

# **Grundlagen der evidenzbasierten neurologischen Rehabilitation**

Prof. Dr. phil. Helmut Hildebrandt

Klinikum Bremen-Ost, Neurologie  
Universität Oldenburg, Psychologie

email: [helmut.hildebrandt@uni-oldenburg.de](mailto:helmut.hildebrandt@uni-oldenburg.de)

# Evidence Based Medicine

## Definition

EBM ist die zielgerichte, genaue und ausgewogene Nutzung aktueller medizinischer Kenntnisse um eine Therapieentscheidung für den einzelnen Patienten zu treffen.

Dieses schließt die individuelle ärztliche Erfahrung und die beste verfügbare externe klinische und therapeutische Evidenz systematischer Forschung mit ein.

Quelle: Badenoch, D. und Heneghan C: Evidence Based Medicine Toolkit; BMJ-Books (2002)

Problem in der Praxis der EBM: Diskrepanz zwischen der Menge medizinischer Publikationen und der zur Verfügung stehenden Zeit (Sackett et al. 1999)

# Anzahl von Titeln in Medline mit Stichwort „neuropsychological treatment“

	Attention	Memory	Vision
1960-1970	0	1	1
1970-1980	10	43	15
1980-1990	162	300	143
1990-2000	919	1399	562

# Cochrane Collaboration

- Internationaler Zusammenschluss mit nationalen Untergruppen um evidenzbasierte Methodik in ausgewählten Indikationen zu analysieren und zu bewerten
- Ziel: Erstellung, Aktualisierung und Verbreitung systematischer Übersichtsarbeiten (Cochrane Reviews) zu therapeutischen Fragestellungen
- Deutsches Cochrane Zentrum mit Sitz in Freiburg

# Cochrane Reviews

Systematische Übersichtsarbeiten (Meta-Analysen) nach einheitlichen Kriterien mit prospektivem Vorgehen:

1. Erstellung des Protokolls: Fixierung der Strategie für die Suche der Primärstudien und der Beurteilungskriterien
2. Literatursuche (Medline, Embase, manuell)
3. Meta-Analyse: Zusammenfassung der Studienergebnisse
4. Publikation in der Cochrane Library (elektronische Datenbank, CD-ROM, Onlinezugang)

→ transparenter Prozess, Reduzierung von Verzerrungen (selection bias), größtmögliche Validität

# Wann spricht man von evidenzbasierter Behandlung ?

Signifikanter Effekt einer Intervention in

- Experimentellen Größen z.B. im fMRI oder Reaktionszeiten usw. (Impairment)
- Klinischen Größen, meist als funktionelle Beeinträchtigung (Disability Skalen: FIM, Barthel usw.)
- Gesundheitsökonomischen Größen, wie Kosten-Wirksamkeits- oder Kosten-Nutzen-Analysen orientiert an „sozialer Behinderung“ (Handicap) oder Behandlungsdauer etc.

# Impairmentparameter bei motorischer Reha

**Signifikanter Effekt in experimentellen Studien mit Parameter wie:**

**Tonus,**

**Kraft,**

**Reflexe,**

**Bodenreaktionskräfte,**

**EEG, BOLDs etc.**

*Statistisches Niveau in der Regel  
parametrisch*

# Disability Parameter

**Signifikanter Effekt in „clinical trials“ mit quantitativen wie qualitative Messungen in Scores wie**

- **GOS**
- **FIM,**
- **Barthel,**
- **EADL,**
- **NBRS,**
- **QoL (?)**

*Statistisches Niveau in der Regel non-parametrisch*

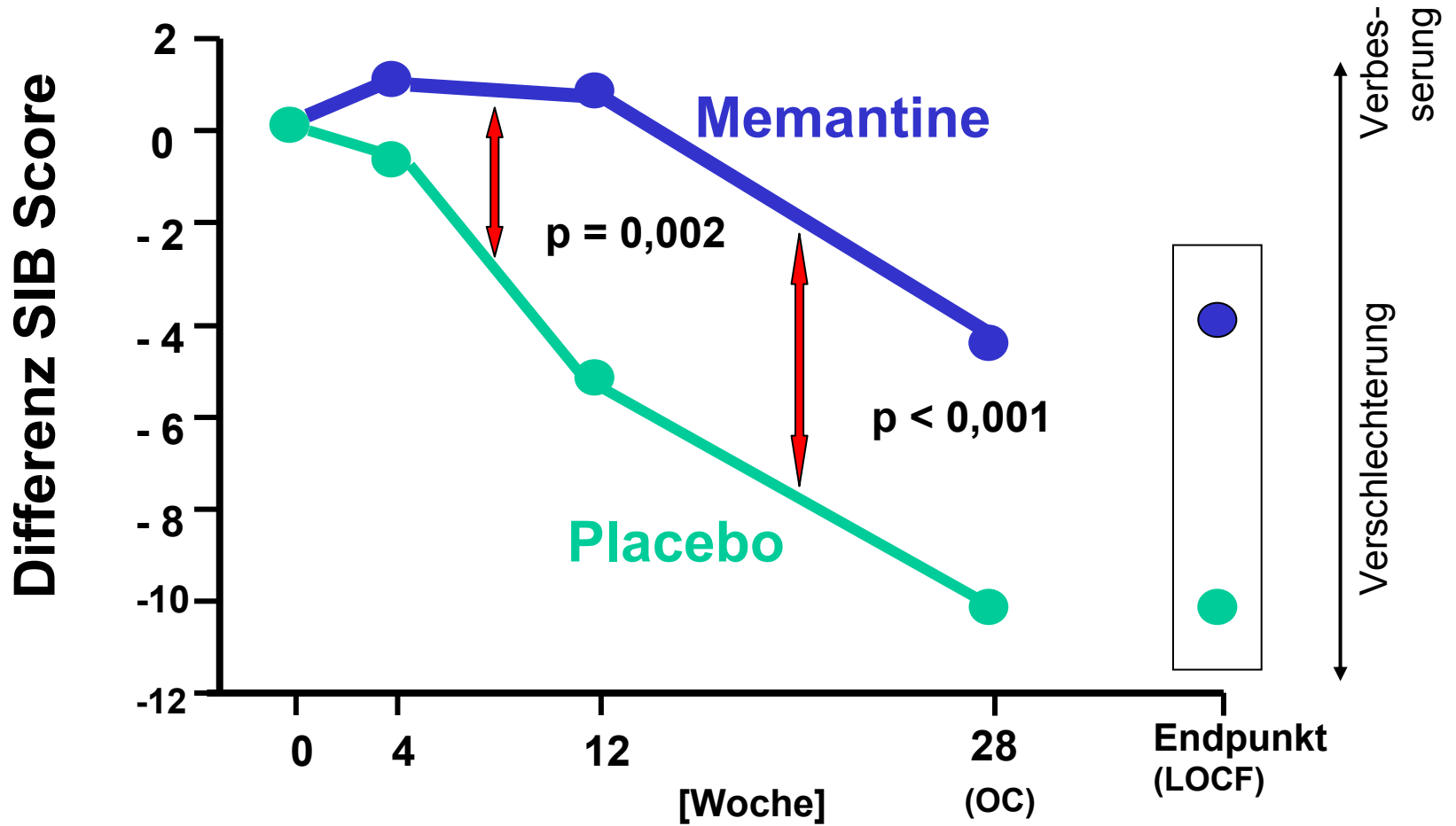


# **Gesundheitspolitischer Nachweis**

**Signifikanter Effekt z.B. in Kohortenstudien**

- **Parameter: Gesundheitsökonomische Größen**
  - „willingness to pay“ (WTP)
  - **Kosten-Wirksamkeits-Analysen**
  - **Kosten-Nutzen-Analysen**
  - **Folgekosten**
- **Parameter orientiert an „sozialer Behinderung“ (handicap)**

# Kognitive Leistung bleiben durch Memantine länger erhalten



Patientenzahl:

Memantine

126

119

107

96

124

Reisberg et al. 2003,

Placebo

126

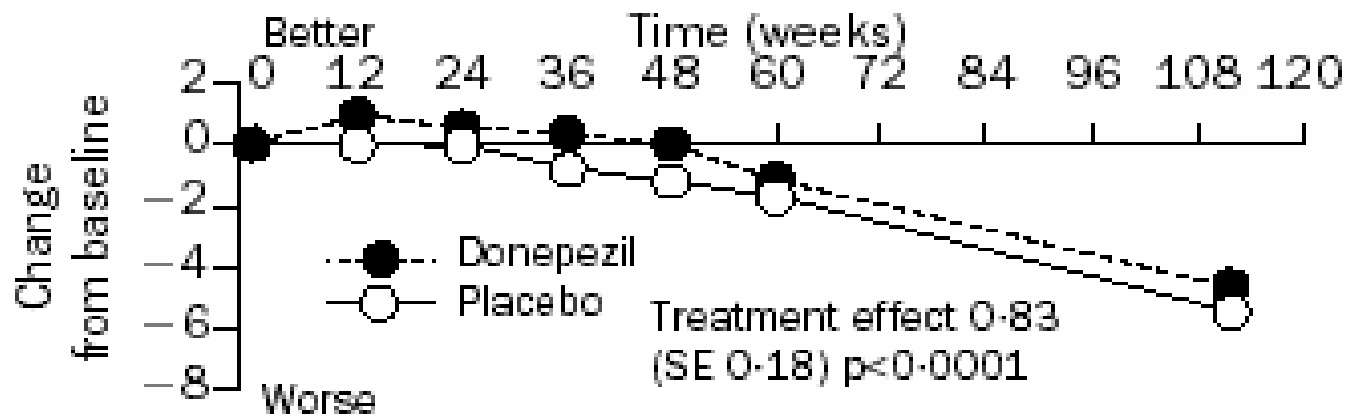
117

106

83

123

NEJM348:1333-41



Number at risk

Donepezil	282	245	211	185	165	154						94
Placebo	283	263	229	192	168	160						87

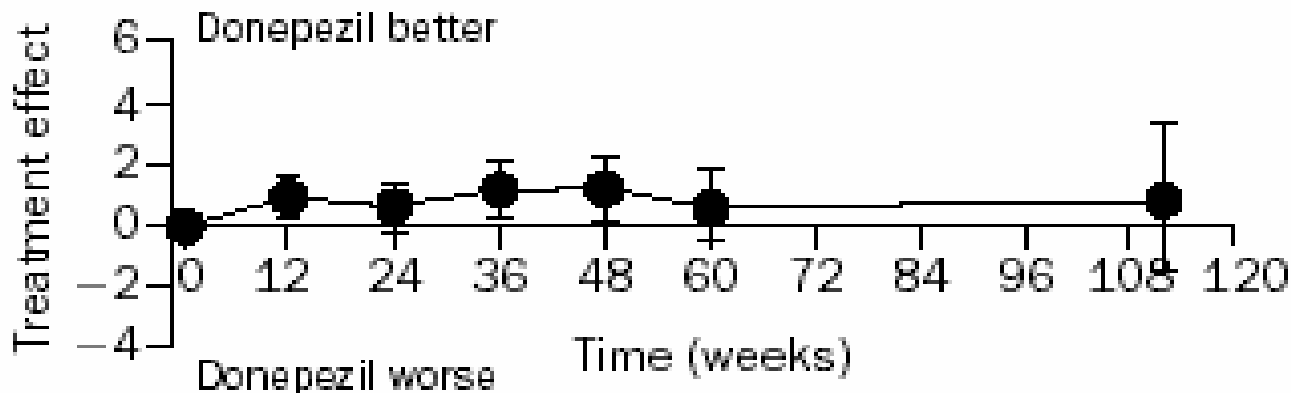
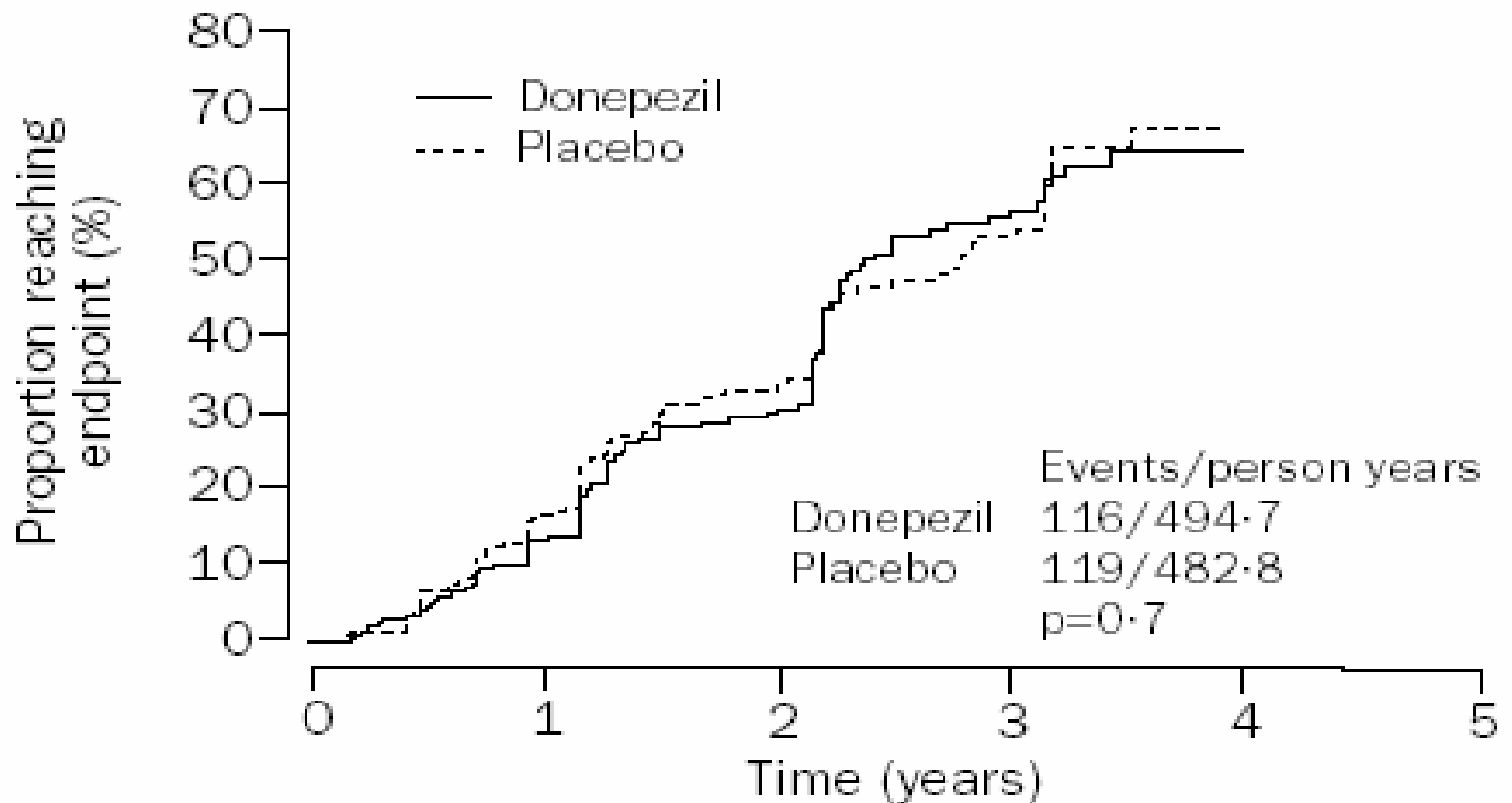


Figure 6: Change in MMSE (upper) and effect of donepezil (lower)



**Number at risk**

Donepezil	281	203	126	45	1
Placebo	282	199	122	50	0

**Figure 3: Time to loss of activities of daily living\*, institutional care, or both**

\*Loss of two basic, or six instrumental, activities of daily living.

# EBM-Stufen

- Ia Meta-Analysen von randomisiert-kontrollierten Studien (RCT)
- Ib Mindestens 1 RCT
- IIa Mindestens 1 kontrollierte nicht randomisierte Studie
- IIb Mindestens 1 anderer Typ einer experimentellen Studie (z.B. prae-post)
- III Gute deskriptive nicht-experimentelle Studie (Vergleich, korrel. Single-case Fallstudie)
- IV Experten-Bericht, Autoritative Meinung

# Studientypen

## ohne Kontrollgruppe

Fallserie / Kasuistik

Vorher-Nachher-Vergleich

Historischer Vergleich

## mit Kontrollgruppe

Beobachtungsstudie

- Fall-Kontrollstudie

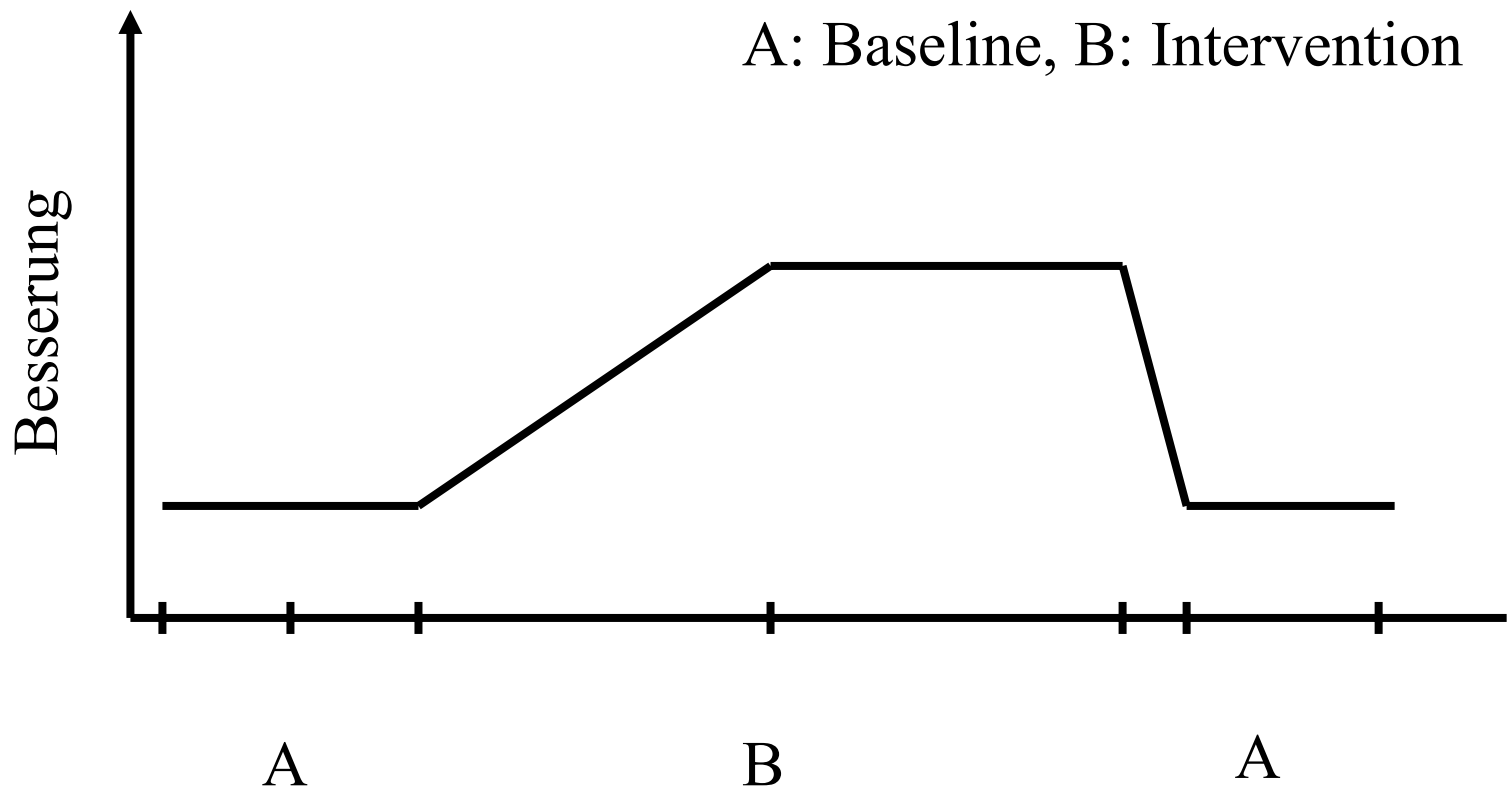
- Kohortenstudie

**Experimentelle Studie**

# Single Case Experimental Design

- Wiederholte Messung einer einzelnen Person in verschiedenen Phasen der Intervention und Nicht-Intervention
- Enthält mindestens eine (längere) Phase der Baseline Messung.
- Selbe Person steht für Interventions- und Kontrolldaten zur Verfügung

# Typisches A – B – A Design





# Varianten: multiple Baseline Designs

- Multiple baseline across behavior (z.B. verschiedene Formen der Sprachproduktion)
- Multiple baseline across subjects (in jedem Fall notwendig, wenn Interventionseffekte nicht rückgängig gemacht werden)
- Multiple baseline across settings („Generalisierung“ bzw. generelle Wirksamkeit)
- A – B – A – C – A etc. Designs

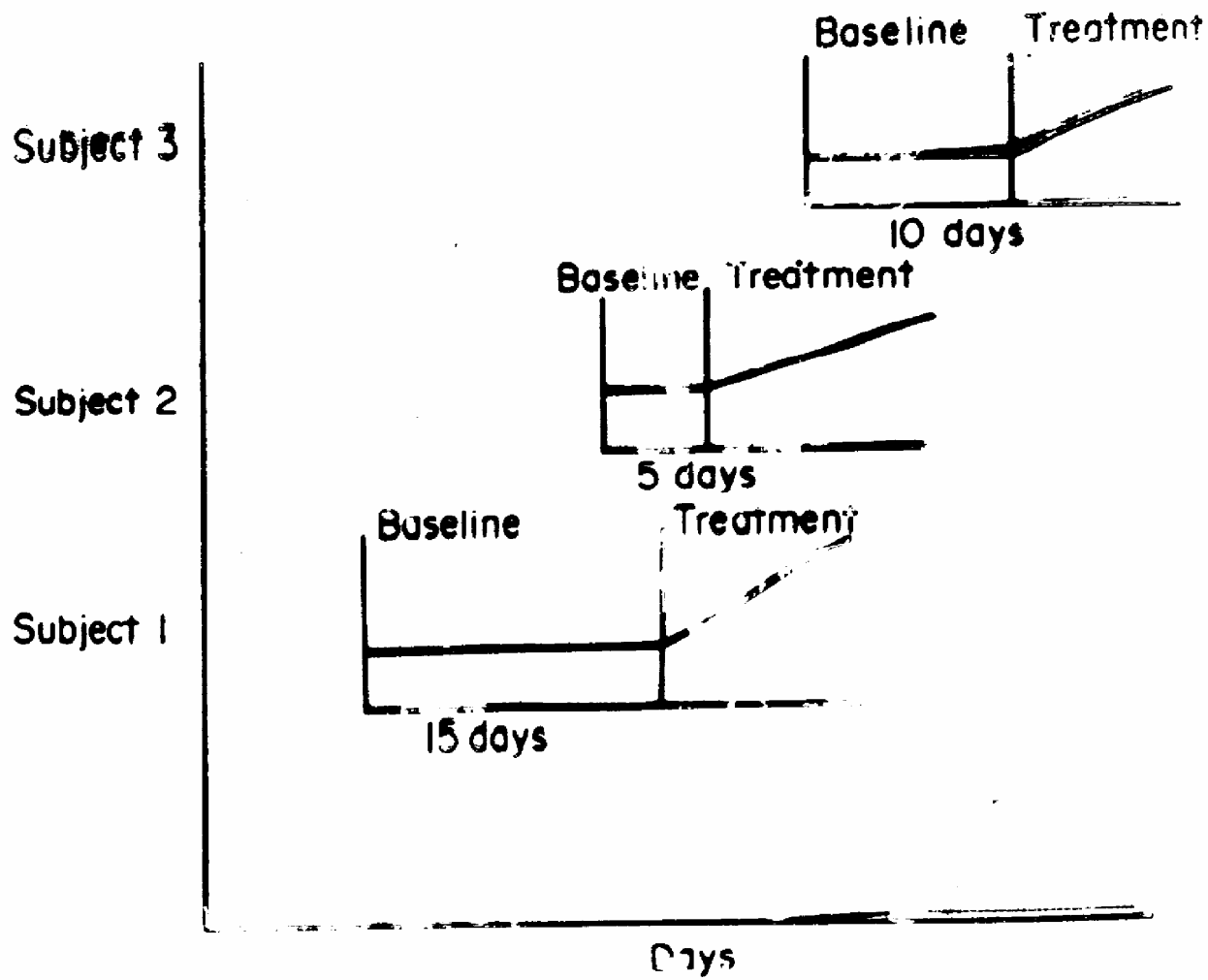
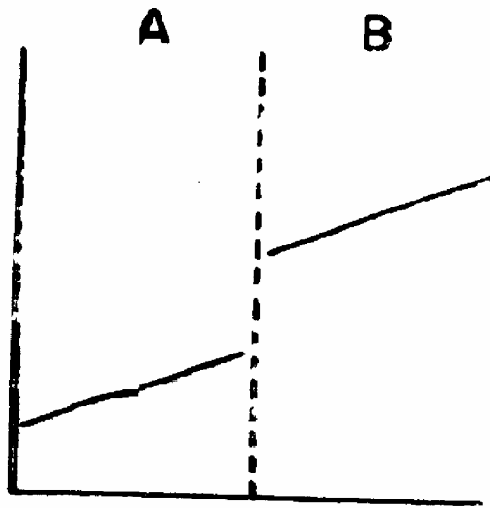


FIGURE 7-18. Hypothetical data obtained through use of a nonconcurrent multiple baseline design. (Figure 1, p. 258, from: Watson, P. J., & Workman, E. A. [1981]. The nonconcurrent multiple baseline across-individuals design: An extension of the traditional multiple baseline design. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 12, 257-259. Copyright 1981 by Pergamon. Reproduced by permission.)

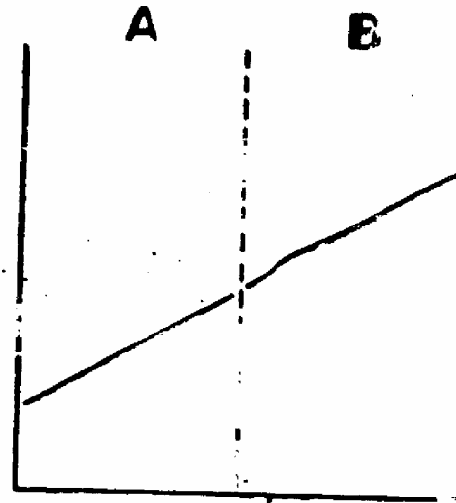
# Voraussetzungen beim Single Case Experimental Design

- Stabilität der Baseline definiert durch mehrfache Messung (nicht nur zwei Zeitpunkte), d.h. implizite Voraussetzung einer Chronifizierung der Symptome, bzw.
- Quantitativer Vergleich der Veränderung infolge der Intervention bei instabiler Baseline (durch Zeitreihenanalyse, was statistisch gesehen relativ komplex ist).

**RATE OF BEHAVIOR**

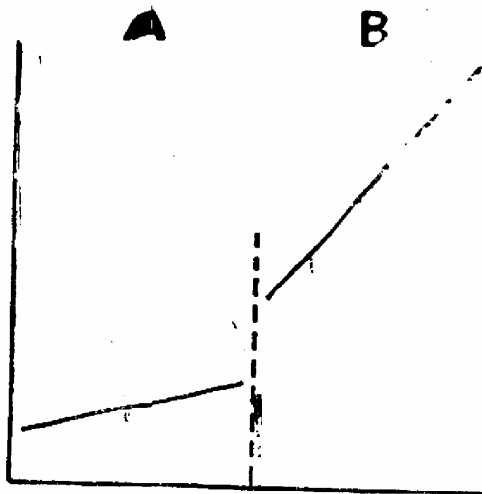


**a. Change in level; no change in slope**

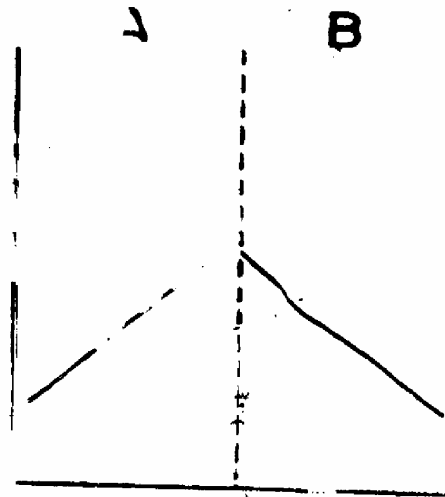


**b. No change in level or slope**

**RATE OF BEHAVIOR**



**c. Change in level and slope**



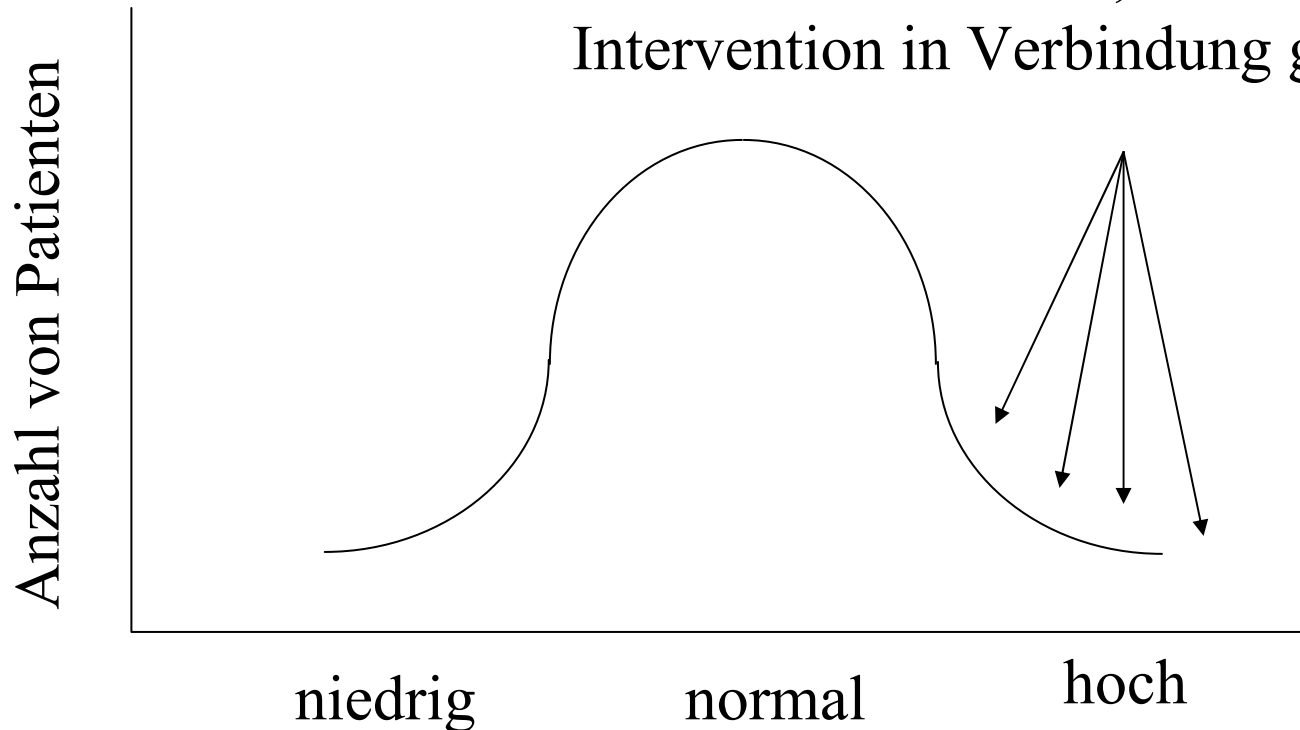
**d. No change in level; change in slope**

# Allgemeine Probleme Single Case Experimental Design

- Stabilität der Baseline bzw. Schwierigkeit der Anwendung im Bereich „Akutrehabilitation“. Design für stabile Symptomatik bzw. chronische Verläufe.
- Reproduzierbarkeit (spezifische Eigenschaften der wenigen Patienten oder Therapeuten, bei denen Intervention wirkt)
- Weltrekordproblem

# „Weltrekord“-Effekt

Bei wachsender Zahl von Beobachtungen nimmt die Wahrscheinlichkeit zu, auf besonders hohe Effekte zu stoßen, die dann fälschlich mit Intervention in Verbindung gebracht werden.



# Gruppenstudien

- Enthalten immer mindestens eine Behandlungsgruppe und eine Kontrollgruppe
- Die Kontrollgruppe bekommt im Optimalfall eine Placebobehandlung
- Kontrollgruppe und Interventionsgruppe müssen hinsichtlich der entscheidenden Parameter vergleichbar sein (kein Problem bei Single Case Experimental Design Studien)

# **Drei Säulen für einen interpretierbaren Vergleich**

**Strukturgleichheit: Randomisierung**

**Auswertungsgleichheit: Intention-to-treat**

**Beobachtungsgleichheit: Verblindung**



# Randomisierung

- zufällige Zuteilung (z.B. Münz-Wurf) ohne Berücksichtigung der Eigenschaften des Patienten
- garantiert **Strukturgleichheit** der Gruppen *im Mittel* über alle Studien
- wichtig: **Concealment** (= Geheimhaltung)  
Geheimhaltung der Zuteilung vor Einschluss eines Patienten
- nach Möglichkeit zentral durchgeführt (z.B. Telefonrandomisierung)
- Pseudorandomisierungen (nach Name, Aufnahmezeitpunkt ...) funktionieren nicht!

# Strukturgleichheit

Fehlzuordnungen in einer klinischen Prüfung mit alternierender  
Zuteilung: Patienten mit Schock nach Trauma  
Schneider B: Arzneimittelforschung 1976; 26(8): 1606-10.

n 14-Tage-Mortalität	gerader Aufnahmetag	ungerader Aufnahmetag
nur konventionelle Therapie	222 8,4%	1909 11,5%
Aprotinin und konventionelle Therapie	1964 11,6%	588 21,3%

# Strukturgleichheit

**Problem bei Pseudorandomisierung oder  
bekanntem Randomisierungsschlüssel:**

**Unterschiedlicher Selektionsmechanismus  
zwischen den Gruppen!**

- Fehlzuordnungen (können ggf. korrigiert werden)
- Verzicht auf Einschluss, weil der Patient als ungeeignet für die jeweilige Therapie angesehen wird (ist nicht mehr überprüfbar!)

# Strukturgleichheit

## Empirical Evidence of Bias

(Schulz KF et al; JAMA 1995; 273: 408-12)

Randomisierungsplan:

Adäquater Verschluss

(Therapie-) Effekt=1.00

Unklare Beschreibung

Effekt=1.33

Inadäquater Verschluss

Effekt=1.41

# Auswertungsgleichheit

2-Jahres-Mortalitätsraten von Patienten mit stabiler Angina pectoris. European Coronary Surgery Study Group, Lancet 889-93 (1979)

geplant	konservativ		operativ	
behandelt	konservativ	operativ	operativ	konservativ
n	323	50	368	26
Verstorbene	27	2	15	6
wie behandelt	9,5% (33/349)		4,1% (17/418)	
per Protokoll	8,4% (27/323)		4,1% (15/368)	
ITT	7,8% (29/373)		5,3% (21/394)	

# Beobachtungsgleichheit

**Empirical Evidence of Bias**  
(Schulz KF et al; JAMA 1995; 273: 408-12)

Verblindung:

doppelblind

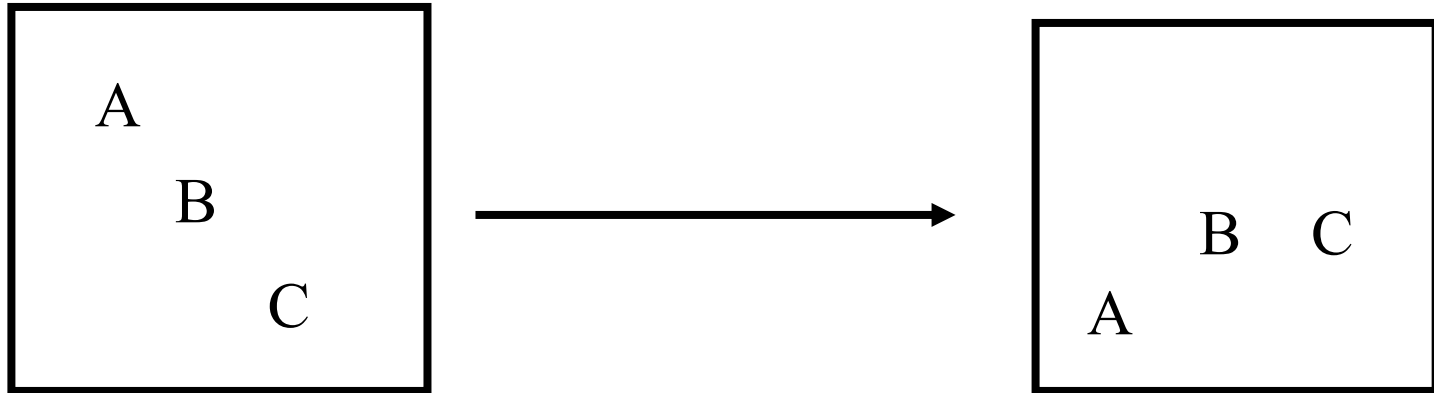
(Therapie-) Effekt=1.00

nicht doppelblind

**Effekt=1.17**

# Probleme von Gruppenstudien im Bereich der Rehabilitation

- Erreichen einer entsprechenden Fallzahl ist durch verschiedene Variablen erschwert (spezifische Symptome als Zielpunkt und Heterogenität der Patienten, notwendige Anzahl der Therapien, begrenzter Zeitraum usw.)
- Doppelte Verblindung ist kaum erreichbar
- Placebobehandlung ist ethisch extrem problematisch, die meisten Medikamente werden aber auch heute noch gegen Placebo getestet.
- Im Gegensatz zur Medikamentenforschung gibt es keine wirkliche finanzielle Förderung.



**Bei kleinen Fallzahlen können u.U. hohe Effekte  
bei einzelnen Patienten statistisch  
nicht signifikant werden!**

**Daraus folgt ganz allgemein: Single case designs  
sinnvoll für Heuristik, Gruppenstudien für Verifikation**



# Fragen

- Nenne einige Gründe, warum EbM an Bedeutung gewinnt, und welche Auswirkungen das auf die Arbeit im Reha Bereich haben wird
- Auf welchen Ebenen wird EbM gewonnen?
- Welche Studiendesigns begründen, welche EbM Levels?
- Warum ist das für den Reha-Bereich problematisch?
- Definiere die wesentlichen Aspekte von Einzelfallstudien und Gruppenstudien

# Perspektiven

- Einige Bereiche (Physiotherapie und Teilaspekte der kognitiven Reha) haben inzwischen hohe Evidenzklasse, andere Bereiche noch nicht (Ergo und Logo).
- Methodisch sind die Standards für die Evaluation noch verbesserungsfähig (z.B. „Verblindung“).
- Nach wie vor ist aber die Geldmenge und Arbeitszeit, die in diesen Bereich investiert wird, extrem zu niedrig.

# Fragen

- Nenne einige Gründe, warum EbM an Bedeutung gewinnt, und welche Auswirkungen das auf die Arbeit im Reha Bereich haben wird
- Auf welchen Ebenen wird EbM gewonnen?
- Welche Studiendesigns begründen, welche EbM Levels?
- Warum ist das für den Reha-Bereich problematisch?
- Definiere die wesentlichen Aspekte von Einzelfallstudien und Gruppenstudien
- Welche Skalenniveaus unterscheidet man in der Statistik und nenne einige Beispiele aus der Praxis
- Was ist eine statistische Signifikanz?