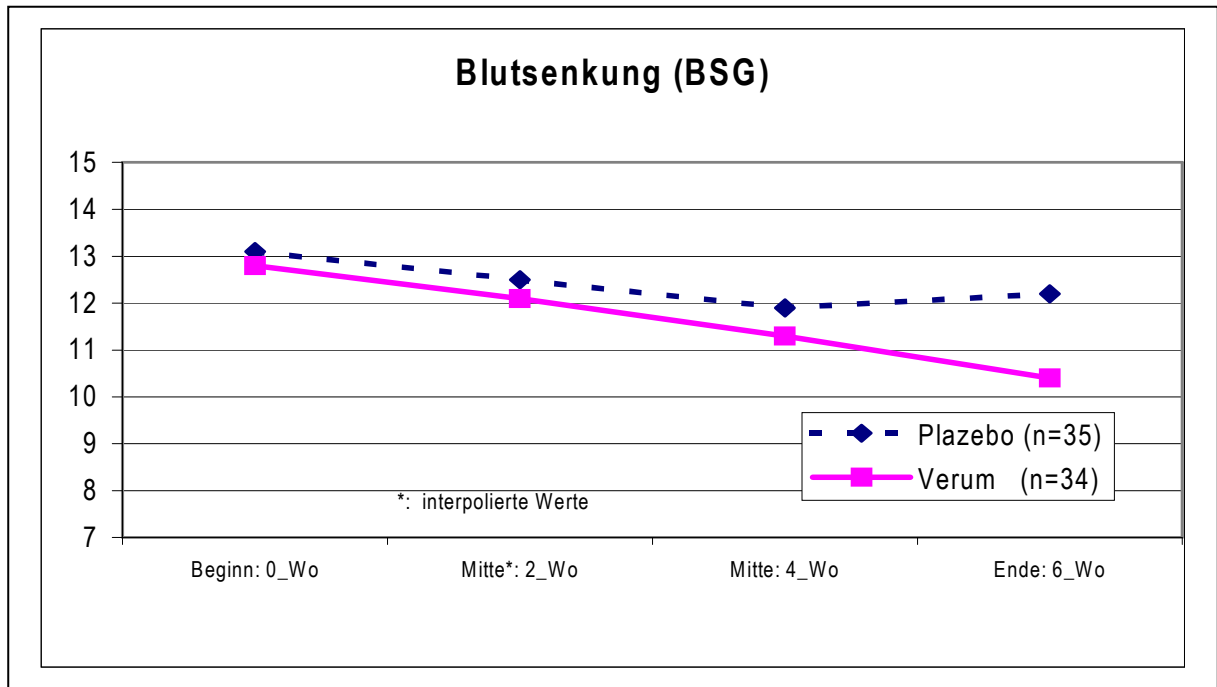
**Tabelle 07b: C-reaktives Protein bei Plazebo vs. Verum:** Tabelle zeigt nur für Verum eine trendmäßige, wenn auch nicht signifikante Verbesserung, nicht für Plazebo im Therapieverlauf (s. **Abb.06b**).

**Tabelle 07c: P-Fibrinogen** (Weniger spezifischer Entzünd.pparameter)

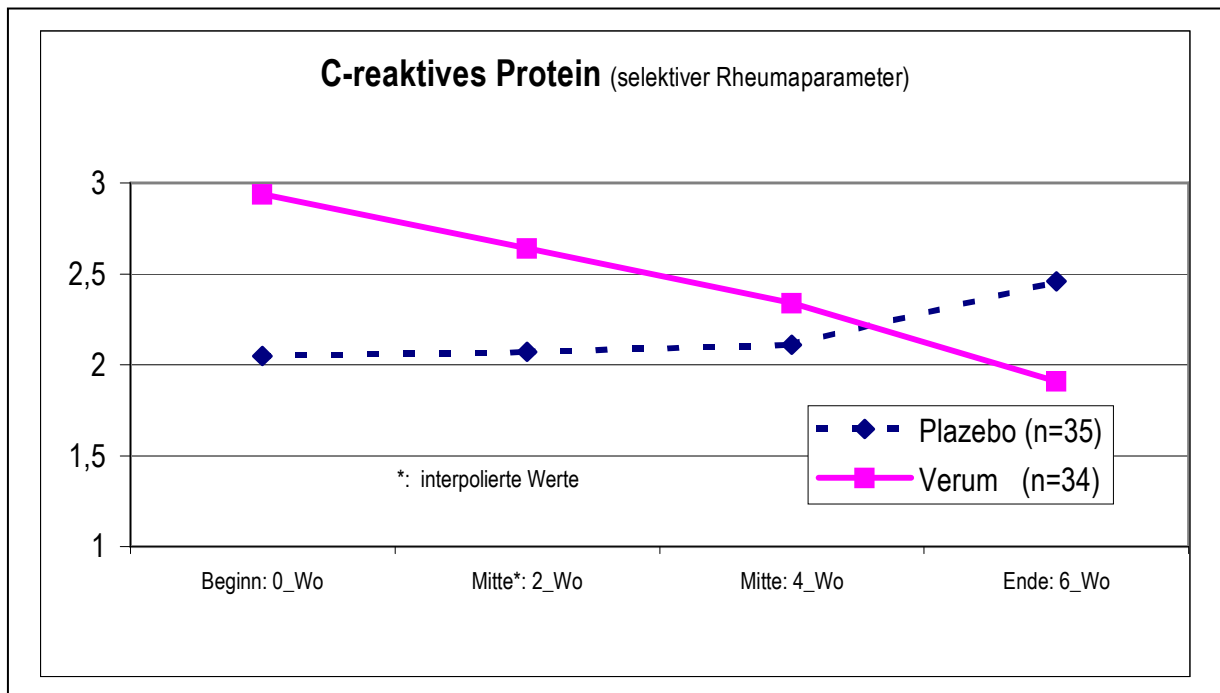
Normbereich:

Zeitpunkt	Prüfzeitpunkt	Plazebo Standardfehler	Plazebo Mittel	Verum Mittel	Verum Standardfehler
1	Bei Therapiebeginn	,11	3,41	3,64	,12
2	während Therapie, nach 4 Wochen	,11	3,52	3,56	,14
3	Therapieende, nach 6 Wochen	,12	3,48	3,12	,16
	Gültig		35	34	
	Missing		1	1	
	Gesamt		36	35	
1 vs. 3	Verlauf: Plazebo bzw. Verum	nicht sign.		hoch sign. (P < .001)	
1	Unterschied Anfang: P vs. V	nicht sign.			
3	Unterschied Ende: P vs. V	schwach sign. (P < .1)			

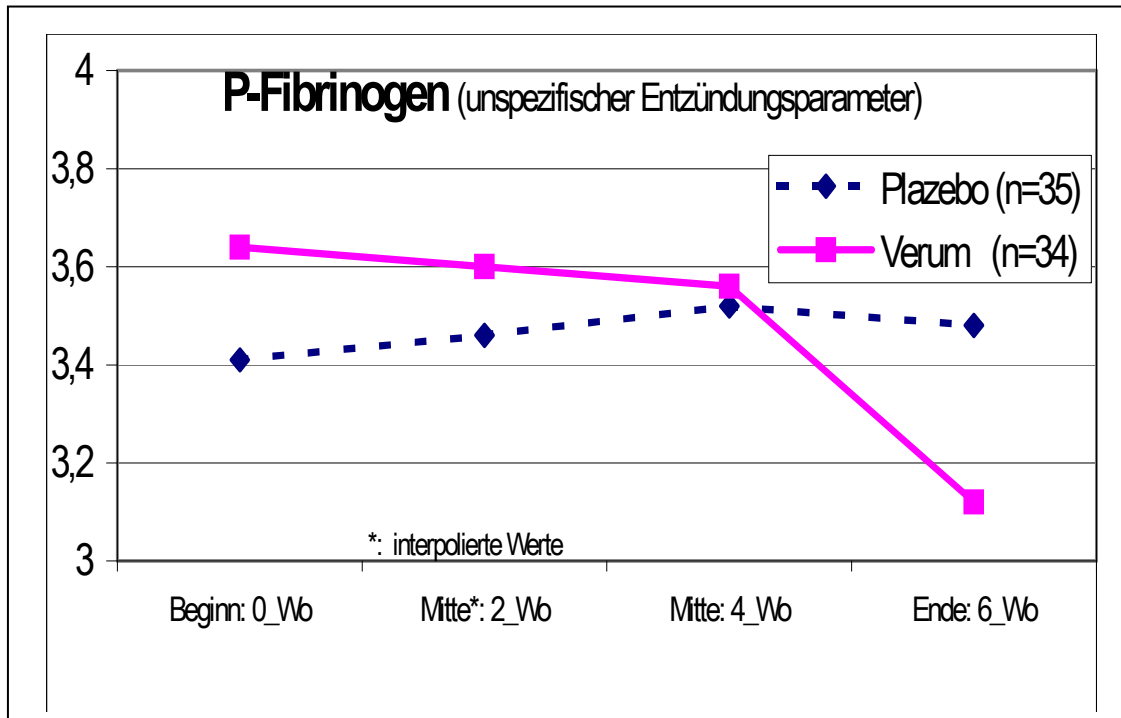
**Tabelle 07a: P-Fibrinogen bei Plazebo vs. Verum:** Tabelle zeigt nur für Verum eine hoch signifikante Verbesserung, für Plazebo verschlechtern sich die Werte sogar im Therapieverlauf. Gruppenunterschied schwach sign. (s. **Abb. 06c**).



**Abb. 06 a: BSG** (Mittelwertvergleich): Die Ausgangsbedingungen sind (wegen hoher Variation) nicht signifikant verschieden. Der Vorteil von Verum ggü. Plazebo wird erst nach 6 Wochen Therapie deutlich ( $P < 0.05$ ).



**Abb. 06 a: C-reaktives Protein** (Mittelwertvergleich): Wegen hoher Streuungen keine signifikanten Unterschiede; jedoch im Trend ein deutlicher Vorteil zugunsten von Verum.



**Abb. 06 c: P-Fibrinogen** (Mittelwertvergleich): Wegen hoher Streuungen und ungünstigerer Ausgangswerte nur schwach signifikanter Unterschiede zugunsten Verum ( $P < 0.1$ ); jedoch Verlauf von Verum eine hoch signifikante Verbesserung nur bei Verum ( $P < 0.001$ ).

Alle wichtigen klinischen Entzündungsparameter zeigen Effekte in „erhoffter“ Richtung. Bei den Leukozyten (s. Tabelle 07d) ist kein Effekt feststellbar, aber auch nicht zu erwarten, da diese bereits günstig im Normbereich liegen.

**Tabelle 07d: Leukozyten** (Weniger spezifischer Entzünd.pparameter)  
Normbereich: 4,5 – 9,0

Zeitpunkt	Prüfzeitpunkt	Placebo Standardfehler	Placebo Mittel	Verum Mittel	Verum Standardfehler
1	Bei Therapiebeginn	,3	7,2	6,7	,3
2	während Therapie, nach 4 Wochen	,2	6,8	6,6	,3
3	Therapieende, nach 6 Wochen	,2	7,1	6,9	,2
	Gültig		35	34	
	Missing		1	1	
	Gesamt		36	35	
1 vs. 3	Verlauf: Placebo bzw. Verum	nicht sign.		nicht sign.	
1	Unterschied Anfang: P vs. V	nicht sign.			
3	Unterschied Ende: P vs. V	nicht sign.			

**Tabelle 07a: Leukozyten bei Placebo vs. Verum:** Mittelwerte liegen im Normbereich.

**Tabelle 07e: Erythrozyten**  
Normbereiche: geschlechtsspezifisch

Zeitpunkt	Prüfzeitpunkt	Plazebo Standardfehler	Plazebo Mittel	Verum Mittel	Verum Standardfehler
1	Bei Therapiebeginn	,06	4,32	4,43	,06
2	während Therapie, nach 4 Wochen	,06	4,31	4,43	,06
3	Therapieende, nach 6 Wochen	,05	4,23	4,41	,05
	Gültig		35	34	
	Missing		1	1	
	Gesamt		36	35	
1 vs. 3	Verlauf: Plazebo bzw. Verum	nicht sign.		sign. (P ~ ,05)	
1	Unterschied Anfang: P vs. V	nicht sign.			
3	Unterschied Ende: P vs. V	sign. (P < ,05)			

**Tabelle 07e: Erythrozyten bei Plazebo vs. Verum:** Werte im Normbereich.

**Tabelle 07f: Eosinophile**  
Normbereich geschlechtsspezifisch

Zeitpunkt	Prüfzeitpunkt	Plazebo Standardfehler	Plazebo Mittel	Verum Mittel	Verum Standardfehler
1	Bei Therapiebeginn	,28	2,09	2,37	,32
2	während Therapie, nach 4 Wochen	,26	2,05	2,74	,35
3	Therapieende, nach 6 Wochen	,40	2,37	2,73	,32
	Gültig		35	34	
	Missing		1	1	
	Gesamt		36	35	
1 vs. 3	Verlauf: Plazebo bzw. Verum	nicht sign.		nicht sign.	
1	Unterschied Anfang: P vs. V	nicht sign.			
3	Unterschied Ende: P vs. V	nicht sign.			

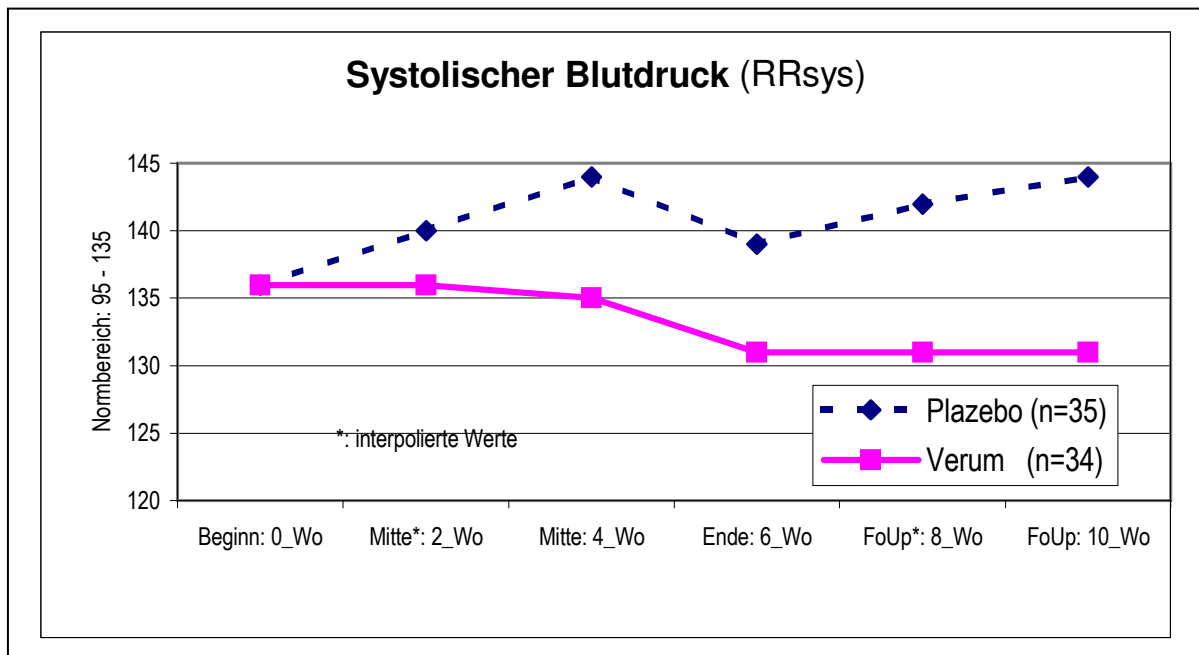
**Tabelle 07f: Eosinophile bei Plazebo vs. Verum:** Tabelle zeigt keine signifikante Veränderung. Der nicht bekannte, tendenzielle Anstieg bei Verum nach 4 Wochen (wäre bei Signifikanz eher ungünstig zu interpretieren) kann von den Medizinern nicht gedeutet werden (Mitteilung Kobinger).

Hingegen sind die Veränderungen beim Blutdruck durchaus als günstiger Therapieeffekt zu bewerten:

**Tabelle 07g: systolischer Blutdruck (RRsys)**  
Normbereich 100 - 135

Zeitpunkt	Prüfzeitpunkt	Plazebo Standardfehler	Plazebo Mittel	Verum Mittel	Verum Standardfehler
1	Bei Therapiebeginn	2,9	136	136	2,3
2	während Therapie, nach 4 Wochen	4,1	144	135	2,1
3	Therapieende, nach 6 Wochen	2,9	139	131	2,8
4	nach Follow up, nach 10 Wochen	2,6	144	131	2,7
	Gültig		35	34	
	Missing		1	1	
	Gesamt		36	35	
1 vs. 3	Verlauf: Plazebo bzw. Verum	nicht sign.		nicht sign.	
1	Unterschied Anfang: P vs. V	nicht sign.			
3	Unterschied Ende: P vs. V	fast sign. (P ~ ,05)			
4	Unterschied 10 Wo: P vs. V	hoch sign. (P < 0.001).			

**Tabelle 07g: Syst.Blutdruck bei Plazebo vs. Verum:** Blutdruck verbessert sich nur bei Verum signifikant. Da die Plazebowerte sogar schlechter werden, ist vor allem beim Follow-up der Unterschied zugunsten Verum hoch signifikant (P < 0.001). Beim diastolischen RR gibt es keine signifikanten Veränderungen (liegen günstig; Entwicklung bei Verum trendmäßig günstiger als bei Plazebo).



**Abb. 06 d: Systolischer Blutdruck (RRsys)** (Mittelwertvergleich): Da sich nicht nur Verum hochsignifikant und mit stabilem Follow-up verbessert ( $P < 0.001$ ), sondern Plazebo gleichzeitig sign. verschlechtert ( $P < 0.05$ ); ist der Gruppenunterschied vor allem bei Follow-up hochsignifikant zugunsten von Verum ( $P < 0.001$ ).

## 4 Diskussion

Die Ergebnisse sind für den Mediziner, der die Diskussion der QRS-Therapie oder generell der Magnetfeldtherapie primär aus den Massenmedien, kaum aus der fachwissenschaftlichen Diskussion kennt, erstaunlich.

Für den Anwender und den QRS-Fachmann ist es nicht ganz so überraschend, daß diese (unspezifische) Therapie bei einem so eng umgrenzten diagnostischen Bild so eindeutige Ergebnisse liefert, die QRS zu einer echten Alternative in einem Therapiegeschehen machen, das bis heute kaum kausal behandelbar erscheint, sofern man von den allgemeinen Empfehlungen zu einer besseren Lebensweise absieht (geeignete Bewegung und geeignete diätetische Ernährung).

Dabei verweisen viele der untersuchten Indikatoren darauf hin, daß das erreichbare Optimum nach 6 Wochen wohl noch nicht erreicht ist. Es zeigt sich weiter, daß – wohl für die meisten – die Therapie nicht allzu schnell abgebrochen werden sollte, will man nicht eine baldige Wiederverschlechterung der Befundlage riskieren. Zwar liegen über die notwendige/nützliche Therapiedauer noch keine definitiven Hinweise vor, aber die retrospektive Analyse der Einjahresanwender (s. Pelka 2000 und Haas 2001) legt nahe, daß eine Therapiedauer von mindestens drei Monaten, aber auch von einem Jahr nützlich sein dürfte.

Die drei anfänglich aufgestellten Thesen werden also alle durch die Daten bestätigt. Lediglich bei den Funktionstests der Kniebewertung (KSS) zeigt sich der Vorteil erst im Follow –up und noch nicht so in der Therapie. In Übereinstimmung mit den Beobachtungen von Haas (2001) und den Ergebnissen der DSSV-Studie (Pelka 2001) ist dies aber mit der Theorie und anderen klinischen Befunden verträglich.

Etwa an der Verbesserung des systolischen Blutdrucks (s. **Abb. 6d**) erkennbar und charakteristisch für diesen Therapieansatz ist das integrative Konzept. D.h., die Therapie erscheint für bestimmte Diagnosen, wie die Gonarthrose, und für einige Befunde besonders gut einsetzbar, aber die Wirkweise geht in der Regel deutlich über einen wie auch immer definierten eng umgrenzten Diagnosebereich hinaus.

### **Diskussion ausgewählter Einzelbefunde**

**KSS:** Der Knee Society Score (KSS) dient speziell für die genannte Diagnose als geeignetes standardisiertes Meßinstrument, wobei die Zwischensumme eine Kniebewertung ohne, die Summe eine Kniebewertung mit den Abzügen (durch Flexionskontraktur, Streckdefizit und Tibiafemoral-Winkel) beinhaltet. Letztere können natürlich nicht so leicht, schon gar nicht in so kurzer Zeit verbessert werden, so daß es nicht wundert, daß der Verumvorteil hier wie bei der Nettofunktion nicht so deutlich ist. Trotz etwas besserer Anfangswerte ist auch die Entwicklung in der Verumgruppe überzeugend positiv, auf die Ausgangslage bezogen und vergleichend zur Plazebogruppe. Der relativ schnelle Abfall im Follow-up deutet auf eine längere Therapienotwendigkeit. Dem widerspricht nicht der scheinbar gegenteilige Befund bei Kniefunktion und der stabile Befund bei der Gehleistung. Offenbar sind die funktionellen Ergebnisse erst mit Zeitverzögerung erreichbar, abhängig oder zumindest korrespondierend mit der Bewertung zwei Wochen vorher. Vor allem die Ergebnisse von KSS wie auch die späteren Schmerzwerte legen eine längere bis lange Therapiedauer nahe.

**Allgemeine Schmerzbewertung:** Hier zeigen alle Indikatoren ähnliche Ergebnisse. Je mehr es dabei um die subjektive Empfindung des Patienten geht, um so deutlicher vorteilhaft erweist sich die QRS-Therapie (s. Schmerzempfindung vs. Schmerzskala, S.22 oder auch subj. Allgemeinbefinden vs. Allgemeinzustand, S.24). Allen Entwicklungen gemeinsam ist auch hier, daß der Vorteil von Verum relativ bald verspielt wird. Nach 4 Wochen sind nur noch 20 bis 80 % der erreichten Differenz zu Plazebo geblieben. Hier wären systematische Untersuchungen über den Zusammenhang von Therapiedauer und nachfolgende Stabilität der Befunde indiziert.

**Medikamenteneinnahme/Arztbesuch:** Bei der Bewertung dieser (für QRS durchaus nicht so schlechten Ergebnisse) muß man beachten, daß hier mehrere Effekte hineinspielen, die evt. Vorteile von Verum zuzudecken vermögen. Zum einen besteht in der Medikamenteneinnahme (Häufigkeit, Dosis) wie auch im Arztbesuch eine hohe Korrelation, was auf eine gewisse, von dem aktuellen Befindlichkeitsstatus wenig abhängige Verhaltensstrategie signalisiert, zum andern sind diese Befunde nicht sehr genau, weil z.B. der Arztbesuch sich auf ein Intervall bezieht, das länger als das hier beurteilte ist. Gerade aber die Abb. Gon-Tablettendosierung deutet an, daß die Bereitschaft zur Reduktion der Tabletteneinnahme nach 6 Wochen Therapie noch nicht an ihr Maximum gelangt ist. Darauf weist ja auch die retrospektive Analyse der Kunden-1Jahres-Studie hin (s. Pelka 2000).



**Labor-(Entzündungs-)parameter:** Hier sind die Trends noch viel schöner als die statistisch als bedeutsam nachgewiesenen Unterschiede zugunsten Verum, die gerade über oder unter den Signifikanzschranken liegen. Wichtig ist, man kann erkennen, daß QRS-Therapie auch auf die Blutparameter insofern günstig wirkt, als sie zu einer Reduktion der daran erkennbaren entzündlichen Prozesse im Knie und (wahrscheinlich) darüber hinaus im gesamten Organismus führt. Auch diese Befunde (s. Abb. 06 a bis c, S.28-29) verweisen aber auf die Notwendigkeit einer weiteren Studie mit einer länger andauernden Therapie.

Relativ rasch reagiert der systolische Blutdruck in überzeugend günstiger Weise (s. Abb. 6 d, S. 31). Das Ergebnis ist an weiteren Studien zu überprüfen.

**Resumée:** Abschließend läßt sich feststellen, daß trotz einer noch nicht optimierten Therapiedauer mit der Studie starke Hinweise geliefert werden, daß QRS bei der Diagnose „Gonarthrose“ zu den derzeit attraktivsten Therapien gehören dürfte.

## 5 Referenzen

- Basset C. Andrew                      Fundamental and practical aspects of therapeutic uses of pulsed electromagnetic fields (PEMFs). *Critical Reviews in Biomedical Engineering*, Vol.17, Issue 5, 1989: 451-529
- Becker RO, G Selden                      The Body Electric. William Morrow New York, 1985. (Körperelektrizität – Elektromagnetismus und der Ursprung des Lebens :Dt. Übers. mit Ergänzungen von 1985 – 1999; R.Irmer, Leben Verlag AG, St. Gallen 1999)
- Bortz** J.et al.:                              Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik. Berlin, Springer, 1990.
- Bondemark Lars                            Orthodontic Magnets. A study of force and field pattern, biocompatibility and clinical effects. *Swedish Dental J. Suppl.* 99, Malmö 1994: 1-148.
- Chou** SC, J Liu                              Design and Analysis of Clinical Trials. Concepts and Methodologies. Wiley New York, 1998.
- Evertz U, HL König                        Pulsierende magnetische Felder in ihrer Bedeutung für die Medizin. *Hippokrates Jg.* 78, H.1; 1977:16-37
- Fischer G.                                    Magnetfeldtherapie mit ELMAG MK75 mini . Abt. für Medizinische Bioklimatologie am Hygiene- Institut der Universität Graz, A-8010Graz, Universitätsplatz 4 (unveröffentlicht, 1996).
- Fischer GE                                    Grundlagen der Quantentherapie. Hecateus Verlag, Vaduz, 1996.
- Fisher** LD, G van Belle                    Biostatistics. A Methodology for the Health Sciences. Wiley New York, 1993.
- Fuhrmeister ML                            Bericht über Erfahrungen mit QRS (Siemens Würzburg, 17.06.99, unveröffentlicht)
- Gaube W, W Kobinger, G Fischer      Adjuvante MF-Therapie bei ausgewählten Erkrankungen älterer Patienten. *Erfahrungsbericht. ÖZPMR*, 1999.
- Grohmann G, M Krauß et al              Die Autokorrelationsfunktion der Herzperiodendauer. Indikator zur Früherkennung kardiovaskulärer Erkrankungen. I Theorie. *Perfusion* 10, 1996:370-85.
- Grohmann G, M Krauß S Müller        Vergleichende Untersuchungen zur autonomen kardialen Neuropathie zwischen NIRP und ProSciCard-Verfahren bei Patienten mit Diabetes. *Perfusion* 10, 1999a:392-405.
- Grohmann G, M Krauß et al.            Zur Makro- und Mikrozirkulation am Vorfuß + verschiedenen Kompressionsdrücken bei Pat. mit peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten. *Phlebologie* 28, 1999b:135-43.
- Haas    Persönliche Mitteilung auf dem 1.Symposium QRS in Darmstadt, 02.04.2001.
- Jacobson J. /W.Yamanashi              A physical mechanism in the treatment of neurologic disorders with externally applied pico Tesla magnetic fields. *Panminerva Med* 37; 1995:98-104.
- König HL                                      Unsichtbare Umwelt. Der Mensch im Spielfeld der Feldkräfte. München 1986.
- Kokoschinegg P./ G. Fischer            Einflüsse gepulster magnetischer Felder niederer Intensität auf biologische Systeme. Graz/Salzburg 1996, Inst. für Biophysik und Strahlenforschung, Jägerbauerweg 22, A-5302 Henndorf/Salzburg (unveröffentlicht).
- Krauß M , G Grohmann                    Messung von peripheren Kreislaufparametern mit NIRP bei Salut1-Therapie. *ZÄN*, Uelzen, 1997.
- Kyryakoulis A                              Zur Integration der Magnetfeldtherapie (QRS) in der universitären Medizin. Wien 1997.
- Marino AA                                    Moderne Bioelektrizität. West Indies, Trinidad 1997. (Dt.Übers. Magnovit AG, Eschen), 2001.
- Orlov L. et al.                                The influence of running impulse magnetic field on some humoral indexes and physical load tolerability

in patients with neurocirculatory hypo- and hypertension. Biophysika, Jg.41, No.4; 1996: 44-48

Pelka RB: **QRS-Kunden-Feldstudie 2000.** Erfahrungen mit der QRS-Magnetfeldtherapie (Gerät: Salut 1) von im Sommer 2000 eingegangenen Berichten von insgesamt 74 Patienten mit verschiedenen Diagnosen, v.a. aus dem Bereich Bewegungsapparat. UniBw München, 09.11.2000 (unveröffentlicht).

Pelka RB: **QRS-DSSV-Studie 2001.** Randomisierte Doppelblindstudie mit der QRS-Magnetfeldtherapie (Gerät: Salut 2) bei 76 Fitness-Aktiven mit unterschiedlichem Gesundheitsstatus in Verbindung mit einem Fitness-Training am 27.01.01 in Bad Neuenahr (unveröffentlicht, UniBw München, 18.05.2001).

**Rao CR, R. Chakraborty:** Handbook of statistics. Elsevier Science Publication, Amsterdam 1991.

**Schafer JL** Analysis of incomplete Multivariate Data. Chapman & Hall, London 1997.

Turk Z., J Barovic, I Flis Behandlung der ankylosierenden Spondylitis (M.Bechterev) mit Magnetfeldtherapie. Z. Phys. Med. Baln. Med. Klim.19; 1990: 222.

Turk Z. et al. Gepulste Magnetfelder niederer Intensität als adjuvante Therapie bei schwer polytraumatisierten Patienten. Phys. Rehab. Kur Med 2; 1992: 154-156.

Turk Z, J Barovic, G. Fischer, W Kobinger QRS-Therapie bei Gonarthrose-Patienten – Erste Ergebnisse einer Doppelblindstudie. Allgemeines Krankenhaus Maribor (SLO), 2001 (unveröffentlicht).

Wagner W. , J Barovic, W Kobinger, G Fischer Erfahrungen mit einem Magnetfeld-Kleingerät bei der Behandlung von Erkrankungen d. Bewegungs- und Stützapparates. Ärztezeitschr. für Naturheilverfahren, 36.Jg.(3); 1995: 192-196.



## 6 Anhang

6.1 Muster Prüfbogen (Ausschnitt) ..... 35

