

Wissenschaftliche Evidenz für die Wirkung homöopathischer Arzneimittel bei ADS-Patienten

Ergebnisse einer randomisierten, placebo-kontrollierten Doppelblindstudie mit Crossover [1]

H. Frei, *Ars Medici, Pädiatrie 5+6*, 2005: 6-9

Einführung

Das ADS ist eine Kombination von Aufmerksamkeitsstörungen (visuell, taktil, auditiv, proprioceptorisch und vestibulär) mit Hyperaktivität/Impulsivität oder Passivität (ADHD/ADD) oder beidem [2]. Mit einer Prävalenz von 3-5 % handelt es sich um eine der häufigsten Störungen im Kindesalter, wobei Knaben deutlich häufiger betroffen sind als Mädchen (3:1 bis 9:1)[3]. Die konventionelle medikamentöse Behandlung besteht in Stimulantien, welche unter das Betäubungsmittelgesetz fallen. Eltern, welche für ihr Kind solche Medikamente ablehnen, suchen zunehmend homöopathische Alternativen [4,5].

Die Homöopathie behandelt Krankheiten mit hoch verdünnten und verschüttelten Substanzen, wobei dasjenige spezifische Medikament gefunden werden muss, welches genau mit der Symptomatik des Patienten übereinstimmt [6]. Da dieser Prozess von präzisen Beobachtungen der Eltern oder Patienten abhängig ist, müssen in der Anfangsphase einer Behandlung nicht selten mehrere Arzneimittel nacheinander verabreicht werden, bis eine optimale Wirkung erreicht ist. Aufgrund der hohen Verdünnungen homöopathischer Arzneimittel, wird deren Wirksamkeit immer wieder in Frage gestellt.

Bisher gibt es drei Studien zur Wirkung der Homöopathie beim ADS. Lamont beobachtete in einer einfach verblindeten, placebo-kontrollierten Crossover-Studie mit 43 ADS-Kindern eine signifikante Besserung der ADS-Symptomatik [7]. In einer weiteren Studie mit offener klinischer Verlaufsbeobachtung fanden Frei und Thurneysen bei 85 von 115 Kindern (74 %) eine Besserung des Connors Global Index (s.u.) um 55 % [8]. Da beide Studien nicht vollständig verblindet waren, können sie jedoch nicht als wissenschaftlichen Beweis einer Wirkung der Homöopathie betrachtet werden. Zwei grosse Metaanalysen zur Homöopathie kommen zum Schluss, dass deren Wirkungen nicht einfach als Placebo-Effekt interpretiert werden kann [9,10]. Sie bemängeln aber die unbefriedigende Methodologie der analysierten Studien. Ihre Anregung, bessere Untersuchungen zu bestimmten klinischen Krankheitsbildern durchzuführen, führte zur Planung der Berner ADS-Doppelblindstudie. Diese wurde in einem interdisziplinären Studienteam bestehend aus der KIKOM (Kollegiale Instanz für Komplementärmedizin der Universität Bern), der Abteilung für Kinderneurologie und

Neuropsychologie der Universitätskinderklinik Bern, dem Institut für Mathematische Statistik und Versicherungslehre der Universität Bern (IMSV) sowie der Praxis des Autors durchgeführt. Im Folgenden sollen hier das Studiendesign und die Resultate dieser Arbeit vorgestellt werden.

Studiendesign

Durch die bei ADS Patienten besonders schwierige homöopathische Mittelfindung ist die Verblindung einer solchen Studie erst möglich, nachdem das korrekte individuelle Arzneimittel gefunden wurde. In der vorausgehenden Arbeit haben die Autoren beobachtet, dass es bei einem Therapieunterbruch in frühen Behandlungsphasen mit Q-Potenzen[11] innerhalb von vier Wochen zu einer Verschlechterung der Symptomatik kommt, und dass die Wiederaufnahme der Behandlung wiederum zu einer Besserung führt. Diese Verschlechterung kann ausgenützt werden, um den Unterschied zwischen Placebo und Verum zu untersuchen. In der *Screening Phase* der hier vorgestellten Studie wurden alle Kinder zunächst einer offenen individualisierten homöopathischen Behandlung unterzogen. Diejenigen, die eine vordefinierte Besserung erreichten, konnten danach an der randomisierten, placebo-kontrollierten, doppelblinden *Crossover Studie* teilnehmen.

In dieser wurden zwei Gruppen von Kindern parallel untersucht. Die einen erhielten verblindet auf Therapiearm A Verum für sechs Wochen gefolgt von Placebo für sechs Wochen, die andern auf Therapiearm B Placebo für sechs Wochen gefolgt von Verum für sechs Wochen, beide Gruppen anschliessend wiederum unverblindet Verum für 6 Wochen (Arm A=VPV, Arm B=PVV). Danach folgte eine homöopathische Langzeitbehandlung von unbegrenzter Dauer.

Einschlusskriterien

Für die *Screening-Phase* wurden Kinder beiderlei Geschlechts im Alter zwischen 6 und 16 Jahren rekrutiert, bei welchen die ADS Diagnose nach den DSM-IV Kriterien [12] in einer rigorosen neurologischen und neuropsychologischen Untersuchung bestätigt worden war, die eine Notwendigkeit zur Behandlung der Symptomatik zeigten und keine andern chronischen Krankheiten aufwiesen.

In die *Crossover-Studie* konnten Patienten eintreten, die in der Screening-Phase unter homöopathischer Behandlung eine Besserung des Conners Global Index von mindestes 50 % oder 9 Punkten erreichten.

Therapeutische Interventionen:

Screening-Phase: Die individuelle homöopathische Behandlung erfolgte nach den Richtlinien von Hahnemann und Bönninghausen [6,13] mit Q-Potenzen in täglicher Verabreichung. Jede andere Behandlung wurde sofort oder ausschleichend abgesetzt, und der Therapieprozess in vier-wöchentlichen Intervallen kontrolliert. Bei ungenügendem Ansprechen musste die homöopathische Verordnung geändert werden.

Crossover-Studie Beim Erreichen der Einschlusskriterien für die Prüfphase wurden die Patienten an die Universitäts-Kinderklinik zurück überwiesen. Zu diesem Zeitpunkt erfolgte die randomisierte Zuteilung auf Therapiearm A oder B. Die Patienten, deren Eltern, der behandelnde Arzt und die Untersucher waren bezüglich der Therapie völlig verblindet, und der behandelnde Arzt hatte während der Prüfphase auch keinen Kontakt mit Eltern und Patienten. Kinder mit akuten Erkrankungen, ernsthaften Unfällen oder schwerwiegenden sozialen Ereignissen während der Prüfphase wurden gemäss dem *Intention to treat Prinzip* nicht einfach von der Endanalyse ausgeschlossen, sondern soweit möglich in die Auswertung einbezogen.

Langzeitverlauf: Nach der zweiten Crossover-Periode erhielten alle Patienten wieder eine unverblindete Verum-Behandlung.

Messwerte (Outcomes)

Als primärer Messwert diente das Eltern-Rating des Connors Global Index (CGI) [14] (Tabelle 1) zu Beginn der Crossover-Periode eins. Der CGI, ein Fragebogen für Verhaltensänderungen (QCB) sowie Untertests von HAWIK-III, K-ABC, VLMT und TAP wurden zu diesem Zeitpunkt, nach jeder Crossover-Periode und sechs Wochen nach Crossover-Periode 2 evaluiert. Um Lerneffekte zu minimieren waren nur wenige dieser Untersuchungen identisch mit denjenigen, die zur Diagnosestellung verwendet wurden.

Die Connors Parent/Teacher Rating Scales (CP/TRS) wurden 14 Wochen nach der Crossover-Studie nochmals von den Eltern und Lehrern ausgefüllt und eine abschliessende Beurteilung des Connors Global Index erfolgte unabhängig vom aktuellen Zustand des Kindes bei der spätest-möglichen Kontrolluntersuchung durch den behandelnden Kinderarzt.

Randomisierung, Verblindung und statistische Auswertung

Das Institut für Mathematische Statistik der Universität Bern (IMSV) generierte eine Randomisierungsliste, und versiegelte die Zuordnungen zu Arm A oder B in fortlaufend nummerierten Briefumschlägen. Diese wurden dem Arzneimittelhersteller Spagyros überreicht, welcher die homöopathischen Arzneimittel und Placebos produzierte. Hatte ein Kind die

Einschlusskriterien für die Prüfphase erreicht, so wurde Spagyros schriftlich informiert. Dann wurde das spezifische Medikament (Verum oder Placebo) für die vorgesehene Behandlungsphase der teilnehmenden Familie per Post zu Beginn jeder Crossover-Periode zugesandt. Placebos bestanden aus 20 % Alkohol (in der Anwendung analog dem Verum 1:1000 verdünnt), und waren von Verum in Verpackung, Beschriftung, Farbe, Geruch oder Geschmack nicht zu unterscheiden. Zwischen Spagyros einerseits und den Studienteilnehmern, dem behandelnden Arzt und den untersuchenden Psychologen andererseits gab es keine Kommunikation während der Prüfphase, ausgenommen wenn ein Kind aufgrund von unerwarteten Schwierigkeiten die Prüfphase verlassen musste. Die statistische Auswertung durch das IMSV erfolgte ebenfalls verblindet, d.h. dass die Statistiker nicht wussten, welchem Therapiearm die Patienten zugeordnet waren.

Resultate

Rekrutierung und Teilnehmerfluss

Von 140 Kindern rekrutierten Kindern erfüllten 83 die Einschlusskriterien und traten in die Screening-Phase ein. Der mittlere CGI-Wert bei Eintritt in die Screening-Phase betrug 19 (Range 15-25). Siebzig Kinder (84%) erreichten die Einschlusskriterien für die Crossoverstudie und 62 Kinder nahmen auch daran teil. Die nachfolgenden Daten wurden nur bei den 62 Teilnehmern der Crossover-Studie erhoben.

Resultate der Screening-Phase

Nach einer mittleren Behandlungsdauer von 5,1 Monaten (SD 3,20, Range 1-18 Monate) erreichten die Patienten die Einschlusskriterien für die Crossover-Studie, mit einem mittleren CGI Wert von 8 (Range 4-15). Die erfolgreich verwendeten Medikamente sind in [Tabelle 2](#) aufgeführt. Einige neuropsychologische Untersuchungen waren sowohl bei Diagnosestellung, als auch beim Eintritt in die Crossover Studie durchgeführt worden, und erlaubten einen Vergleich des unbehandelten Zustandes mit den Wirkungen der homöopathischen Behandlung. Dabei konnten hochsignifikante Besserungen in der Fähigkeit visuelle Details zu erkennen, in der geteilten Aufmerksamkeit und der Impulsivität festgestellt werden ([Tabelle 3](#)).

Resultate der Crossover-Studie

Von den 62 Patienten fielen drei während der ersten und einer während der zweiten Crossover-Periode aus der Studie. Dropout-Gründe waren zunehmende Tics, Verhaltensstörungen und eine reaktive Depression. Diese wurden jedoch nach dem *Intention to treat-Prinzip* ebenfalls in die Endanalyse einbezogen.

Der Vergleich des Behandlungseffekts (within-patient differences) zeigt, dass der CGI unter Verum gegenüber Placebo durchschnittlich um 1,67 Punkte abnimmt. Diese Besserung ist statistisch signifikant mit einem p-Wert von 0,0479 und einem 95 % Vertrauensintervall (CI) von -3.316-0.016.

Die exploratorische Untersuchung von 70 neuropsychologischen Parametern während der Crossover-Studie ergab zusätzlich einige bemerkenswerte Unterschiede des Verhaltens und der Wahrnehmungsleistungen (within-patient differences) zwischen Placebo- und Verum-Behandlung: Eine signifikant bessere Resistenz gegen verbale Interferenz (VLMT) während der Verumphase ($p=0,0328$) und einen Trend zur Stabilisierung der Stimmung und der Reaktion auf unvorhergesehene Ereignisse ($p=0,0693$ resp. $p=0,1001$). Im Gegensatz dazu verminderte sich aber die Aufmerksamkeit für essentielle visuelle Details ($p=0,0302$), und es zeigte sich eine Tendenz zu verminderten visuo-konstruktiven Leistungen ($p=0,0632$) unter Verum (Tabelle 4).

Langzeitverlauf unter offener homöopathischer Behandlung

Vergleiche der Conners' Parents Rating Scale (CPRS)-Bewertungen zwischen dem Zustand vor Behandlung und 14 Wochen nach der Crossover-Studie zeigen hochsignifikante Besserungen in *allen* Rubriken, diejenigen der der Conners Teacher Rating Scale (CTRS) z.T. signifikante Besserungen (Tabelle 5). Der mittlere CGI der 62 Kinder sank ebenfalls hochsignifikant von 19 (Range 15-25) vor Behandlung auf 7 (Range 2-15) bei der abschliessenden Untersuchung durchschnittlich 19 Monate nach Therapiebeginn. (Besserung 63%, $p<0.0001$) (Abbildung 1).

Diskussion

Die vorgestellte randomisierte Doppelblind-Studie weist unter rigorosen Bedingungen eine Wirkung der Homöopathie bei Kindern mit ADS nach, wobei das angewendete Studiendesign mit einer Screening-Phase vor der Crossover-Studie auch eine individuelle Verschreibung der homöopathischen Medikamente ermöglichte.

Der CGI-Unterschied zwischen Placebo und Verum war jedoch aufgrund eines sehr starken Carryover-Effekts mit 1,67 CGI Punkten kleiner als erwartet, möglicherweise bedingt durch präzisere homöopathische Verordnungen. Ein weiterer Grund ist ein unerwarteter CGI Anstieg in Crossover-Periode eins unter Verum auf Behandlungsast A, vermutlich bedingt durch einen psychologischen Erwartungseffekt [16]: Eltern und Kinder scheinen Placebo in der ersten Crossover-Periode eher erwartet zu haben als in der zweiten. In der zweiten Crossover-Periode konnte das Phänomen nicht mehr beobachtet werden, was zu einem

signifikanten CGI Abfall in der Verum-Gruppe führte (Behandlungseffekt), während der Wert unter Placebo unverändert hoch blieb. Sechs Wochen nach der Crossover-Studie lagen beide Therapieäste unter Verum wieder auf den CGI-Werten vor der Prüfphase.

Die exploratorische Prüfung einer grösseren Anzahl kognitiver Funktionen, machte eine mehrmalige Wiederholung der gleichen Untersuchungen innerhalb relativ kurzer Zeit nötig. Deswegen mussten hier Lerneffekte erwartet werden, welche mögliche Behandlungseffekte maskieren können. Die Resultate zeigen denn auch starke Perioden-Effekte, was bedeutet, dass die Kinder ihre Leistungen von Untersuchung zu Untersuchung verbesserten. Der starke Carryover Effekt verminderte die Möglichkeit positiver neuropsychologischer Testergebnisse zusätzlich. Trotzdem konnte im Bereich des auditiven Kurzzeitgedächtnisses ein signifikanter Behandlungseffekt nachgewiesen werden, und einige Verhaltensparameter zeigten in der Tendenz signifikante Verbesserungen. Gleichzeitig wurde aber auch eine verminderte Aufmerksamkeit für visuelle Details und ein Trend zu einer verminderten visuell-räumlichen Organisation festgestellt. Bei der grossen Zahl untersuchter Variablen kann nicht ganz ausgeschlossen werden, dass *im Bereich der kognitiven Untersuchungen* rein zufällig signifikante Ergebnisse zustande kamen.

Der Vergleich einiger kognitiver Funktionen zur Zeit der Diagnosestellung und zu Beginn der Crossover-Studie hingegen zeigt unter offener homöopathischer Behandlung *hochsignifikante Besserungen* der visuellen Wahrnehmung, der Impulsivität und der geteilten Aufmerksamkeit. Aus der Literatur ist ersichtlich, dass auch Stimulantien Wahrnehmungsdefizite von ADS-Patienten bessern [16,17]. Um hier quantitativen Aspekte genauer zu untersuchen, wäre eine Studie mit vergleichbaren Patienten unter Homöopathie, Stimulantien und Placebo wertvoll.

Die CGI- und CPRS-Werte verminderten sich im Verlauf der Langzeitbeobachtung ebenfalls signifikant um 37% bis 63%, d.h. dass die Intensität der ADS-Symptome schwächer wurde, und deutliche Besserungen im emotionalen und sozialen Bereich sowie im Schulverhalten zustande kamen. Die Frage, ob diese Langzeit-Besserungen einen Behandlungseffekt darstellen, oder einfach durch eine spontane Änderung in der Entwicklung der Kinder zustande kamen, lässt sich aus den Studiendaten nicht sicher beantworten. Der Verfasser hat beobachtet, dass bei einem Therapieunterbruch nach einer homöopathischen Langzeit-Behandlung die erreichte Besserung bei vielen Kindern erst nach einer längeren Latenz-Zeit

von mehreren Monaten abnimmt. Ein solcher Verlauf kann nicht durch eine spontane Entwicklung der Kinder erklärt werden, und ist hoch suggestiv für einen Behandlungseffekt.

Schlussfolgerungen

Trotz einem sehr starken Carry-over Effekt und trotz der therapieunabhängigen Erwartungshaltung in Crossover-Periode eins, welche beide die Differenz Placebo/Verum herabminderten, konnte ein signifikanten Unterschied zwischen Placebo und Verum nachgewiesen werden. Die Homöopathie kann damit als eine wissenschaftlich fundierte Methode zur Behandlung hyperaktiver Kinder betrachtet werden. Limitierend ist allerdings der Zeitbedarf bis eine substanziellen Besserung erreicht wird, die Abhängigkeit von der Beobachtungsgabe der Eltern, und die nur begrenzte Anzahl an homöopathischen Ärzten.

Unruhig oder übermässig aktiv

Stört andere Kinder

Erregbar, impulsiv

Bringt angefangene Dinge nicht zu einem Ende, kurze Aufmerksamkeitsspanne

Ständig zappelig

Unaufmerksam, leicht abgelenkt

Erwartungen müssen umgehend erfüllt werden, leicht frustriert

Weint leicht und häufig

Schneller und ausgeprägter Stimmungswechsel

Wutausbrüche, explosives, unvorhersagbaren Verhalten

Rating: 0=gar nicht, 1=ein wenig, 2=ziemlich stark, 3=sehr stark

Calcium carb.(15)	Mercurius-sol. (3)
Sulfur (8)	Capsicum (1)
Chamomilla (5)	Causticum (1)
Lycopodium (5)	Hyoscyamus (1)
Silicea (5)	Phosphor (1)
Hepar-sulf. (4)	Phosphoricum-ac. (1)
Nux-vom. (4)	Sepia (1)
China (3)	Staphisagria (1)
Ignatia (3)	

Tabelle 3: Resultate der Screening-Phase: Unterschiede in den Wahrnehmungsleistungen zwischen Diagnosestellung und Beginn der Crossover-Studie (Wilcoxon-Vorzeichen-Rangsummentest)

Messwert (Outcome Variable)	Median der Unterschiede	Differenz %*	p-Wert**	Wirkung
Ganzheitliches visuelles Erkennen (GS ^A , K-ABC)	-3	10.1	0.0001	Besserung
Impulsivität (Go/NoGo, SD ^B , TAP)	-13	17.0	0.1044	Besserung
Impulsivität (Go/NoGo, Median ^C , TAP)	17.5	16.2	0.0001	Besserung
Impulsivität (Go/NoGo, Fehler, TAP)	-43	104.2	0.0001	Besserung
Geteilte Aufmerksamkeit (SD ^B , TAP)	-30.5	24.1	0.0001	Besserung
Geteilte Aufmerksamkeit (Median ^C , TAP)	-32	44.3	0.0001	Besserung
Geteilte Aufmerksamkeit (Auslassungen, TAP)	-29	24.6	0.0001	Besserung
Geteilte Aufmerksamkeit (Fehler, TAP)	-30.5	27.1	0.0001	Besserung

* Veränderungen im Vergleich zu den Testwerten vor Behandlung.

** $p < 0.05$ bedeutet einen signifikanten Leistungsunterschied zwischen Diagnose und Beginn der Crossover-Periode 1.

A Gestalt schliessen

B Standardabweichung der Reaktionszeit

C Median der Reaktionszeit

Tabelle 4: Resultate der Crossover-Studie: Parameter Schätzungen und p-Werte der Outcome Variablen (SAS Version 8)

Messwerte (Outcome Variablen)	Effekt*	Parameter Schätzung	p-Wert	Verum-Wirkung
Conners' Global Index ^A (Primärer Endpunkt)	Behandlung	-1.67	0.0479	Besserung
	Periode	2.19	0.0102	
Verbaler Verlust nach Interferenz ^B (VLMT)	Behandlung	-11.27	0.0328	Besserung
	Periode	-2.52	0.6294	
Emotionale Stabilität ^C (QCB)	Behandlung	0.45	0.0693	Besserung
	Periode	-1.07	<0.0001	
Reaktion auf unerwartete Ereignisse ^D (QCB)	Behandlung	0.29	0.1001	Besserung
	Periode	-0.67	0.0003	
Erkennen von visuellen Details ^E (BE, HAWIK-III)	Behandlung	-0.61	0.0302	Verschlechterung
	Periode	-0.92	0.0013	
Visuell-räumliche Organisation ^F (MO, HAWIK-III)	Behandlung	-0.63	0.0632	Verschlechterung
	Periode	0.18	0.5843	

* Der Behandlungseffekt bezieht sich auf den mittleren Unterschied innerhalb des Patienten zwischen Verum und Placebo. Der Periodeneffekt bezieht sich auf den mittleren Unterschied innerhalb des Patienten zwischen den Perioden, also Periode 1 - Periode 2. Die Teste A und B messen die Intensität der Symptome, negative Behandlungseffekte bedeuten eine Besserung. Teste C, D, E and F messen Fähigkeiten, positive Behandlungseffekte bedeuten eine Besserung.

VLMT: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

BE: Bilder ergänzen

QCB: Fragebogen für Verhaltensänderungen

MO: Mosaik

Tabelle 5: Resultate der Langzeit-Behandlung: Unterschiede in den Conners' Parents/Teachers Rating Scales zwischen Diagnose und Verlaufsuntersuchung 14 Wochen nach der Crossover Studie (Wilcoxon-Vorzeichen-Rangsummentest)

Eltern' Rating	Median der Differenz		p-Wert	Wirkung
	Unterschiede	%		
Verhalten	3.5	42.5	0.0001	Besserung
Lernen / Aufmerksamkeit	3	36.5	0.0001	Besserung
Psychosomatik	1	46.7	0.0004	Besserung
Impulsivität / Hyperaktivität	3	41.5	0.0001	Besserung
Schüchternheit / Ängstlichkeit	1	39.5	0.0001	Besserung
Conners' Global Index	7	43.3	0.0001	Besserung
Lehrer Rating				
Verhalten	3	36.4	0.0347	Besserung
Impulsivität/Hyperaktivität	2	28.0	0.1932	Besserung
Passivität	2	27.8	0.1194	Besserung
Conners Global Index	3	30.8	0.0561	Besserung

**Abbildung 1: CGI-Werte bei Diagnosestellung und im Langzeitverlauf
(Mediane, Quartile, Range)**

