

ORIGINALARBEIT

Drei-Ziele-Behandlung vs. niederfrequente Elektrostimulation bei analer Inkontinenz

Eine randomisierte kontrollierte Studie

Thilo Schwandner*, Claudia Hemmelmann*, Tankred Heimerl, Walter Kierer, Gerd Kolbert, Reinhard Vonthein, Rolf Weinel, Markus Hirschburger, Andreas Ziegler, Winfried Padberg

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Bei der konservativen Behandlung analer Inkontinenz ist die Kombination aus amplitudenmodulierter Mittelfrequenzstimulation mit Biofeedback, die Drei-Ziele-Behandlung (3T), dem alleinigen Biofeedback (EMG-BF) überlegen. Ziel dieser Studie war es, 3T mit der Standardbehandlung, der niederfrequenten Elektrostimulation (LFS), zu vergleichen.

Methode: In diese multizentrische randomisierte Studie im offenen Parallelgruppendesign mit verblindetem Nachbeobachter wurden 80 Patienten mit analer Inkontinenz ab Grad I eingeschlossen, die in koloproktologischen Praxen oder in einer Spezialambulanz vorstellig wurden. Die Randomisierung erfolgte zentral telefonisch. Primäres Zielkriterium war der Cleveland Clinic Score (CCS) nach sechs Monaten Behandlung, nachdem Patienten zweimal täglich jeweils 20 Minuten zu Hause trainierten. Nebenzielkriterien schlossen Erfolgsbilanz und Lebensqualität ein. Die Analysen erfolgten nach dem Intention-to-treat-Prinzip nach planmäßiger Beendigung der Studie. Studienregistrierung: DRKS00000138 (<http://register.germanctr.de>).

Ergebnisse: Der CCS nach sechs Monaten betrug durchschnittlich $3,1 \pm 4,2$ in der 3T-Gruppe beziehungsweise $9,6 \pm 3,9$ in der LFS-Gruppe. Im CCS war die Verbesserung durch 3T im Vergleich zu LFS im Mittel 7 Punkte höher (95%-Konfidenzintervall 5–9; $p < 0,001$; 39 Patienten 3T, 41 LFS). In der 3T-Gruppe wurden 54 % der Patienten kontinent, hingegen niemand in der LFS-Gruppe (95%-Konfidenzintervall für Differenz 37,18 %–69,91 %; $p < 0,001$). Die Lebensqualität war bei 3T in allen Dimensionen höher als bei LFS. In beiden Gruppen traten keine wesentlichen Nebenwirkungen auf.

Schlussfolgerung: Die 3T-Therapie ist LFS bei der Behandlung analer Inkontinenz überlegen. Die vorhandene Evidenz lässt vermuten, dass der Behandlungserfolg von 3T sowohl auf Biofeedback als auch Mittelfrequenzstimulation basiert. LFS ist in der verwendeten Form wirkungslos, und 3T sollte anstelle von LFS in der klinischen Routine verwendet werden.

► Zitierweise

Schwandner T, Hemmelmann C, Heimerl T, Kierer W, Kolbert G, Vonthein R, Weinel R, Hirschburger M, Ziegler A, Padberg W: Triple-target treatment versus low-frequency electrostimulation for anal incontinence—a randomized controlled trial. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(39): 653–60. DOI: 10.3238/arztebl.2011.0653

Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Transplantationschirurgie, Fachbereich Medizin, Justus-Liebig-Universität Gießen: Dr. med. Schwandner, Heimerl, Dr. med. Hirschburger, Prof. Dr. med. Padberg

Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, Universität zu Lübeck, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck: Dr. rer. hum. biol. Hemmelmann, Dr. rer. pol. Vonthein, Prof. Dr. rer. nat. Ziegler

Zentrum für Klinische Studien Lübeck, Universität zu Lübeck: Dr. rer. nat. hum. biol. Hemmelmann, Dr. rer. pol. Vonthein, Prof. Dr. rer. nat. Ziegler

Enddarmzentrum Hessen-Mitte, Pohlheim: Dr. med. Kierer

Koloproktologische Praxis, Marburg: PD Dr. med. Weinel

End- und Dickdarmzentrum Hannover: Dr. med. Kolbert

* geteilte Erstautorenschaft

Die anale Inkontinenz ist aufgrund der erheblichen Auswirkungen auf die Lebensqualität und bislang unzureichend effektiven Therapieoptionen nach wie vor eine große Herausforderung. In der Regel werden heute im ersten Schritt einer Behandlung individuelle Inkontinenzfaktoren abgestellt (1); unter anderem bei Stuhlverhalten, Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme. Flüssige Stühle werden mit verfestigenden Faser-supplements oder Medikamenten reguliert und durch Änderungen im Alltagsverhalten physiologisch ungünstige Druckbelastungen auf Blase und Darm vermieden. Wenn diese Maßnahmen nicht zum Erfolg führen, werden bei chronischen Ätiologien zunächst konservative Verfahren wie Beckenbodengymnastik, Biofeedback (EMG-BF) und Elektrostimulation vorgeschlagen (2). Diese zielen darauf ab, die Koordination und Kraft der Schließmuskeln zu stärken. Bei akuten Sphinkterverletzungen sind chirurgische Interventionen Mittel der ersten Wahl (2).

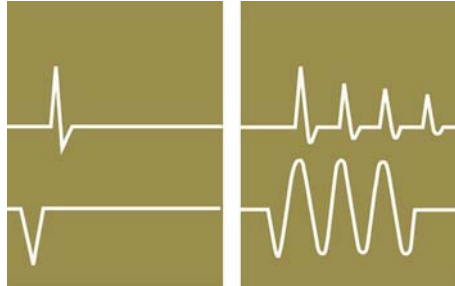
In Deutschland wird die Verordnung von Biofeedback und Elektrostimulation zu Lasten der GKV durch das Hilfsmittelverzeichnis geregelt (3). Voraussetzung für die Erstattungsfähigkeit von Hilfsmitteln ist der Nachweis der Wirksamkeit und Effizienz; bei aktiven Medizinprodukten wird in der Regel Evidenz Grad I verlangt. Obwohl die Kategorien für EMG-BF und niederfrequente Elektrostimulation (LFS) seit mehreren Jahren bei analer Inkontinenz verordnungsfähig im Hilfsmittelverzeichnis eingerichtet sind, wurden jedoch bislang keine hinreichenden Nachweise der Wirksamkeit vorgelegt: Systematische Übersichten (4–6) kamen zu dem Ergebnis, dass die Studien zu große methodische Mängel haben, um eine abschließende Beurteilung zu ermöglichen (7). Probleme mit der Compliance sind bei der Anwendung von LFS am Beckenboden ebenfalls von Bedeutung (8).

Der Mangel an Evidenz für die bisherigen Standardmethoden und die Verfügbarkeit der amplitudenmodulierten Mittelfrequenzstimulation (AM-MF) als Alternative für anale Anwendung führten im Jahr 2006 zur Gründung einer Untersucher-initiierten multizentrischen Studiengruppe. Ziel der Gruppe war es, die Wirksamkeit der Komponenten EMG-BF, LFS und AM-MF in einer Reihe randomisierter kontrollierter Studien zu

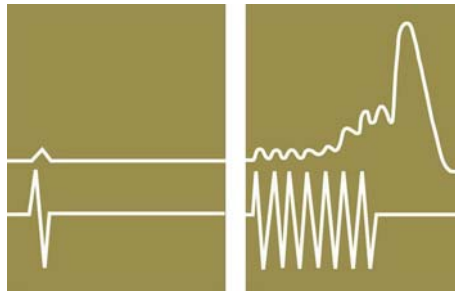
KASTEN

Wichtige Unterschiede zwischen AM-MF und LFS:

LFS: Links: Sinuswellenreizung mit Niederfrequenz (100 Hz, 50 mV). Jede negative Halbwellen (unten) löst ein Aktionspotenzial am Nerv aus (obere Kurve). Rechts: Alle Fasern in einem Feld mit ausreichend hoher Stärke werden gleichzeitig aktiviert: Alles oder nichts Prinzip.



AM-MF: Links: Sinuswellenreizung mit Mittelfrequenz (3 000 Hz, 500 mV). Mehrere negative Halbwellen lösen erst nach Aufsummierung ein Aktionspotenzial aus. Dadurch entsteht ein Auslösemosaik, das der natürlichen, asynchronen Rekrutierung näher kommt (rechts).



Wirkprinzip von EMG-Biofeedback:

Ziel der Übungen bei Stuhlinkontinenz ist, Beckenboden und Schließmuskeln selektiv zu kräftigen, dabei aber keine Muskeln zu aktivieren, die den intra-abdominalen Druck verstärken. Die natürlichen Funktionen zum Erhalt der Kontinenz laufen jedoch zum größten Teil unbewusst ab, so dass es für die meisten Patienten schwierig ist, die richtigen Muskeln zu finden. Sowohl bei Bewegung wie auch in Ruhe erzeugen die Schließmuskeln und der Beckenboden Ströme im Mikrovoltbereich. Diese werden vom Biofeedbackgerät gemessen und die Bewegungen in einen auditiven oder visuellen Kanal „übersetzt“.

Wirkprinzip von EMG-getriggelter Elektrostimulation:

Das Ziel bei der EMG-getriggerten Stimulation ist die nervliche Steuerung von Beckenboden und Schließmuskeln. Dabei werden Schleifen aus Afferenzen und Efferenzen neuroplastisch genutzt. Hypoaktive Muskeln senden über ihre Bewegungsmelder nur schwache propriozeptive Rückmeldungen an das Gehirn. Als Folge baut sich die kortikale Repräsentation weiter ab und es entsteht eine katabole Spirale. EMG-getriggerte Stimulation kann die Spirale umkehren. Dazu spannt der Patient den Beckenboden und die Schließmuskeln an, so gut und fest er kann. Das Gerät misst die Leistungsfähigkeit und legt eine Schwelle fest, ab der das Gerät zur Verstärkung der Kontraktion eine Stimulation dazu schaltet. Wenn zum Beispiel der Patient aus eigener Kraft 10 Mikrovolt Anspannung schafft, setzt die Stimulation ein, sobald er 8 Mikrovolt erreicht.

Dies bewirkt eine stärkere propriozeptive Rückmeldung an das Gehirn, wobei es nicht unterscheiden kann, dass sie künstlich erzeugt wurde. Die kräftige Kontraktion führt zentral zu einer größeren Aktivierung und erzeugt wahrscheinlich auch dezentral bahnende Effekte.

prüfen und den klinischen Wert einer neuen Kombination mit dem Namen Drei-Ziele-Behandlung (3T) zu bestimmen. Eine Übersicht der Technologieunterschiede wird im *Kasten* gegeben.

Eine essenzielle Grundlage für das 3T-Konzept sind Erkenntnisse, dass sich die kortikalen Aktivierungen von gesunden und inkontinenten Personen unterscheiden (9). Bei inkontinenten Patienten sendet das Gehirn „korrupte“ motorische Programme in die Kontinenzorgane, erhält nur schwache sensorische Rückmeldung und befindet sich dadurch im Dauerstress. Durch Koordinationstraining mit Hilfe von EMG-BF verstärkt sich die Aktivität im prämotorischen Kortex und im submotorischen Areal, während gleichzeitig die sensorische und emotionale Aktivität im rostralen Gyrus cinguli zurückgeht. Dieser Zusammenhang ist die Grundlage für den Einsatz von EMG-BF und EMG-getriggelter Stimulation im 3T-Konzept.

Eine Kernhypothese des 3T-Konzeptes ist, dass es nicht ausreicht, sich alleine um die Sphinktermuskeln zu bemühen. Durch Zug der Puborektalisschlinge wird beim Gesunden im Ruhezustand eine Abwinkelung des Analkanals von etwa 90° in Richtung Schambein erreicht. Dieser anorektale Winkel stellt einen wichtigen statischen Kontinenzfaktor dar. Die Stärkung der Zugkraft des M. puborectalis (10) für die Knickverschluss-Komponente ist ein zentrales Behandlungsziel bei 3T.

Es ist jedoch nicht möglich, alle muskulären Strukturen alleine mit gymnastischen Übungen zu kräftigen. Der interne Schließmuskel besteht aus glatter Muskulatur und ist willkürlichen Übungen nicht zugänglich; die langsamen Typ-I-Fasern sind aktiv schwer zu erreichen (11, 12), so dass die Stimulation glatter und langsamer Muskelanteile mit Strom sinnvoll ist.

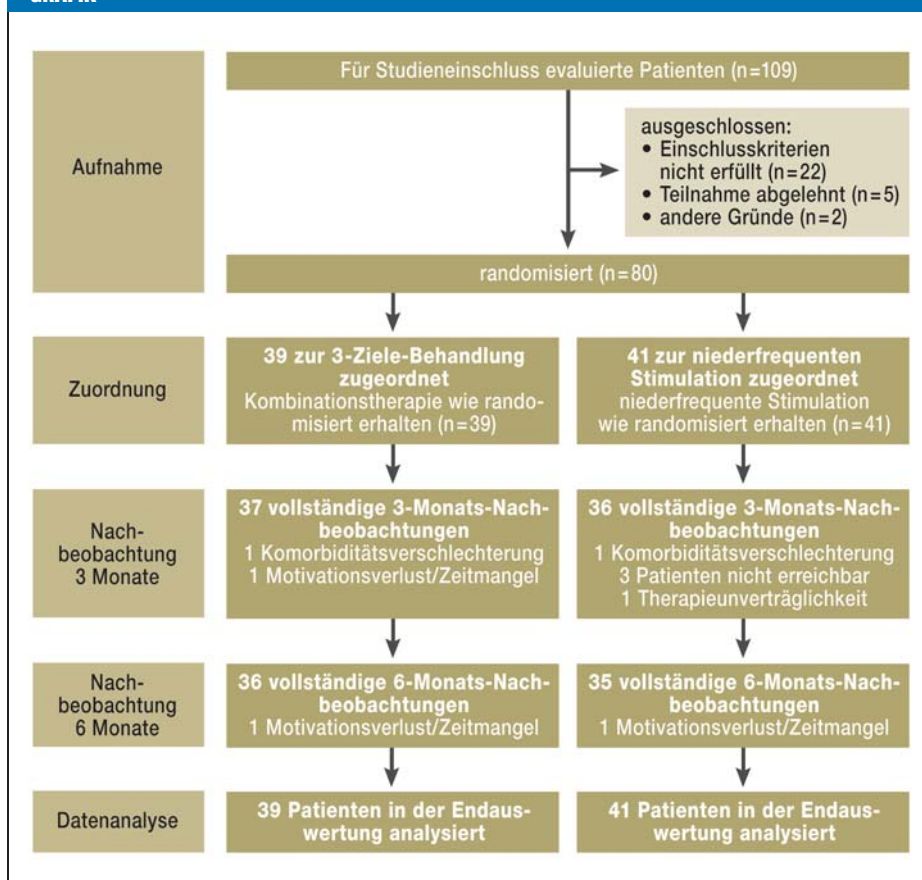
Niederfrequente Stimulation, die in den meisten Studien bei analer Inkontinenz eingesetzt wurde, kann bei der Anwendung am Beckenboden sehr schmerzhaft sein (13–15). Die natürliche Rekrutierung beginnt mit langsamen Muskelfasern und erreicht die schnellen zuletzt. Bei der Aktivierung durch niederfrequenten Strom ist die Reihenfolge umgekehrt (16); langsame Fasern werden deshalb erst zuletzt bei hohen Stromstärken erreicht. Weil das therapeutische Fenster im nervenreichen Beckenboden sehr klein ist, tolerieren viele Patienten die erforderlichen Stromstärken nicht (8, 17).

Die Stimulation mit mittelfrequenten Wechselströmen (MF > 1000 Hz) hat diesen Nachteil nicht, weil sich ihre biologische Wirkung grundlegend von dem „alles oder nichts“ Prinzip der Niederfrequenz unterscheidet (18). Ein Einzelimpuls ist zu schwach, um eine Depolarisation an der Membran auszulösen. Die Wirkung entsteht durch asynchrone Aufsummierung. Dadurch werden weniger Schmerznerven gereizt und die Eindringtiefe ist größer. Im Vergleich zu LFS tolerieren Patienten wesentlich höhere Stromstärken, mit denen starke Kontraktionen der Schließmuskeln und des Beckenbodens erreicht werden (12, 14, 17).

Im 3T-Konzept wird die mittelfrequente Stromform auch als EMG-getriggerte Stimulation eingesetzt, die

GRAFIK

Flussdiagramm der 3T-FILES-Studie



sich in der Neurologie bei der Wiedergewinnung motorischer Fähigkeiten bewährt hat (19). Die EMG-getriggerte Stimulation nutzt schwache anale EMG-Signale zur Auslösung von elektrisch induzierten Kontraktionen und bewirkt dadurch eine stärkere propriozeptive Rückmeldung. Dies unterstützt zentrale und dezentrale Rehabilitationsprozesse.

Zusammengefasst besteht das 3T-Behandlungskonzept aus folgenden Bausteinen:

- Ziel 1: Perineale und puborektale Stimulation der unzugänglichen glatten und schwer erreichbaren tonischen Fasern mit AM-MF.
- Ziel 2: Leistungsgekoppeltes Training der bewussten physischen Muskulatur mit EMG-Biofeedback.
- Ziel 3: Zentrales und dezentrales neuroplastisches Training mit EMG-getriggelter Stimulation.

Die erste Studie zum Vergleich von 3T gegen alleiniges EMG-BF (12, 20) wurde im Jahr 2008 abgeschlossen. Dabei wurden mit 3T doppelt so viele Patienten kontinent (50 % versus 25 %). Der zusätzliche Einsatz von mittelfrequenter Stimulation in der 3T-Gruppe brachte also 25 % zusätzliche Patienten, die kontinent wurden. Diese Patienten kamen insbesondere aus der Gruppe mit Sphinkterverletzungen, wo alleiniges EMG-BF nur mäßig wirksam war (20).

In dieser zweiten Studie wurde erstmalig 3T mit LFS in einer randomisierten kontrollierten Studie verglichen.

Methoden

Eine ausführliche Beschreibung der Methoden sowie entsprechend den CONSORT 2010 Empfehlungen (21) zu berichtende Items findet sich in den ergänzenden Materialien (eSupplement, eKasten).

In Kürze: Die Patienten wurden in der Prüfgruppe mit dem Contrain® Multifunktionstrainer der Firma Procon GmbH Hamburg behandelt. In der Vergleichsgruppe erhielten die Patienten das Gerät EMS H5 4000 Digital. Beide Geräte wurden mit Elektroden des gleichen Typs mit longitudinaler Übertragung ausgestattet, um Applikationsunterschiede zu vermeiden. Die Patienten wurden monatlich zu Kontrollen einbestellt und darüber informiert, dass die Geräte Trainingsparameter speichern. Die Häufigkeit der Übungen pro Tag und die Leistung bei jeder Übung wurde bei dem Contrain-Gerät aufgezeichnet. Das H5-Gerät zeichnete die Stimulationszeit auf.

Die 3T-Behandlung besteht aus AM-MF Stimulation kombiniert mit EMG-BF; eine ausführliche Beschreibung des Behandlungsprotokolls findet sich in der verzeichneten Literatur (12). Die Patienten sollten zu Hau-

TABELLE 1

Merkmale der Patienten zu Studienbeginn getrennt nach Behandlungsart

	3T			LFS			p ¹
	n	MW	SD	n	MW	SD	
Alter (Jahre)	39	62,34	11,81	41	63,53	9,64	0,6372
Körpermassenindex (kg/m ²)	38	27,38	5,17	40	26,20	4,18	0,4625
Inkontinenzdauer (Monate)	39	24,77	30,40	41	26,68	21,60	0,1716
Ruhedruck	35	33,14	7,02	36	31,64	8,96	0,9862
Kneifdruck	35	52,60	11,93	36	49,61	12,18	0,2237
Anzahl Geburten	31	2,10	1,08	34	1,94	1,07	0,5084
	n	%	n	%			p ²
Inkontinenzgrad I	4	10,3	5	12,2			1,0000
Inkontinenzgrad II	33	84,6	33	80,5			
Inkontinenzgrad III	2	5,1	3	7,3			
	n	%	n	%			p ³
Sphinkterschaden	8	20,5	6	14,6			0,5640
Empfindungsverlust	2	5,1	2	4,9			1,0000
Deszensus perinei	5	12,8	5	12,2			1,0000
Rektozele	22	56,4	24	58,4			1,0000
Hysterektomie	14	35,9	20	48,8			0,2667
Harninkontinenz	8	20,5	15	36,6			0,1413
Rektummukosaprolaps	25	64,1	30	73,2			0,4713
Fistel-OP	5	12,8	5	12,2			1,0000
Hämorrhoidektomie	6	15,4	4	9,8			0,5133
Diabetes mellitus	4	10,2	2	4,9			0,4261
Flosamen	4	10,3	7	17,1			0,5196
Loperamid	1	2,6	3	7,3			0,6158

3T, triple target treatment; LFS, Niederfrequenzstimulation; n, Fallzahl; MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung, p¹, p-Wert exakter zweiseitiger U-Test; p², p-Wert exakter zweiseitiger Cochran-Armitage Trend-Test; p³, p-Wert zweiseitiger exakter Test nach Fisher

se am Morgen mit einer alternierenden Kombination für 20 Minuten trainieren, am Abend mit EMG-getriggter Stimulation für ebenfalls 20 Minuten.

In der LFS-Gruppe wurden Einstellungen verwendet, die den üblichen Parametern von LFS bei analer Inkontinenz entsprechen (14). Bei der Einweisung wurden die LFS-Patienten wie die Patienten der 3T-Gruppe zur aktiven Mitarbeit bei der Stimulation motiviert. Um Verzerrungen hinsichtlich der Trainingszeiten und -dauer zwischen 3T und LFS zu vermeiden, wurden Patienten der LFS-Gruppe instruiert, sowohl morgens als auch abends je 20 Minuten zu trainieren.

Eingeschlossen wurden Patienten mit analer Inkontinenz ab Grad I jedweder Genese, bei denen die erste Interventionsstufe aus Stuhlregulation, Verhaltensänderungen und Beckenbodengymnastik keinen zufrieden-

stellenden Erfolg gebracht hatte. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Überlaufinkontinenz, Rektumprolaps III⁰, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, Patienten, die mental oder intellektuell nicht zu einem selbstständigen Training befähigt waren, einem Alter unter 18 Jahren, Patientinnen mit gesicherter oder möglicher Schwangerschaft und Patienten ohne schriftliche Einverständniserklärung.

Im Unterschied zur 3T-AI Studie (12) wurden die Patienten nicht am Tag der Aufklärung rekrutiert, sondern erhielten ein bis zwei Wochen Bedenkzeit.

Ziel der Studie war es, einen Unterschied zwischen 3T und LFS zur Behandlung der analen Inkontinenz nach sechs Monaten Behandlungszeit zu zeigen.

Primärer Endpunkt war der Cleveland Clinic Inkontinenz Score (CCS) in seiner validierten deutschen Fassung (22) nach sechs Monaten im Vergleich zur Eingangsuntersuchung. Der CCS hat Werte von 0 (kontinent) bis 20 (vollständig inkontinent). Die Behandlung begann am Tag der Randomisierung. Die sekundären Endpunkte sind ausführlich in den ergänzenden Materialien beschrieben (*eKasten*). Patienten füllten die Fragebögen selbstständig zur Eingangsuntersuchung, sowie drei und sechs Monate nach Randomisierung aus.

Randomisierung, Verblindung, Fallzahlplanung und statistische Verfahren sind vollständig in den ergänzenden Materialien beschrieben.

Das Universitätsklinikum Gießen-Marburg, Campus Gießen, war der Sponsor der Studie. Sie wurde finanziell von der Procon GmbH unterstützt.

Ergebnisse

Studiendetails

In die Studie wurden die geplanten 80 Teilnehmer aufgenommen; sie startete am 25. 5. 2009 und endete am 10. 11. 2010 planmäßig nach der 6-Monats-Nachbeobachtung des zuletzt rekrutierten Patienten. Von 109 potenziellen Studienteilnehmern nahmen 80 Patienten an der Studie teil und wurden entweder auf die 3T-Behandlung oder LFS randomisiert (*Grafik*). Nach Gruppen getrennte Charakteristika der Studienteilnehmer zur Eingangsuntersuchung sind in *Tabelle 1* sowie in den Zeilen zur Eingangsuntersuchung (Baseline) in *Tabelle 2* dargestellt. Die Gruppen waren hinsichtlich der bei der Randomisierung verwendeten Balancierungsvariablen vergleichbar. Insgesamt 65 (81,12 %) Patienten waren weiblich. Bei der Eingangsuntersuchung hatten 9 (11,25 %), 66 (82,50 %) und 5 (6,25 %) der Studienteilnehmer die Inkontinenzgrade I, II und III. Etwa 18 % der Patienten hatte einen endosonografisch diagnostizierten Sphinkterschaden; Lokalisation und Ausmaß waren ähnlich. 36 % der Patienten waren sowohl Stuhl- als auch Harninkontinent.

Hauptzielkriterium

In der Intention-to-Treat-Analyse war die Verringerung im CCS von der Eingangsuntersuchung zur 6-Monats-Nachbeobachtung in der 3T-Gruppe signifikant höher als in der LFS-Gruppe ($p = 9,8 \times 10^{-10}$)

TABELLE 2

Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) der kontinuierlichen Haupt- und Nebenzieldkriterien je Behandlungsgruppe je Behandlungsart

Zielkriterium	Beobachtung (Monate)	3T vs LFS		3T				LFS			
		Med diff (95%-KI)	p ^{*1}	MW	SD	Med diff (95%-KI)	p ^{*2}	MW	SD	Med diff (95%-KI)	p ^{*2}
Hauptzielkriterium											
CCS	Baseline	1 (-1 – 3)	0,3390	9,9	4,1			9,1	3,6		
	3	-3 (-5 – -1)	0,0018	6,2	4,2	-4 (-5,5 – -3)	1,57 · 10 ⁻⁷	9,3	4,0	0 (-1,5 – 2)	0,8069
	6	-7 (-9 – -5)	9,8 · 10 ⁻¹⁰	3,1	4,2	-7 (-9 – -5,5)	5,8 · 10 ⁻¹¹	9,6	3,9	1 (0 – 2)	0,0645
Nebenzieldkriterien											
Vaizey	Baseline	0 (-1 – 2)	0,5751	12,3	4,2			12,0	3,5		
	3	-5 (-8 – -3)	1,9 · 10 ⁻⁵	7,5	5,3	-5,5 (-7 – -4,5)	5,6 · 10 ⁻⁸	12,4	3,7	0,5 (-1 – 2,5)	0,5652
	6	-10 (-12 – -8)	6,4 · 10 ⁻¹²	3,8	5,0	-8,3 (-11 – -7,5)	5,8 · 10 ⁻¹¹	12,6	3,5	1 (0 – 2)	0,0965
Lebensstil	Baseline	0,1 (-0,3 – 0,4)	0,5958	3,0	0,8			3,0	0,8		
	3	0,6 (0,2 – 0,9)	0,0001	3,6	0,5	0,8 (0,6 – 1,0)	7,5 · 10 ⁻⁹	2,9	1,0	0 (-0,3 – 0,3)	0,9426
	6	0,7 (0,4 – 1)	1,1 · 10 ⁻⁸	3,8	0,4	1 (0,75 – 1,3)	2,4 · 10 ⁻⁷	2,9	1,0	0 (-0,3 – 0,2)	0,9351
Verhalten	Baseline	0,1 (-0,3 – 0,4)	0,6680	2,2	0,9			2,2	0,9		
	3	1,2 (0,8 – 1,6)	1,0 · 10 ⁻⁷	3,3	0,8	1,1 (0,8 – 1,4)	1,2 · 10 ⁻¹⁰	2,1	0,9	0 (-0,2 – 0,2)	0,5124
	6	1,6 (1,1 – 2)	2,5 · 10 ¹⁰	3,6	0,7	1,4 (1 – 1,7)	3,3 · 10 ⁻¹⁰	2,2	1,0	0 (-0,2 – 0,2)	0,9776
Depression	Baseline	0,2 (-0,1 – 0,5)	0,3383	3,4	0,9			3,2	0,9		
	3	0,4 (0,1 – 0,8)	0,0029	3,9	0,5	0,5 (0,2 – 0,9)	3,3 · 10 ⁻⁵	3,2	1,0	0 (-0,2 – 0,3)	0,7536
	6	0,5 (0,2 – 0,9)	0,0003	4,0	0,4	0,6 (0,4 – 1)	2,4 · 10 ⁻⁵	3,2	1,0	0,1 (-0,1 – 0,3)	0,4420
Peinlichkeit	Baseline	0,3 (0 – 0,7)	0,2563	2,8	0,9			2,6	0,9		
	3	0,7 (0,3 – 1,3)	0,0002	3,5	0,7	1 (0,7 – 1,3)	1,9 · 10 ⁻⁵	2,8	0,9	0,2 (-0,1 – 0,8)	0,2004
	6	1 (0 – 1,7)	0,0001	3,7	0,7	1,2 (1 – 1,5)	2,1 · 10 ⁻⁵	2,9	1,0	0,7 (0,2 – 1)	0,0030
ICIQ-SF	Baseline	-1 (-4 – 2)	0,4431	8,0	2,9			9,2	3,6		
	3	-4 (-7 – -1)	0,0103	5,1	2,4	-4,5 (-)	0,0625	9,2	3,7	-0,5 (-)	1,0000
	6	-5 (-8 – -3)	0,0012	4,0	2,8	-6 (-7 – -1)	0,0313	9,4	3,3	0,5 (-)	0,9375
Ruhedruck	Baseline	0 (-1,6 – 2)	0,9597	33,1	6,6			31,7	8,4		
	3	1 (-1 – 2)	0,4657	33,8	6,6	1,5 (1 – 4)	0,0301	31,6	9,0	1 (-10 – 2)	0,4063
	6	2 (0 – 3,6)	0,1059	35,4	6,0	2,5 (2 – 3,5)	1,5 · 10 ⁻⁶	32,3	8,9	1,5 (1 – 2,3)	0,0071
Kneifdruck	Baseline	1 (-0,1 – 4)	0,2284	52,4	10,4			49,8	11,4		
	3	2 (0 – 5)	0,0482	53,5	11,0	1,5 (1 – 2,5)	0,0007	49,6	12,0	1 (-7 – 1,5)	0,4648
	6	3,9 (1 – 6)	0,0140	55,6	9,9	3 (2,5 – 5,5)	1,6 · 10 ⁻⁶	49,8	13,1	1 (0 – 2)	0,0610

3T, triple target treatment; LFS, Niederfrequenzstimulation; CCS, Cleveland Clinic Scores 0 (kontinent) bis 20 (inkontinent); adaptierter Vaizey Score, 0 (kontinent) bis 24 (inkontinent); Harninkontinenz: International Consultation on Incontinence Questionnaire Short Form, ICIQ-SF 0 (kontinent) bis 16 (inkontinent); Med diff, Mediendifferenz; SD, Standardabweichung; 95%-KI, exaktes 95%-Hodges-Lehmann Konfidenzintervall; p^{*1}, exakter zweiseitiger U-Test, p^{*2}, exakter zweiseitiger Wilcoxon Rangsummentest, absolute Häufigkeiten je Behandlungsgruppe: 3T n = 39; LFS n = 41, absolute Häufigkeiten je Behandlungsgruppe für den Vergleich des ICIQ-SF: 3T n = 8, LFS n = 13

(Tabelle 2). Die Verbesserung in der 3T-Gruppe nach sechs Monaten gegenüber der Eingangsuntersuchung betrug median 7 Punkte (95%-Konfidenzintervall: 5,5–9; p = 5,8 × 10⁻¹¹), aber es gab keine Veränderung in der LFS-Gruppe nach sechs Monaten gegenüber der Eingangsuntersuchung (Verschlechterung Median 1 Punkt; 95%-KI: 0–2; p = 0,0645). Die Ergebnisse der per-Protokoll-Analyse sind vergleichbar (eTabelle).

Nebenzieldkriterien

Es bestätigen sich die Resultate für das Hauptzielkriterium (Tabelle 2). So unterschieden sich die beiden Behandlungsgruppen im CCS zwischen der Eingangsuntersuchung und der 3-Monats-Nachbeobachtung. Unterschiede wurden zugunsten von 3T im Vergleich mit LFS ebenfalls im adaptierten Vaizey Score gefunden, in jeder Dimension der Lebensqualität, der Harninkontinenz sowie der Manometrie (Tabelle 2).

TABELLE 3

Erfolgsbilanz zur letzten Nachbeobachtung

Erfolgsbilanz	3T		LFS	
	n	%	n	%
kontinent	21	53,8	0	0,0
Inkontinenzgrad verbessert	11	28,2	2	4,9
Inkontinenzfrequenz verbessert	1	2,6	0	0,0
keine Verbesserung	4	10,3	34	82,9
früher Abbruch	2	5,1	5	12,2
gesamt	39	100,0	41	100,0

absolute Häufigkeiten und Prozentangabe: 3T, triple target treatment; LFS, Niederfrequenzstimulation; p-Wert des zweiseitigen exakten Cochran-Armitage Trend-Tests $p = 1,3 \times 10^{-13}$; Odds Ratio und exaktes 95%-Konfidenzintervall für die Veränderung um 1 Einheit: 0,1880 (0,0839 – 0,3470).

Tabelle 3 zeigt den Behandlungserfolg für alle Patienten, der eine Überlegenheit von 3T zeigt ($p = 3,4 \times 10^{-12}$). Am Ende der Behandlungszeit waren 53,85 % der Patienten in der 3T-Gruppe kontinent, aber kein Patient in der LFS-Gruppe (95%-KI für absolute Risikoreduktion 37,18 %–69,91 %; $p = 1,01 \times 10^{-6}$). Keine Verbesserung oder gar eine Verschlechterung wurden von 10,3 % der Patienten in der 3T-Gruppe berichtet, aber für 82,9 % der LFS-Gruppe (odds ratio für Änderung um 1 Einheit: 0,1880; 95%-KI 0,0839–0,3470; $p = 1,3 \times 10^{-13}$).

Nebenwirkungen wurden in der 3T-Gruppe nicht berichtet. In der LFS-Gruppe klagte etwa die Hälfte der Patienten über Schmerzen während der Stimulation; einige Patienten berichteten von einem Druckgefühl, das über mehrere Stunden nach der Übung bestand. Ein Teil der Patienten konnte motiviert werden, motorisch wirksame Stromstärken während der Übungen zu verwenden, aber 22 % der Patienten in der LFS-Gruppe tolerierten diese Stromstärken nicht und blieben unter der motorischen Schwelle von etwa 20 mA.

Diskussion

Die Ergebnisse für die 3T-Behandlung aus der Vergleichsstudie gegen alleiniges EMG-BF wurden in dieser zweiten randomisierten Studie bestätigt. Diesmal erscheinen die Effektunterschiede noch stärker, weil der großen Anzahl symptomfreier Patienten nach der 3T-Behandlung ein völliges Versagen von LFS gegenübersteht. Der mangelhaften Wirkung dieser Stromform kommt durch ihre gegenwärtige Monopolstellung im Hilfsmittelverzeichnis eine besondere Bedeutung zu. Die Unwirksamkeit dieser Behandlungsform entspricht jedoch den Resultaten anderer randomisierter Studien (14, 23).

Während der Planung für diese Studie basierte unsere private Meinung zum Grund des Versagens von LFS auf der Annahme, dass die Patienten wegen Schmerzen keine kontraktil wirksamen Stromstärken akzeptieren

(14). Zu einem gewissen Anteil bestätigte sich dies in der Studie: 22 % der Patienten bleiben unterhalb der motorischen Schwelle. Andere Patienten gewöhnten sich jedoch an höhere Stromstärken; die mittlere Stromstärke am Ende der Behandlungen betrug 45,6 mA (SD 14,27 mA). Aber auch diese Patienten erreichten keine funktionale Verbesserung.

Unsere gegenwärtige Hypothese zur Physiologie der unterschiedlichen Wirkung von LFS und AM-MF ist, dass die Eindringtiefe der Stimulation ganz wesentlich die Wirkung bestimmt, um die Levatorplatte umfassend zu erfassen, insbesondere den M. puborectalis. Diese Hypothese beruht auf den unterschiedlichen Schilderungen in beiden Gruppen, wie die Patienten die passiven Kontraktionen empfinden. Obwohl beide Gruppen mit den gleichen Rektalelektroden ausgestattet waren, um Übertragungsdifferenzen zu vermeiden, fühlten die LFS-Patienten auch bei Stromstärken von mehr als 40 mA nur Sphinkterkontraktionen; diese wurden zum Teil als sehr unangenehm beschrieben. 3T-Patienten berichteten mehrheitlich über ein „Fahrstuhlgefühl“, das nur bei starken Kontraktionen der Puborectalissschlinge auftritt und bei dem sich der Beckenboden deutlich sichtbar anhebt. Die tolerierten Stromstärken bei der Mittelfrequenz waren erheblich höher als bei LFS; am Beginn der Behandlung im Mittel 127 mA (SD 34 mA), am Ende 253 mA (SD 95 mA).

Möglicherweise trägt ein weiterer Teil der 3T-Behandlung maßgeblich zum Erfolg bei, nämlich die EMG-getriggerte Stimulation mit einer computerberechneten gleitenden Triggerschwelle. Die vom Gerät erzwungene starke gedankliche Konzentration während dieser Übung führt wahrscheinlich zu einer besseren zentralmotorischen Präsenz und Kontrolle (24) als das traditionelle EMG-BF ohne Stromunterstützung. Bei der üblichen alternierenden Kombination aus Stimulation und Biofeedback ist die Reihenfolge der vier Schritte: Anspannen–Entspannen–Stimulation–Entspannen usw. Erfahrungsgemäß gelingt es aber nur ausgeruhten Patienten gut, dabei die Konzentration zu behalten. Bei der EMG-getriggerten Stimulation erfolgt die Stimulation nur als „Belohnung für korrektes Anspannen“, wobei das Programm die Leistung überwacht: Anspannen–Stimulation–Entspannen. Das EMG-getriggerte Programm ist möglicherweise wirksamer als das alternierende Trainingsregime. Sobald das Triggerprogramm zugeschaltet wird, zeigen die EMG-Aufzeichnungen der Geräte häufig Zuwächse von 50 % und mehr, so dass sich die Frage stellt, warum das alternierende EMG-BF überhaupt verwendet wird. Didaktisch verstehen viele Patienten das Triggerprogramm jedoch erst, wenn sie das alternierende Programm verinnerlicht haben.

Obwohl die Beobachtungszeit in dieser Studie mit sechs Monaten um drei Monate kürzer ist als in der 3T-AI-Studie, erreichten die 3T-Patienten in etwa gleich gute Resultate. Dies sollte jedoch nicht in dem Sinne verstanden werden, dass sechs Monate ausreichen, um ein optimales Ergebnis zu erreichen. Die schnellere Verbesserung ist zum Teil ein statistischer Effekt, der sich aus der unterschiedlichen Rekrutierung

KERNAUSSAGEN

- Die häufigste Ursache analer Inkontinenz liegt in der Schwäche von Muskelgruppen im Beckenboden.
- Die Reaktionsfähigkeit der Schließmuskulatur soll durch gezieltes Training wiederhergestellt werden.
- Aus anatomischen Gründen ist es nicht möglich, alle Elemente des Kontinenzorgans alleine mit gymnastischen Übungen zu trainieren. Die Wirksamkeit eines Trainings der bewussten phasischen Muskulatur mit EMG-Biofeedback wird durch eine zusätzliche mittelfrequente Elektrostimulation (AM-MF) der unzugänglichen glatten und schwer erreichbaren tonischen Fasern signifikant gesteigert.
- In den 3T-Studien wurden mit der Kombination aus EMG-Biofeedback plus AM-MF 50 % kontinent; 25 % bei EMG-Biofeedback. AM-MF ist der bisher üblichen niederfrequenten Stimulation (LFS) deutlich überlegen.
- Mit Niederfrequenzstimulation (LFS) wurde in dieser Studie kein einziger Patient kontinent. Die funktionale Unwirksamkeit von LFS bei analer Inkontinenz wurde in nunmehr drei randomisierten Therapiestudien gefunden.

ergibt. Die zusätzliche Bedenkzeit von ein bis zwei Wochen führte zu einer besseren Selektion motivierter Patienten und die erhöhte Compliance hat sicher auch das Ergebnis beeinflusst. Die empirischen Erfahrungen außerhalb der 3T-Studien zeigen, dass die Ergebnisse bei etwa der Hälfte der Patienten drei bis vier Jahre vorhalten und danach häufig eine Auffrischungsbehandlung nachgefragt wird. Bei etwa 10 bis 15 % der Patienten scheint eine Dauerbehandlung vorteilhafter zu sein. Bei anderen Patienten begrenzt das fortschreitende Alter die Erfahrungen. Hier sind weitere Studien unter kontrollierten Bedingungen erforderlich.

Eine Limitierung dieser Studie ist, dass die beiden Geräte aus technischen Gründen nicht verblindet werden konnten und die Studie nur mit verblindeten Nachbeobachtern durchgeführt wurde. Ein weiterer Aspekt ist, dass in der Vergleichsgruppe LFS ohne Kombination mit Biofeedback getestet wurde. Hätten die Autoren in dieser Studie anstelle von LFS die Kombination aus EMG-BF plus LFS mit 3T verglichen, wäre ihre Ergebnis-Erwartung die aus der 3T-AI-Studie gewesen, weil die Unwirksamkeit von LFS bereits zuvor gezeigt worden war (14, 23). Dieses hätte die erforderlichen Fallzahlen vervierfacht, jedoch keinen wesentlichen zusätzlichen Erkenntnisgewinn gebracht.

Zusammen mit der 3T-AI-Studie zeigt diese Studie, dass die 3T-Behandlung sowohl EMG-BF als auch LFS überlegen ist. Gleichzeitig konnte belegt werden, dass LFS bei analer Inkontinenz unwirksam ist. 3T sollte anstelle von LFS in der klinischen Routine verwendet werden, und die Ergebnisse der vorliegenden Evidenz sollten Eingang in das Hilfsmittelverzeichnis finden.

Studienregistrierung

<http://register.germanctr.de>, DRKS-ID: DRKS00000138

Studienprotokoll

Der Antrag an die Ethikkommission wird vom korrespondierenden Autor auf Anfrage zur Verfügung gestellt.

Interessenkonflikt

Die Studie wurde von der Procon GmbH, Hamburg, unterstützt.

Thilo Schwandner hat im Rahmen dieser Studie die Unterstützung der Firma Procon entgegengenommen. Die finanzielle Unterstützung erstreckte sich auf das Bereitstellen der in dieser Studie verwendeten Elektrostimulationsgeräte.

Walter Kierer und Thilo Schwandner haben die Reisekosten und Kursgebühr für eine Schulung zur Obstipation von der Procon GmbH erstattet bekommen.

Thilo Schwandner hat einen Flying Doctor-Vertrag mit der Firma Ethicon bzgl. STARR und TRANSTARR Operationen (Obstipation); die Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Transplantationschirurgie der Universität Gießen erhält Honorare für die Durchführung von Hospitationen in der Gießener Klinik auf dem Gebiet der Koloproktologie.

Thilo Schwandner erhält Honorare der Firma Ethicon für Vorträge auf dem Gebiet der Koloproktologie sowie Honorare für Vorträge der Firma Cook auf dem Gebiet der Fistelchirurgie. Darüber hinaus erhielt Thilo Schwandner Forschungsgelder der Firma Cook.

Alle anderen Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Manuskriptdaten

eingereicht: 24. 2. 2011, revidierte Fassung angenommen: 20. 7. 2011

LITERATUR

1. Probst M, Pages H, Riemann JF, Eickhoff A, Raulf F, Kolbert G: Dtsch Arztebl Int 2010; 107: 596–601.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence: Faecal incontinence: The management of faecal incontinence in adults. Clinical Guideline CG49, 2007; 309–10. web: www.nice.co.uk [04.06.2011]
3. Spitzenverband Bund der Krankenkassen: Hilfsmittelverzeichnis § 139 SGB V; Neufassung Produktgruppe 09 „Elektrostimulation/-therapie vom 22. 11. 2007, Bundesanzeiger Nr. 218, Abschnitt PG 09.37.03; 2007. web: www.gkv-spitzenverband.de. [Last accessed on 4 June 2011]
4. Enck P, Van der Voort IR, Klosterhalfen S: Biofeedback therapy in fecal incontinence and constipation. Neurogastroenterol Motil 2009; 21: 1133–41.
5. Norton C, Cody JD, Hosker G: Biofeedback and/or sphincter exercises for the treatment of faecal incontinence in adults. Cochrane Database Syst Rev 2006; 3: CD002111.
6. Hosker G, Cody JD, Norton CC: Electrical stimulation for faecal incontinence in adults. Cochrane Database Syst Rev 2007: CD001310.
7. Vonthein R, Hemmelmann C, König IR, Schwandner T, Bruch H-P, Ziegler A: Therapiestudien mit Medizinprodukten: mangelnde Qualität illustriert anhand analer Inkontinenz. Zentralbl Chir 2011; [in press]
8. Hoffmann W, Liedke S, Dombo O, Otto U: Die Elektrostimulation in der Therapie der postoperativen Harninkontinenz. Therapeutischer Nutzen unter Berücksichtigung der Lebensqualität. Urologe A 2005; 44: 33–40.
9. Di Gangi Herms AMR: Neuroplastizität des ZNS : Kortikale Reorganisation bei Stress-Inkontinenz von Frauen. Fakultät für Informations- und Kognitionswissenschaften, Eberhard Karls Universität Tübingen; 2007: <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:bsz:21-opus-28133>.
10. Fernandez-Fraga X, Azpiroz F, Malagelada JR: Significance of pelvic floor muscles in anal incontinence. Gastroenterology 2002; 123: 1441–50.
11. Boyington AR, Dougherty MC, Kasper CE: Pelvic muscle profile types in response to pelvic muscle exercise. Int Urogynecol J 1995; 6: 68–72.
12. Schwandner T, König IR, Heimerl T, et al.: Triple target treatment (3T) is more effective than biofeedback alone in anal incontinence: The 3T-AI Study. Dis Colon Rectum 2010; 53: 1007–16.

13. Fall M: Advantages and pitfalls of functional electrical stimulation. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1998; 168: 16–21.
14. Norton C, Gibbs A, Kamm MA: Randomized, controlled trial of anal electrical stimulation for fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 2005; 49: 190–6.
15. Ohlsson BL: Effects of some different pulse parameters on the perception of intravaginal and intra-anal electrical stimulation. *Med Biol Eng Comput* 1988; 26: 503–8.
16. Stephens JA, Garnett R, Buller NP: Reversal of recruitment order of single motor units produced by cutaneous stimulation during voluntary muscle contraction in man. *Nature* 1978; 272: 362–4.
17. Telford KJ, Faulkner G, Hosker GL, Kiff ES, Hill J: The strength duration test: a novel tool in the identification of occult neuropathy in women with pelvic floor dysfunction. *Colorectal Dis* 2004; 6: 442–5.
18. Bromm B, Lullies H: Über den Mechanismus der Reizwirkung mittelfrequenter Wechselströme auf die Nervenmembran. *Pflugers Arch* 1966; 289: 215–26.
19. Hummelsheim H, Amberger S, Mauritz KH: The influence of EMG-triggered electrical muscle stimulation on motor recovery of the centrally paretic hand. *Eur J Neurol* 1996; 3: 245–54.
20. Schwandner T, König IR, Kierer W, et al.: 3T-AI: Ein neuer, mit höherer Evidenz versehener Behandlungsalgorithmus bei analer Inkontinenz. *Zentralbl Chir* 2011; [in press]
21. Pittler MH, Blumle A, Meerpohl JJ, Antes G: CONSORT 2010: Aktualisierte Leitlinie für Berichte randomisierter Studien im Parallelgruppen-Design. *Dtsch Med Wochenschr* 2011; 136: e20–3.
22. König IR, Schwandner T, Roblick M, Heimerl A, Ziegler A: Deutschsprachige Fragebögen zur standardisierten Erfassung von Stuhlinkontinenz und Lebensqualität. *Dtsch Med Wochenschr* 2009; 134: 239–42.
23. Naimy N, Lindam AT, Bakka A, et al.: Biofeedback vs. electrostimulation in the treatment of postdelivery anal incontinence: a randomized, clinical trial. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 2040–6.
24. Kern MK, Arndorfer RC, Hyde JS, Shaker R: Cerebral cortical representation of external anal sphincter contraction: effect of effort. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 286: G304–11.

Anschrift für die Verfasser

Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Andreas Ziegler
 Institut für Medizinische Biometrie und Statistik
 Universität zu Lübeck
 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
 Maria-Goeppert-Straße 1
 23562 Lübeck
 ziegler@imbs.uni-luebeck.de

SUMMARY

Triple-Target Treatment Versus Low-Frequency Electrostimulation for Anal Incontinence—A Randomized Controlled Trial

Background: In the nonsurgical treatment of anal incontinence, the combination of amplitude-modulated medium-frequency stimulation and electromyographic biofeedback (EMG-BF), known as triple-target treatment (3T), is superior to EMG-BF alone. The aim of this trial is to compare 3T with the standard treatment, low-frequency stimulation (LFS).

Methods: 80 patients with anal incontinence of Grade I or higher who presented to physicians or centers specialized in coloproctology were enrolled in this multicenter randomized trial with blinded observer. The trial had an open parallel-group design. Randomization was performed centrally by telephone. The primary endpoint was the Cleveland Clinic Score (CCS) after self-training at home with either 3T or LFS in two 20-minute sessions per day for 6 months. The secondary endpoints included the proportion of patients regaining continence, and the patients' quality of life (QoL). On completion of the trial as planned, the results were evaluated with an intention-to-treat analysis. Study registration: DRKS00000138 (<http://register.germanctr.de>).

Results: 39 patients were randomized to 3T, and 41 to LFS. After 6 months of treatment, the CCS (mean ± standard deviation) was 3.1 ± 4.2 in the 3T group and 9.6 ± 3.9 in the LFS group. The median improvement in the CCS at 6 months compared to baseline was 7 points greater in the 3T group than in the LFS group (95% CI: 5–9, p<0.001). Anal continence was regained by 54% of the 3T patients, but none of the LFS patients (95% CI for the difference: 37.18% – 69.91%, p<0.001). QoL scores were higher in all dimensions in the 3T group than in the LFS group. No major adverse effects occurred in either group.

Conclusion: 3T is superior to LFS in the treatment of anal incontinence. The available evidence suggests that the success of 3T is based on the combined effect of biofeedback and medium-frequency stimulation. LFS of the type applied in this trial has no effect. 3T should be used in routine clinical practice instead of LFS.

Zitierweise

Schwandner T, Hemmelmann C, Heimerl T, Kierer W, Kolbert G, Vonthein R, Weinel R, Hirschburger M, Ziegler A, Padberg W: Triple-target treatment versus low-frequency electrostimulation for anal incontinence—a randomized controlled trial. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(39): 653–60. DOI: 10.3238/arztebl.2011.0653

 Mit „e“ gekennzeichnete Literatur: www.aerzteblatt.de/lit3911

The English version of this article is available online: www.aerzteblatt-international.de

eSupplement, eKasten, eGrafik: www.aerzteblatt.de/11m0653

ORIGINALARBEIT

Drei-Ziele-Behandlung vs. niederfrequente Elektrostimulation bei analer Inkontinenz

Eine randomisierte kontrollierte Studie

Thilo Schwandner*, Claudia Hemmelmann*, Tankred Heimerl, Walter Kierer, Gerd Kolbert, Reinhard Vonthein, Rolf Weinel, Markus Hirschburger, Andreas Ziegler, Winfried Padberg

eLITERATUR

- e1. Schwandner T, König IR, Heimerl T, et al.: Triple target treatment (3T) is more effective than biofeedback alone in anal incontinence: The 3T-AI Study. *Dis Colon Rectum* 2010; 53: 1007–16.
- e2. Hummelsheim H, Amberger S, Mauritz KH: The influence of EMG-triggered electrical muscle stimulation on motor recovery of the centrally paretic hand. *Eur J Neurol* 1996; 3: 245–54.
- e3. Kern MK, Arndorfer RC, Hyde JS, Shaker R: Cerebral cortical representation of external anal sphincter contraction: effect of effort. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 286: G304–11.
- e4. Schwandner T, König IR, Kierer W, et al.: 3T-AI: Ein neuer, mit höherer Evidenz versehener Behandlungsalgorithmus bei analer Inkontinenz. *Zentralbl Chir* 2011; [in press]
- e5. Norton C, Gibbs A, Kamm MA: Randomized, controlled trial of anal electrical stimulation for fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 2005; 49: 190–6.
- e6. König IR, Schwandner T, Roblick M, Heimerl A, Ziegler A: Deutschsprachige Fragebögen zur standardisierten Erfassung von Stuhlinkontinenz und Lebensqualität. *Dtsch Med Wochenschr* 2009; 134: 239–42.
- e7. Rockwood TH, Church JM, Fleshman JW, et al.: Fecal incontinence quality of life scale: quality of life instrument for patients with fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 9–17.
- e8. Parks AG: Royal Society of Medicine, Section of Proctology; Meeting 27 November 1974. President's Address. Anorectal incontinence. *Proc R Soc Med* 1975; 68: 681–90.
- e9. Pahlke F, König IR, Ziegler A: Randomization in treatment arms (RITA): Ein Randomisierungs-Programm für klinische Studien. *Inform Biom Epidemiol Med Biol* 2004; 35: 1–22.
- e10. Nordle O, Brantmark B: A self-adjusting randomization plan for allocation of patients into two treatment groups. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 22: 825–30.
- e11. Agresti A, Min Y: On small-sample confidence intervals for parameters in discrete distributions. *Biometrics* 2001; 57: 963–71.
- e12. Vaizey CJ, Carapeti E, Cahill JA, Kamm MA: Prospective comparison of faecal incontinence grading systems. *Gut* 1999; 44: 77–80.
- e13. Avery K, Donovan J, Peters TJ, Shaw C, Gotoh M, Abrams P: ICIQ: a brief and robust measure for evaluating the symptoms and impact of urinary incontinence. *Neurourol Urodyn* 2004; 23: 322–30.
- e14. Vaizey CJ, Kamm MA, Turner IC, Nicholls RJ, Woloszko J: Effects of short term sacral nerve stimulation on anal and rectal function in patients with anal incontinence. *Gut* 1999; 44: 407–12.

ORIGINALARBEIT

Drei-Ziele-Behandlung vs. niederfrequente Elektrostimulation bei analer Inkontinenz

Eine randomisierte kontrollierte Studie

Thilo Schwandner*, Claudia Hemmelmann*, Tankred Heimerl, Walter Kierer, Gerd Kolbert, Reinhard Vonthein, Rolf Weinel, Markus Hirschburger, Andreas Ziegler, Winfried Padberg

Methoden

Interventionen

Die Patienten wurden in der Prüfgruppe mit dem Contrain® Multifunktionstrainer der Firma Procon GmbH Hamburg behandelt. In der Vergleichsgruppe erhielten die Patienten das Gerät EMS H5 4000 Digital. Beide Geräte wurden mit Elektroden des gleichen Typs mit longitudinaler Übertragung ausgestattet, um Applikationsunterschiede zu vermeiden. In der LFS-Gruppe wurden die Patienten mit biphasischen Impulsen mit einer Frequenz von 40 Hz stimuliert. Die Impulslänge betrug 260 μ Sekunden. In der 3T-Gruppe wurden mittelfrequente Impulse von 1 und 5 μ Sekunden zu biphasischen Impulsketten mit einer Frequenz von 40 Hz zusammengefasst, so dass die Modulationen in beiden Gruppen gleich waren.

Die Patienten wurden mit anal liegender Elektrode in das Gerät eingewiesen. Die Patienten wurden monatlich zu Kontrollen einbestellt. Sie wurden darüber informiert, dass die Geräte Trainingsparameter speichern.

Prüfgruppe 3T: Kombination EMG-BF plus Elektrostimulation

Die 3T-Behandlung besteht aus AM-MF-Stimulation kombiniert mit EMG-BF; eine ausführliche Beschreibung des Behandlungsprotokolls findet sich in (e1). Die Patienten sollten zu Hause am Morgen mit einer alternierenden Kombination für 20 Minuten trainieren. Übungen wurden stehend ausgeführt, und sie wechselten zwischen den vier Zyklen elektrische Stimulation, entspannen, anspannen, entspannen. Im Kern ist die Aufgabe bei den aktiven Trainingsteilen, die Elektrode wie in einem Fahrstuhl im Rektum nach oben zu heben und während wechselnder Anspannungszeiten dort zu

halten. Dies gelingt nur, wenn sich das Perineum anhebt und der M. puborectalis gleichzeitig aktiviert wird. Nur die Schließmuskeln zusammenzukneifen, führt nicht zu diesem Hebeeffect.

Am Abend erhielten die 3T-Patienten ein Protokoll mit EMG-getriggelter Stimulation für 20 Minuten. Dabei muss der Patient bei der eigenen Anspannung eine computerberechnete dynamische Schwelle überschreiten, damit sich eine elektrische Stimulation zuschaltet und eine summierte Kontraktion entsteht. Diese bewirkt eine verstärkte propriozeptive Rückmeldung an das Gehirn, die den neuroplastischen Prozess fördert (e2, e3). Das Steuerprogramm passt den visualisierten EMG-Bereich und die abgeforderte Leistungshöhe an die Fähigkeiten des Patienten an.

Der Trainingseffekt der 3T-Behandlung wird in *Grafik* veranschaulicht (e4).

Kontrollgruppe LFS: niederfrequente Elektrostimulation

In der LFS-Gruppe betrug die Stimulationszeit 5 Sekunden mit einer Pausenzeit von 10 Sekunden. Die Rampen betragen jeweils 1 Sekunde, die Einstellungen entsprechen den üblichen Parametern von LFS bei analer Inkontinenz (e5). Bei der Einweisung wurden die LFS-Patienten motiviert, dass es wichtig ist, motorisch wirksame Stärken zu erreichen. Die Patienten sollten die Stimulation nicht passiv über sich ergehen lassen, sondern aktiv die wahrgenommene Muskulatur mit anspannen, analog zur aktiven Mitarbeit in der Prüfgruppe. Um Verzerrungen hinsichtlich der Trainingszeiten und -dauer zwischen 3T und LFS zu vermeiden, wurden Patienten der LFS-Gruppe instruiert, sowohl morgens als auch abends je 20 Minuten zu trainieren.

Patienten

Eingeschlossen wurden Patienten mit analer Inkontinenz ab Grad I jedweder Genese. Bei allen Patienten erfolgte eine Eingangsuntersuchung, um die Eignung für eine Studienteilnahme zu überprüfen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Überlaufinkontinenz, Rektumprolaps III⁰, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, Patienten, die mental oder intellektuell nicht zu einem selbstständigen Training befähigt waren, Alter unter 18 Jahren, Patientinnen mit gesicherter oder möglicher Schwangerschaft und Patienten ohne schriftliche

Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Transplantationschirurgie, Fachbereich Medizin, Justus-Liebig-Universität Gießen: Dr. med. Schwandner, Heimerl, Dr. med. Hirschburger, Prof. Dr. med. Padberg
Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, Universität zu Lübeck, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck: Dr. rer. hum. biol. Hemmelmann, Dr. rer. pol. Vonthein, Prof. Dr. rer. nat. Ziegler

Zentrum für Klinische Studien Lübeck, Universität zu Lübeck: Dr. rer. nat. hum. biol. Hemmelmann, Dr. rer. pol. Vonthein, Prof. Dr. rer. nat. Ziegler

Enddarmzentrum Hessen-Mitte, Pohlheim: Dr. med. Kierer

Koloproktologische Praxis, Marburg: PD Dr. med. Weinel

End- und Dickdarmzentrum Hannover: Dr. med. Kolbert

* geteilte Erstautorenschaft

Einverständniserklärung. Im Unterschied zur 3T-AI Studie (e1) wurden die Patienten nicht am Tag der Aufklärung rekrutiert, sondern erhielten ein bis zwei Wochen Bedenkzeit. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte in den Zentren Ambulanz der Klinik für Allgemeinchirurgie des Universitätsklinikums Gießen sowie den koloproktologischen Praxen Hannover, Marburg und Pohlheim.

Die Studie startete in einem Zentrum erst nach Vorliegen des entsprechenden positiven Ethikvotums sowie der zentralen Studienregistrierung. Alle lokalen Ethikkommissionen haben die Studie positiv bewertet.

Zielsetzung

Ziel der Studie war es, einen Unterschied zwischen 3T und LFS zur Behandlung der analen Inkontinenz nach sechs Monaten Behandlungszeit zu zeigen.

Endpunkte

Primärer Endpunkt war der Cleveland Clinic Inkontinenz Score (CCS) in seiner validierten deutschen Fassung (6) nach sechs Monaten im Vergleich zur Eingangsuntersuchung. Der CCS hat Werte von 0 (kontinent) bis 20 (vollständig inkontinent). Die Behandlung begann am Tag der Randomisierung. Ein Zeitfenster von \pm zwei Wochen um den exakten Nachbeobachtungstermin wurde für die Nachbeobachtung akzeptiert.

Sekundäre Endpunkte schlossen den Vergleich der Behandlungsgruppen zur 3-Monats-Nachbeobachtung und die Veränderungen von der Eingangsuntersuchung zum 3-Monats-Nachbeobachtungs-Zeitpunkt im CCS ein. Die adaptierte deutsche Fassung des St. Marks Inkontinenzscores (Vaizey Score) (e6) und der Fecal Incontinence Quality of Life Scale (FIQoL) (e7) wurden identisch behandelt, und jede Dimension des FIQoL wurde separat betrachtet. Der Behandlungserfolg wurde wie zuvor definiert (e1):

- kontinent im letzten Monat vor der Nachbeobachtung,
- Inkontinenzgrad verbessert (Inkontinenz von flüssigem oder festem Stuhl zu Winden, unabhängig von der Häufigkeit),
- Kontinenzgrad unverändert (oder Wechsel nur zwischen festem und flüssigem Stuhl), aber Häufigkeit verringert um mindestens 2 Punkte im CCS,
- keine Verbesserung oder Verschlechterung.
- Kontinenzgrade nach Parks (e8) waren: Grad I: Inkontinenz von Winden, Grad II: Inkontinenz von flüssigem Stuhl (mit oder ohne Winde), Grad III: Inkontinenz von festem Stuhl (mit oder ohne Winde oder flüssigem Stuhl). Eine Liste der sekundären Endpunkte findet sich im *eKasten*.

Patienten füllten die Fragebögen selbstständig zur Eingangsuntersuchung, sowie drei und sechs Monate nach Randomisierung aus. Die Häufigkeit der Übungen pro Tag und die Leistung bei jeder Übung wurde bei dem Contrain-Gerät aufgezeichnet. Das H5-Gerät zeichnete die Stimulationszeit auf.

Randomisierung

Vor der Randomisierung wurden alle teilnehmenden Patienten für die Eingangsuntersuchung registriert. Die zentrale telefonische Randomisierung am Zentrum für Klinische Studien der Universität zu Lübeck nach Vorliegen der vollständigen Registrierungsunterlagen garantierte die Geheimhaltung der Behandlungszuteilung. Die 1:1-Randomisierung erfolgte mit RITA Version 1.20 (e9). Das selbst-adjustierende Design nach Nordle und Brantmark (e10) wurde mit den Spaltenvariablen Zentrum und Inkontinenzgrad sowie der Zeilenvariable Geschlecht verwendet.

Verblindung

Die multizentrische Studie im Parallelgruppendesign wurde offen mit verblindeten Nachuntersuchern durchgeführt. Das bedeutet, dass die Fragebögen den Patienten nur von Personen ausgehändigt wurden, die nicht wussten, welcher Behandlungsgruppe die Patienten angehörten. Personen, die nicht weiter in die Studie involviert waren, zeichneten alle anderen sekundären Endpunkte auf.

Statistische Verfahren

Das folgende hierarchische Testverfahren wurde beim globalen Signifikanzniveau von 5 % verwendet:

- Vergleich von 3T mit LFS mit dem exakten zweiseitigen U-Test hinsichtlich der Änderung im CCS nach sechs Monaten im Vergleich mit der Eingangsuntersuchung.
- Vergleich der Eingangswerte im CCS mit denen sechs Monate nach Randomisierung innerhalb der 3T-Gruppe unter Verwendung des exakten zweiseitigen Wilcoxon Rangsummentests. Hodges-Lehmann-Punktschätzer und exakte 95%-Hodges-Lehmann-Konfidenzintervalle wurden geschätzt.

Die sekundären Endpunkte adaptierter Vaizey Score, FIQoL (separat für jede Dimension), Harninkontinenz, Körpermassenindex (BMI; kg/m^2) und Manometrie wurden identisch analysiert. Die Verwendung Stuhl-regulierender Medikamente wurde unter Verwendung des exakten zweiseitigen Tests von Fisher analysiert. Der exakte zweiseitige Cochran-Armitage Trend Test wurde verwendet, um Unterschiede in dem Ohne-Behandlungserfolg und dem Kontinenzgrad nach Parks (e8) zu ermitteln. Absolute Relative Risiken, Odds Ratios (ORs) und exakte zweiseitige Konfidenzintervalle wurden zur Schätzung von Effektstärken verwendet (e11).

Subgruppenanalysen wurden ähnlich durchgeführt. Falls ein Endpunkt nicht zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung erhoben werden konnte, wurde die letzte verfügbare Beobachtung fortgeschrieben. Fehlende Werte zur Eingangsuntersuchung (neun Werte Manometrie, zwei einzelne Werte im FIQoL beziehungsweise dem BMI) wurden durch Mittelwertsimputation ersetzt. In Ergänzung zur Intention-to-treat (ITT)-Analyse wurden Per-protocol (PP)-Analysen durchgeführt, in die nur Patienten eingeschlossen wurden, die für mindestens drei Monate behandelt wurden und zu mindestens

einer geplanten Nachbeobachtung gekommen waren. Alle anderen Analysen erfolgten deskriptiv. Alle statistischen Analysen erfolgten unter Verwendung von SAS Version 9.2.

Ein möglicher Zentrumseffekt wurde unter Verwendung eines gemischten linearen Modells mit Zentrum als zufälliger Variablen analysiert.

Es erfolgten keine Zwischenauswertungen. Methoden und Zielkriterien wurden nach Initiierung der Studie nicht geändert.

Auf der Basis der Ergebnisse der ersten Studie (e1) wurde ein Mittelwertunterschied von 3,4 Punkten im CCS zwischen den Studiengruppen bei einer gemeinsamen Standardabweichung von 5,2 angenommen. Unter Verwendung des zweiseitigen U-Tests sind dann bei

Vorliegen einer Normalverteilung insgesamt 80 Patienten bei 1:1-Randomisierung erforderlich, um den vorgegebenen Unterschied mit 80 % Sicherheit auf dem 5%-Signifikanzniveau entdecken zu können.

Anschrift für die Verfasser

Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Andreas Ziegler
Institut für Medizinische Biometrie und Statistik
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Lübeck
Maria-Goeppert-Straße 1, 23562 Lübeck
ziegler@imbs.uni-luebeck.de

Zitierweise

Schwandner T, Hemmelmann C, Heimerl T, Kierer W, Kolbert G, Vonthein R, Weinel R, Hirschburger M, Ziegler A, Padberg W: Triple-target treatment versus low-frequency electrostimulation for anal incontinence—a randomized controlled trial. Dtsch Arztebl Int 2011; 108(39): 653–60. DOI: 10.3238/arztebl.2011.0653

eKASTEN

Nebenzielkriterien

- Vergleich der Behandlungsgruppen (Veränderung von der Eingangsuntersuchung zur 6-Monats-Nachbeobachtung) und
- Veränderungen von der Eingangsuntersuchung zur 3- und 6-Monats-Nachbeobachtung in
 - a) Validierter neuer St. Marks Inkontinenz Score (Vaizey Score) (e12) in seiner adaptierten deutschen Version (e6); Werte von 0 (kontinent) bis 24 (vollständig inkontinent),
 - b) Fecal Incontinence Quality of Life Scale (FIQoL) (e7) (Betrachtung jeder Dimension separat),
 - c) Harninkontinenz gemessen durch den International Consultation on Incontinence Questionnaire Short Form (ICIQ-SF) (e13),
 - d) Erfolgsbilanz (e1):
 - kontinent im letzten Monat vor der Nachbeobachtung,
 - Inkontinenzgrad verbessert (Inkontinenz von flüssigem oder festem Stuhl verändert sich zu Inkontinenz von Winden, ungeachtet der Frequenz),
 - Kontinenzgrad ist unverändert (oder wechselt nur zwischen festem und flüssigem Stuhl), aber Frequenz nimmt um mindestens 2 Punkte im CCS ab,
 - keine Verbesserung oder Verschlechterung,
 - e) Kontinenzgrad (e8): Grad I: Inkontinenz von Winden, Grad II: Inkontinenz von flüssigem Stuhl (mit oder ohne Winde), Grad III: Inkontinenz von festem Stuhl (mit oder ohne Winde oder flüssigem Stuhl),
 - f) Erreichen der individuellen Therapieziele. Dies beschreibt Veränderungen in den Lebensbedingungen, welche individuell von den Patienten als die drei wichtigsten Konsequenzen aus ihrer Erkrankung genannt wurden. Die Veränderungen während der Therapie wurden von den Patienten entsprechend der deutschen Schulnoten bewertet (1 = sehr gut, 6 = ungenügend),
 - g) Stuhltagebuch in der Systematik von Vaizey (e14),
 - h) Stuhlhäufigkeit,
 - i) Verwendung von stuhlregulierenden Medikamenten,
 - j) Manometrie (mmHg),
 - k) Subgruppen mit Sphinkterschaden ja/nein,
 - l) Subgruppen mit Neuropathien ja/nein,
 - m) Stratifikation nach Zentrum.

eTABELLE

Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) der kontinuierlichen Haupt- und Nebenzielkriterien je Behandlungsgruppe (per-Protokoll-Population)

Zielkriterium	Beobachtung (Monate)	3T vs. LFS					3T					LFS	
		Med diff (95%-KI)	p ^{*1}	n	MW	SD	Med diff (95%-KI)	p ^{*2}	n	MW	SD	Med diff (95%-KI)	p ^{*2}
Hauptzielkriterium													
CCS	Baseline	1 (-1 – 3)	0,3390	39	9,95	4,10			41	9,10	3,62		
	3	-3 (-5 – -1)	0,0022	37	6,00	3,97	-4 (-5,5 – -3)	1,57·10 ⁻⁷	36	9,17	4,07	0 (-1,5 – 2)	0,8069
	6	-7 (-10 – -5)	4,9·10 ⁻¹⁰	36	2,58	3,74	-7,5 (-9 – -6)	2,9·10 ⁻¹¹	35	9,60	3,98	1 (0 – 2)	0,0645
Nebenzielkriterien													
Vaizey	Baseline	0 (-1 – 2)	0,5751	39	12,30	4,20			41	12,00	3,50		
	3	-5 (-8 – -3)	3,4105	37	7,27	5,18	-5,5 (-7 – -4,5)	5,6·10 ⁻⁸	36	12,25	3,83	0,5 (-1 – 2,5)	0,5652
	6	-10 (-12 – -8)	1,3·10 ⁻¹¹	36	3,43	4,60	-9,5 (-11 – -8)	1,2·10 ⁻¹⁰	35	12,57	3,60	1 (0 – 2)	0,0965
Lebensstil	Baseline	0,1 (-0,3 – 0,4)	0,5958	39	3,04	0,77			41	2,95	0,81		
	3	0,5 (0,1 – 0,8)	0,0004	37	3,66	0,49	0,8 (0,6 – 1,0)	7,5·10 ⁻⁹	36	3,00	0,96	0 (-0,3 – 0,3)	0,9426
	6	0,7 (0,3 – 1,1)	7,1·10 ⁻⁸	36	3,84	0,40	1,1 (0,8 – 1,3)	3,8·10 ⁻⁷	35	2,97	0,98	0 (-0,25 – 0,23)	0,9351
Verhalten	Baseline	0,1 (-0,3 – 0,4)	0,6680	39	2,25	0,90			41	2,15	0,85		
	3	1,16 (0,8 – 1,7)	2,85·10 ⁻⁷	37	3,34	0,77	1,1 (0,8 – 1,4)	1,2·10 ⁻¹⁰	36	2,20	0,95	-0,1 (-0,3 – 0,2)	0,5124
	6	1,44 (0,9 – 1,9)	2,8·10 ⁻⁹	36	3,65	0,62	1,5 (1,2 – 1,8)	7,6·10 ⁻¹⁰	35	2,27	1,02	0 (-0,22 – 0,19)	0,9776
Depression	Baseline	0,2 (-0,1 – 0,6)	0,2986	39	3,37	0,86			41	3,15	0,93		
	3	0,33 (0 – 0,71)	0,0182	37	3,85	0,51	0,5 (0,2 – 0,9)	3,3·10 ⁻⁵	36	3,27	1,01	0,02 (-0,2 – 0,3)	0,7536
	6	0,33 (0,1 – 0,9)	0,0035	36	3,99	0,38	0,7 (0,4 – 1,0)	2,7·10 ⁻⁵	35	3,29	1,03	0,06 (-0,2 – 0,4)	0,5789
Peinlichkeit	Baseline	0,33 (0 – 0,67)	0,2412	39	2,84	0,89			41	2,63	0,90		
	3	1 (0,33 – 1,67)	0,0001	37	3,58	0,65	1 (0,67 – 1,33)	1,97·10 ⁻⁵	36	2,75	0,92	0,33 (0 – 0,83)	0,1491
	6	1 (0 – 1,67)	3,3·10 ⁻⁵	36	3,77	0,59	1,33 (1 – 1,67)	2,84·10 ⁻⁵	35	2,86	0,98	0,67 (0,17 – 1)	0,0030
ICIQ-SF	Baseline	-1 (-4 – 2)	0,4431	8	8,00	2,93			13	9,23	3,63		
	3	-4 (-8 – -1)	0,0132	7	4,71	2,29	-4,5 (-)	0,0625	12	8,83	3,64	-0,5 (-)	1,0000
	6	-5 (-9 – -3)	0,0013	7	3,43	2,51	-6 (-7 – -1)	0,0313	12	9,08	3,20	0,5 (-)	0,9375
Ruhedruck	Baseline	0 (-1,62 – 2)	0,9597	39	33,06	6,64			41	31,73	8,39		
	3	1 (-1 – 5)	0,2826	37	34,62	5,58	1,5 (1 – 4)	0,0301	36	29,65	11,04	1 (-10 – 2)	0,4063
	6	2 (0 – 4)	0,0531	36	35,76	6,46	2,5 (2 – 3,5)	1,48·10 ⁻⁶	35	31,52	10,02	1,5 (1 – 2,31)	0,0110
Kneifdruck	Baseline	1 (-0,08 – 4)	0,2284	39	52,44	10,44			41	49,79	11,40		
	3	4 (0 – 9)	0,0243	37	56,10	8,78	1,5 (1 – 2,5)	0,0007	36	47,83	14,04	1 (-7 – 1,5)	0,4648
	6	4 (1 – 8)	0,0041	36	56,82	10,06	3 (2,5 – 5,5)	1,61·10 ⁻⁶	35	48,81	14,85	1,5 (-0,5 – 2,5)	0,0719

3T, triple target treatment; LFS, Niederfrequenzstimulation; CCS, Cleveland Clinic Score 0 (kontinent) bis 20 (inkontinent); adaptierter Vaizey Score, 0 (kontinent) bis 24 (inkontinent); International Consultation on Incontinence Questionnaire Short Form, ICIQ-SF 0 (kontinent) bis 16 (inkontinent); Med diff, Mediendifferenz; SD, Standardabweichung; 95%-KI, exaktes 95%-Hodges-Lehmann-Konfidenzintervall; p^{*1}, exakter zweiseitiger U-Test; p^{*2}, exakter zweiseitiger Wilcoxon Rangsummentest; n, absolute Häufigkeiten nach Behandlungsgruppe