

Wirkung der seriellen Ganzkörperkältetherapie auf die funktionelle und funktionale Gesundheit, pro- und antiinflammatorische Zytokine und Aktivitätsparameter bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Jutta Hofmann, geb. Planz
aus Bad Nauheim

Gießen (2016)

Aus der
Kerckhoff-Klinik

Abteilung Rheumatologie, Klinische Immunologie, Osteologie, Physikalische Medizin
Professur für Internistische Rheumatologie, Osteologie, Physikalische Medizin der
Justus-Liebig-Universität Gießen
(Univ.-Prof. Dr. med. Uwe Lange)

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Uwe Lange
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Holger Hackstein

Tag der Disputation: 18.04.2017

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Zielsetzung	1
1.2	Rheumatoide Arthritis	2
1.2.1	Pathophysiologie	2
1.2.2	Klassifikation	8
1.2.3	Epidemiologie	9
1.2.4	Klinik	9
1.2.5	Diagnostik	11
1.2.6	Therapie	14
1.2.7	Komorbiditäten und Komplikationen	17
1.2.8	Differenzialdiagnostik	18
1.3	Kryotherapie	20
1.3.1	Zentrale Wirkmechanismen	21
1.3.2	Lokale Kryotherapie	23
1.3.3	Ganzkörperkältetherapie	24
2	Methodik	27
2.1	Studiendesign	27
2.2	Studienpopulation	27
2.3	Ein- und Ausschlusskriterien	28
2.3.1	Einschlusskriterien	28
2.3.2	Ausschlusskriterien	28
2.4	Outcome-Parameter	29
2.4.1	Fragebögen	31
2.4.2	NSAID-/Analgetikaverbrauch	32
2.4.3	Laborchemische Analysen	32
2.5	Kryosauna „Space Cabin®“	33
2.6	Statistische Datenauswertung	35
3	Ergebnisse	36

3.1	Studienpopulation	36
3.2	Outcome-Parameter.....	36
3.2.1	Subjektives Schmerzempfinden (VAS).....	36
3.2.2	Selbstständigkeit (HAQ).....	40
3.2.3	Funktionskapazität (FFbH).....	43
3.2.4	Krankheitsaktivität (BSG und DAS28).....	45
3.2.5	Patientenzufriedenheit, Wirksamkeit und Wichtigkeit	48
3.2.6	NSAID-/Analgetikaverbrauch.....	50
3.2.7	Zytokine	51
4	Diskussion.....	57
5	Zusammenfassung.....	68
6	Zusammenfassung in englischer Sprache.....	69
7	Abkürzungsverzeichnis	70
8	Abbildungsverzeichnis.....	72
9	Tabellenverzeichnis.....	73
10	Literatur	75
11	Veröffentlichung.....	84
12	Anhang.....	85
12.1	HAQ.....	85
12.2	FFbH.....	88
12.3	DAS28.....	90
12.4	VAS/Patientenzufriedenheit/Wichtigkeit/Wirksamkeit	91
12.5	Statistik	92
13	Ehrenwörtliche Erklärung.....	94
14	Danksagung	95

1 Einleitung

1.1 Zielsetzung

Bei der Rheumatoiden Arthritis (RA) handelt es sich um eine chronisch-entzündliche Systemerkrankung, die hauptsächlich die Synovialis peripherer Gelenke, aber auch Lunge, Pleura, Perikard, Skleren und das Subkutangewebe betrifft. Durch die Entzündung der Synovialis kommt es zu Schmerzen, Gelenkschwellungen, Versteifung und Gelenkschädigung [1]. Neue medikamentöse Therapiemöglichkeiten wie der Einsatz von sogenannten Biologika ermöglichen eine Krankheitsremission bei mehr Patienten als zuvor, können aber gerade bei stark betroffenen Patienten nur einer Minderheit zu einer langfristigen Remission verhelfen [2]. Da die RA pathogenetisch ein systemisches Entzündungsgeschehen darstellt, ist ein multimodaler Therapieansatz nach wie vor zentral, um Schmerzen zu lindern und der dauerhaften Funktionseinschränkung entgegen zu wirken. Sowohl lokale als auch Ganzkörperkryotherapie (GKKT) spielen bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen wie der RA eine wichtige Rolle [3]. In den letzten Jahren durchgeführte Studien zeigen, dass vor allem die serielle GKKT (sGKKT) zu einer Linderung der Schmerzen und Verbesserung der funktionalen und funktionellen Gesundheit bei Patienten mit RA führen kann [4,5].

Die vorliegende Studie hatte daher das Ziel, die Wirkung der sGKKT im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes prospektiv auf Parameter der funktionellen und funktionalen Gesundheit, pro- und antiinflammatorische Zytokine und Aktivitätsparameter bei Patienten mit RA zu untersuchen.

Hierzu wurden RA-Patienten mittels Randomisierung einer Interventionsgruppe, die zusätzlich zu einer multimodalen Standardtherapie (Physiotherapie, Ergotherapie, Balneotherapie und medikamentöse Therapie) eine sGKKT-Behandlung erhielt oder einer Kontrollgruppe, die nur die multimodale Standardtherapie durchführte, zugeordnet.

1.2 Rheumatoide Arthritis

Die RA ist eine chronisch-entzündliche Systemerkrankung unklarer Ätiologie, bei der eine symmetrische Entzündung der Finger- und Handgelenke im Vordergrund steht [6,7]. Schon Sydenham (1624-89) beschrieb ein der RA ähnliches Krankheitsbild, und in medizinischen Wörterbüchern ließ sich bereits im 17. Jahrhundert eine Beschreibung des „Rheumatismus“ finden. Die Begriffe „rheumatisch“ und „Rheumatismus“ wurden historisch allerdings in vielen verschiedenen Bedeutungen genutzt. Sir Alfred Garrod, ein englischer Arzt und Wissenschaftler, prägte 1876 infolgedessen den Begriff der „rheumatoiden Arthritis“ und führte bereits eine Einteilung in akut, chronisch, generalisiert und lokal ein [8]. Zur Einführung diagnostischer Kriterien kam es aber erst 1957 durch ein Komitee der American Rheumatism Association [9].

1.2.1 Pathophysiologie

Bei der RA handelt es sich um eine heterogene Krankheitsentität, sie wird daher von manchen Autoren eher als klinisches Syndrom, das mehrere Krankheitssubtypen umfasst, beschrieben [7,10,11]. Trotz neuer Erkenntnisse über mögliche pathologische Mechanismen ist die Ätiologie bis heute unbekannt [7].

Pathogenetisch spielen verschiedene Signalkaskaden eine Rolle, die allesamt eine Entzündung des Synovialgewebes sowie die Schädigung von Gelenkknorpel und Knochen zur Folge haben [10].

1.2.1.1 Zytokinnetzwerk

Der Begriff „Zytokin“ setzt sich aus den griechischen Wörtern „*cyto*“ für Zelle und „*kinin*“ für Bewegung zusammen. Zytokine sind eine Gruppe von hormon-ähnlichen Proteinen, die unter anderem Lymphokine, Interleukine und Interferone umfasst. Diese Proteine werden im Rahmen der Immunantwort produziert und entfalten ihre Wirkung durch Bindung an entsprechende Rezeptoren [12]. Je nachdem, ob sie eine Entzündung verstärken oder dämpfen, werden sie in pro- und antiinflammatorisch unterteilt [13].

Das Zytokinmilieu bei RA ist sehr komplex und besteht aus einem Zusammenspiel von verschiedenen Zelltypen und Zytokinen [12]. Normalerweise befindet sich die Produktion von pro- und antiinflammatorischen Zytokinen in einem Gleichgewicht. Bei der RA kommt es zu einem Ungleichgewicht in Richtung proinflammatorischer Zytokine [12,14–16]. Vor allem Überproduktion und Überexpression von Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), Interleukin 1 (IL-1) und Interleukin 6 (IL-6) spielen eine wichtige Rolle bei Entzündung und Schädigung des Gelenkgewebes [10,14,15]. Man geht davon aus, dass die Aktivierung von T-Zellen durch die Erkennung von Autoantigenen hierbei eine

zentrale Rolle spielt, was zur Produktion von Antikörpern gegen etablierte Antigene führt. Insbesondere T-Helferzellen werden hierfür verantwortlich gemacht [12].

Klassischerweise werden T-Zellen durch Antigenpräsentation von B-Zellen aktiviert. Die aktivierten T-Zellen aktivieren wiederum Makrophagen, die unter anderem TNF- α , IL-1 und IL-6 ausschütten [1]. Die Produktion von TNF- α und IL-1 induziert die Expression von IL-6 zusätzlich, und führt zur Ausschüttung weiterer proinflammatorischer Zytokine wie Interleukin 8 [10,14]. Durch die Bildung von IL-6 kommt es zur Aktivierung sogenannter T-Helfer-17-Zellen, die Interleukin 17 (IL-17) ausschütten. IL-17 verstärkt die Zytokinausschüttung und die Produktion knorpelabbauender Enzyme [1,14].

Gemeinsam ist diesen proinflammatorischen Zytokinen außerdem, dass sie die Bildung von Osteoklasten fördern. Osteoklasten regulieren die Auflösung von Knochengewebe und stellen die Gegenspieler von Osteoblasten, die Knochen aufbauen, dar [17]. Osteoklasten können durch den sogenannten RANK-Rezeptor (Receptor activator of nuclear factor κ B) aktiviert werden. Sowohl TNF- α , IL-1, IL-6 als auch IL-17 können die vermehrte Expression von RANKL, dem Liganden von RANK, auslösen, und somit die vermehrte Knochenresorption fördern [1]. Bei der RA überwiegen die Osteoklasten, deren Entwicklung und Aktivierung zusätzlich direkt von TNF- α stimuliert wird, was letztlich zu einer Schädigung des Knochengewebes im betroffenen Gelenk und der Entwicklung einer sekundären Osteoporose führt [1,17].

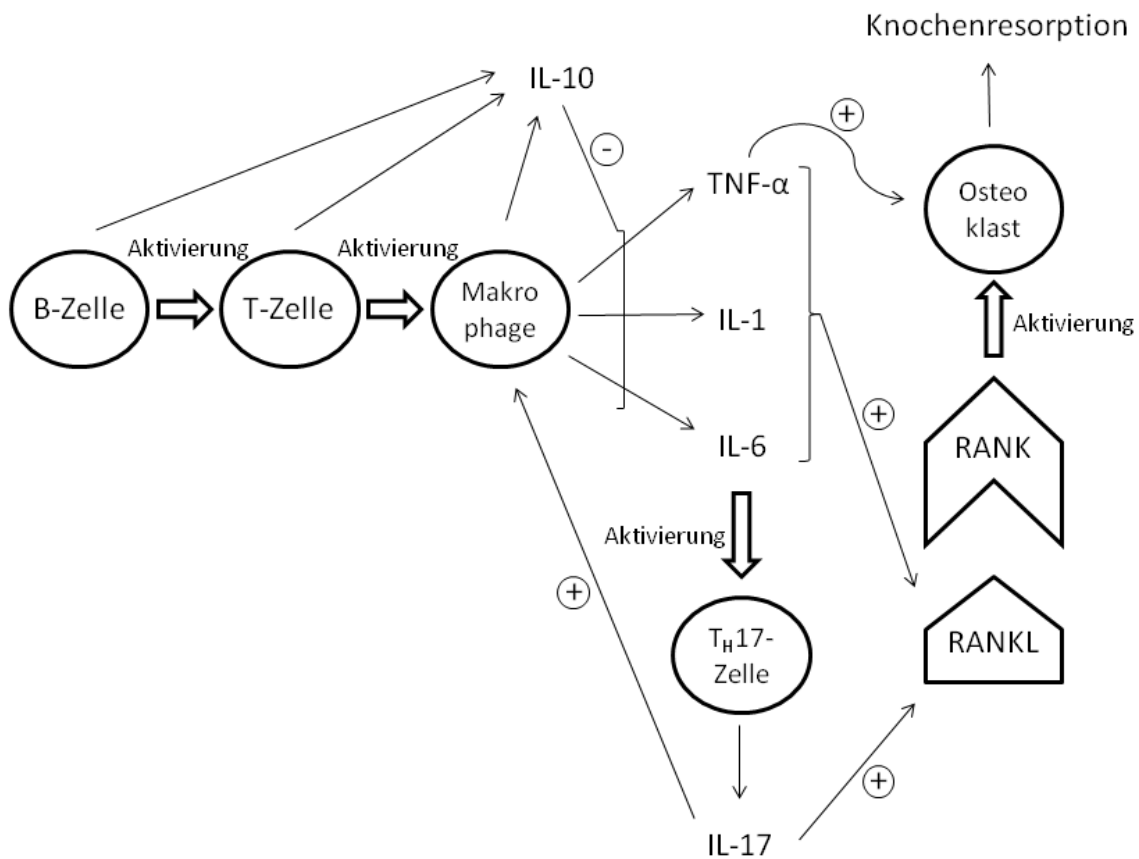
Die Fatigue, ein Gefühl allgemeiner Müdigkeit und Abgeschlagenheit, was von vielen RA-Patienten berichtet wird, könnte durch die Wirkung von IL-1 und IL-6 auf zerebrale Endothelzellen und nachfolgende Prostaglandinausschüttung zurückzuführen sein [18,19].

Das antiinflammatorische Zytokin Interleukin 10 (IL-10) wird von B- und T-Zellen, natürlichen Killerzellen, Monozyten, Makrophagen und dendritischen Zellen produziert. Es hemmt proinflammatorische Zytokine wie IL-6 und TNF- α und wirkt der Bildung von Osteoklasten entgegen. IL-10 hat die Aufgabe, Entzündungen zu kontrollieren und einzudämmen. Durch konstante Überstimulierung im Rahmen der systemischen Entzündung bei RA scheint diese antiinflammatorische Wirkung nicht auszureichen [12,16,17]. IL-10 scheint seine volle Wirkung außerdem erst durch das Zusammenspiel mit dem antiinflammatorischen Zytokin Interleukin 4 (IL-4) entfalten zu können [20].

Aufgrund dieser Zusammenhänge ist die sogenannte „biologische“ Therapie mit neuen Wirkstoffklassen in den letzten Jahren immer stärker in den Fokus gerückt.

Verschiedenste Angriffspunkte dieser pathogenetischen Kaskade werden mit Medikamenten angesteuert, von Zytokinantikörpern (z.B. TNF- α -Antagonisten) über Zellantagonisten (T-Zellhemmer wie Abatacept) bis hin zu neuen Medikamenten, die in die Signalkaskaden eingreifen, die Zytokine regulieren (Janus-Kinase-Inhibitoren wie Tofacitinib) [21].

Abb. 1.1 Zytokinnetzwerk



Modifiziert nach [1].

Abkürzungen: IL-1: Interleukin 1, IL-6: Interleukin 6, IL-10: Interleukin 10, IL-17: Interleukin 17, RANK: Receptor activator of nuklear factor κ B, RANKL: Receptor activator of nuklear factor κ B ligand, T_H 17: T-Helfer-17, TNF- α : Tumornekrosefaktor- α

1.2.1.2 Synovialzellen und Synovitis

Die Synovialis kleidet die Oberfläche von Gelenken aus und versorgt den darunterliegenden Gelenkknorpel mit Nährstoffen. Sie besteht aus Synovialzellen, oder Synoviozyten, und einer Schicht losem Bindegewebe, das auch Fibroblasten und kleine Blutgefäße enthält [22]. Es lassen sich zwei Sorten von Synovialzellen unterscheiden: Fibroblasten- und makrophagen-artige Synovialzellen. Man nimmt an, dass die bei RA beobachtete Produktion proinflammatorischer Zytokine im Gelenk hauptsächlich von makrophagen-artigen Synovialzellen ausgeht [10]. Im rheumatischen Gelenk kommt es durch Proliferation und fehlende Apoptose zusätzlich zu einer Hyperplasie der fibroblasten-artigen Synoviozyten, was zur Gelenkschädigung beiträgt [23]. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass sich fibroblasten-artige Synovialzellen bei RA invasiv verhalten und daher eine Rolle bei der Gelenkzerstörung spielen können [24].

Interessanterweise gibt es zwei verschiedene Theorien, die die Entstehung der Gelenkentzündung betreffen. Nach der traditionellen Hypothese beginnt die Entzündung in der Synovialis und geht anschließend auf den Knochen über. Auslöser ist eine Veränderung der Synovialis, z.B. durch Umwelttoxine oder genetische Faktoren, die dann eine Einwanderung von Immunzellen zur Folge hat. Ausgehend von der Synovialis breitet sich der entzündliche Prozess dann über Knorpel und Knochen bis zum Knochenmark aus. Durch den Übergriff der Entzündung auf gelenknahe Sehnnenscheiden kann sich die Entzündung auch auf sehnennahen Knochen ausbreiten.

Nach einer anderen Theorie kommt es zunächst zu entzündlichen Veränderungen im Knochenmark, die sich dann über kleine Knochenkanäle in das Gelenk und auf die Synovialis ausbreiten und dort die Entzündung in Gang setzen. Es ist durchaus möglich, dass beide Mechanismen eine Rolle in der Pathogenese der RA spielen und sich somit nicht gegenseitig ausschließen [23].

1.2.1.3 Bedeutung von Autoantikörpern

In 50-80% aller Fälle kommt es zur Ausbildung von Autoantikörpern, die auch diagnostisch genutzt werden. Der klassische Autoantikörper ist hierbei der Rheumafaktor (RF), der 1940 zum ersten Mal beschrieben wurde [25]. Beim RF handelt es sich um Immunglobulin M- und Immunglobulin A-Antikörper, die gegen den Fc-Teil (*fragment crystallizable*) von Immunglobulin G gerichtet sind. In der Grundstruktur bestehen Antikörper aus einem Fc- und einem Fab-Fragment (*fragment antigen binding*). Das Fc-Fragment interagiert mit Bestandteilen des Immunsystems, weiterhin werden viele Interaktionen auf Zellebene über Rezeptoren mediiert, die das

Fc-Fragment von Antikörpern erkennen (Fc-Rezeptoren) [26]. Der RF kann aber nicht nur bei RA beobachtet werden, er tritt auch bei anderen autoinflammatorischen Erkrankungen wie Lupus erythematoses oder im Alter auf. Je höher die gemessene Konzentration des RF ist, desto höher ist die Spezifität für eine RA. Weiterhin konnte eine Assoziation zwischen hohem RF-Titer und schlechterer Prognose festgestellt werden, was für eine mögliche pathogenetische Rolle des RF selbst spricht. Es gibt bisher aber noch keine klaren Hinweise dafür, dass der RF bei der Auslösung initialer Krankheitsprozesse beteiligt ist, sondern eher im Rahmen der Entstehung einer RA ausgeschüttet wird [25].

Von immer größerer Bedeutung sind Antikörper gegen citrullinierte Proteine (anti-CCP-Antikörper oder ACPAs, *anti-citrullinated protein antibodies*), die fortschreitende Gelenkzerstörung und eine schlechte Prognose besser voraussagen scheinen als der RF [10]. Die Spezifität von ACPAs für das Vorliegen einer RA ist hoch, sie werden nur selten bei anderen Krankheitsbildern oder bei Gesunden beobachtet [25]. Es gibt Hinweise, dass ACPAs selbst ebenso pathogen wirken können [10]. Ergebnisse bisheriger Studien deuten darauf hin, dass Patienten mit ACPAs sich in Bezug auf genetische und umweltbedingte Risikofaktoren, als auch Krankheitsprogression, von Patienten ohne ACPAs unterscheiden [18].

Das Vorliegen von ACPAs deutet beispielsweise auf ein erhöhtes Risiko für einen schwereren und erosiven Verlauf hin. Sind sowohl ACPAs als auch RF nachweisbar, ist das Risiko für einen persistierenden, erosiven Verlauf in frühen Krankheitsstadien am höchsten [6,10].

Sowohl Immunglobulin M-RF als auch ACPAs können im Frühstadium, und sogar mehrere Jahre vor Beginn der ersten Krankheitssymptome nachgewiesen werden, daher ist die Betrachtung von Autoantikörpern ein wichtiger Bestandteil der RA-Diagnostik [27].

1.2.1.4 Genetische Faktoren

Genetische Faktoren spielen bei der Entwicklung einer RA ebenfalls eine Rolle. Eine genetische Prädisposition wird für 50-60% des Risikos an RA zu erkranken verantwortlich gemacht, über 30 betreffende Gene konnten bereits identifiziert werden [10,16]. Auch hier lässt sich eine interessante Beobachtung machen: Das Vorliegen einer der beiden am längsten bekannten genetischen Polymorphismen, HLA-DRB1 (*Human Leukocyte Antigen – antigen D Related Beta 1*) und PTPN22 (*Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22*), erhöht das RA-Risiko nur für Antikörper-positive RA-Patienten [18].

1.2.1.5 Weitere Umwelt- und Risikofaktoren

Rauchen ist der bisher am besten untersuchte Umweltfaktor für die Entwicklung einer RA. Rauchen verdoppelt das Risiko, eine RA zu entwickeln. Interessanterweise scheint diese Noxe allerdings nur für Patienten mit Autoantikörpern ein Risiko darzustellen [6,18].

Andere Umweltfaktoren, die im Verdacht stehen, die Entwicklung einer RA zu begünstigen, sind der Konsum von Kaffee und ein niedriger sozioökonomischer Status, allerdings gibt es dafür nur schwache Beweise [10]. Auch Silikat-Stäube, Mineralöle, Parodontitis und Übergewicht stellen potenzielle Risikofaktoren dar [18,27]. Die Infektion mit Epstein-Barr-Virus (EBV), Parvovirus oder bakteriellen Erregern wie Mykoplasmen und Proteus steht ebenso im Verdacht, das Risiko für eine RA zu erhöhen [28].

Im Gegensatz dazu gibt es Hinweise auf eine protektive Wirkung von Omega-3-Fettsäuren, z.B. in Form von Fischölkapseln, Vitamin-D-Präparaten, oralen Kontrazeptiva und dem Konsum von Alkohol [27,28].

1.2.2 Klassifikation

Lange Zeit erfolgte die Klassifikation der RA nach den 1987 veröffentlichten Kriterien des American College of Rheumatology (ACR). Diese Klassifikationskriterien legten den Schwerpunkt allerdings auf Patienten, die schon im fortgeschrittenen Stadium waren. Gerade die Erkennung früher Stadien im Krankheitsverlauf ist aber entscheidend, da Patienten in frühen Krankheitsstadien am meisten von einer Behandlung profitieren können. Aufgrund dieser Kritik wurden 2010 in Zusammenarbeit mit der European League against Rheumatism (EULAR) revidierte Kriterien veröffentlicht [28].

Die aktuelle Klassifikation der RA erfolgt demnach nach den folgenden Kriterien:

1. Gelenkbeteiligung (0-5 Punkte)
 - Ein mittleres bis großes Gelenk (0 Punkte)
 - 2 bis 10 mittlere bis große Gelenke (1 Punkt)
 - 1 bis 3 kleine Gelenke (große Gelenke werden nicht gezählt) (2 Punkte)
 - 4 bis 10 kleine Gelenke (große Gelenke werden nicht gezählt) (3 Punkte)
 - Mehr als 10 Gelenke (mindestens ein kleines Gelenk) (5 Punkte)
2. Serologie (0-3 Punkte)
 - RF und ACPAs negativ (0 Punkte)
 - RF oder ACPAs niedrig-positiv (2 Punkte)
 - RF oder ACPAs hoch-positiv (3 Punkte)
3. Akute-Phase-Reaktanden (0-1 Punkt)
 - C-reaktives Protein (CRP) und Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) normal (0 Punkte)
 - CRP oder BSG abnormal (1 Punkt)
4. Symptombdauer (0-1 Punkt)
 - Weniger als 6 Wochen (0 Punkte)
 - 6 Wochen und länger (1 Punkt)

Ab 6 Punkten ist das Vorliegen einer RA anzunehmen. Vom Vorliegen einer RA darf auch gesprochen werden, wenn typische Erosionen vorliegen oder die Krankheit schon länger besteht und die vorherigen Diagnosekriterien (ACR 1987) erfüllt sind [10].

1.2.3 Epidemiologie

Weltweit geht man von einer durchschnittlichen Prävalenz von 0,5-1,0% sowie einer Inzidenz von 5-50 pro 100.000 unter Erwachsenen aus, wobei Frauen dreimal häufiger als Männer betroffen sind [6,10,27]. Die Prävalenz steigt mit dem Alter und ist bei Frauen über 65 Jahre am höchsten. Es lassen sich regionale Unterschiede feststellen, was für eine Beteiligung sowohl genetischer als auch Umweltfaktoren spricht. So ist die Prävalenz in Nordamerika und Europa am höchsten, während sie in Asien und Afrika deutlich niedriger ist [10,28].

1.2.4 Klinik

Im Frühstadium der RA kommt es klassischerweise zu einer symmetrischen Polyarthritits von Hand- und Fingergelenken. Es kommt zu Schmerzen und Schwellungen sowie infolgedessen zu einer Einschränkung der Gelenkbeweglichkeit. Typischerweise berichten Patienten vom Auftreten einer Morgensteifigkeit, die mehr als eine Stunde andauert. Gerade im Frühstadium kann es aber auch zu einer untypischen Krankheitsausprägung kommen, was die Diagnose verzögern kann [6,29].

Schreitet die Erkrankung fort, z.B. aufgrund einer unzureichenden Therapie oder verzögerter Diagnosestellung, kommt es durch die Synovitis zu einer Schädigung von Gelenkknorpel und Knochen. Bänder und Sehnen können im Verlauf ebenso geschädigt werden, wodurch Fehlstellungen der Finger wie Ulnardeviation, Knopfloch- und Schwanenhalsdeformität mit einhergehender Funktionseinschränkung resultieren können. Krankheitsprogression an den Füßen ist durch die Entstehung eines Pes planovalgus mit Zehendeformitäten und Schwielenbildung gekennzeichnet.

Abb. 1.2 Hand- und Fußbefall bei rheumatoider Arthritis.



Links: Handbefall bei rheumatoider Arthritis: „Zick-Zack“-Daumen (90°-90°-Deformität), Schwanenhalsdeformität Digitus 5, Interossei atrophie, Kortisonhaut, knöcherne Deformierungen der Metacarpophalangeal-Gelenke. Rechts: Fußbefall bei rheumatoider Arthritis: Spreizfuß, Luxationen in den Zehengrundgelenken, Zehenfehlstellungen (Fotos: Univ.-Prof. Dr. med. Uwe Lange, Bad Nauheim).

Kommt es zusätzlich zu einem Befall der Wirbelsäule ist meist das Atlantoaxialgelenk, seltener auch die zervikale Wirbelsäule betroffen. Die Entstehung einer atlantodentalen Luxation durch Schädigung der Bandstrukturen kann zur Kompression des Rückenmarkes führen. Weitere systemische Manifestationen, die bei der RA auftreten können, sind interstitielle Lungenveränderungen, Keratokonjunktivitis sicca im Rahmen eines sekundären Sjögren-Syndroms, Kleingefäßvaskulitis und die Ausbildung sogenannter Rheumaknoten. Hierbei handelt es sich um verschiebliche, nicht schmerzhaft Knoten an den Gelenkstreckseiten, die bei bis zu 30% der RA-Patienten auftreten. Weitere extraartikuläre Manifestationen der RA sind Raynaud-Syndrom, Perikarditis und Pleuritis, Neuropathien, Skleritis und Glomerulonephritis [6,30].

Abb. 1.3 Rheumaknoten



Rheumaknotenmanifestation streckseitig am linken Ellenbogen (Foto: Univ.-Prof. Dr. med. Uwe Lange, Bad Nauheim).

1.2.5 Diagnostik

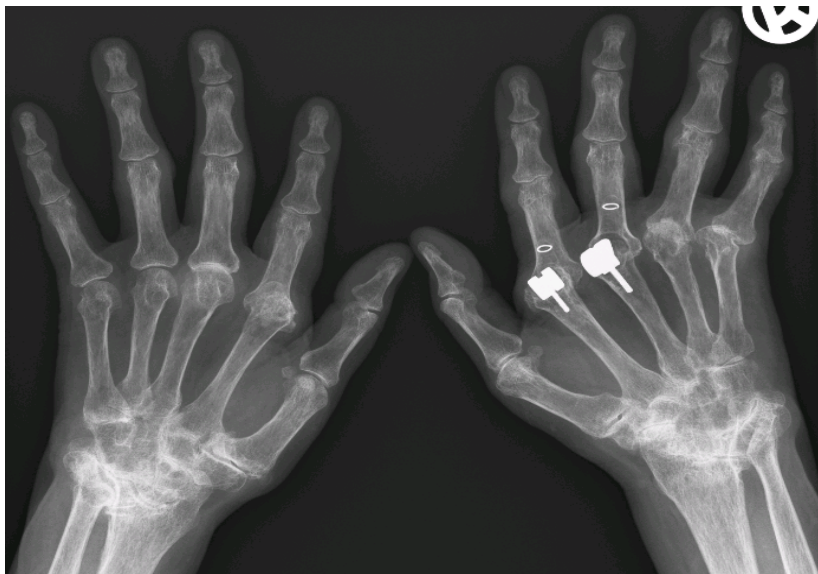
Im Rahmen der klinischen Untersuchungen sind Anamnese und Gelenkbeurteilung, d.h. Nachweis der Synovitis, zentral. Standardmäßig erfolgt hierbei eine klinische Beurteilung von insgesamt 28 Gelenken (Hände, obere Extremitäten, Knie) [6,10]. Klassische Zeichen der RA im Rahmen der klinischen Untersuchung sind beispielsweise ein Volarbeugeschmerz im Handgelenk oder das sog. Gaenslen-Zeichen (Schmerzprovokation durch Querdruck auf die Fingergrundgelenke 2-5). Anamnestische Hinweise sind das Berichten einer Morgensteifigkeit (> 30 Minuten) sowie Fatigue [29].

Laborchemisch können Entzündungswerte wie CRP und BSG hilfreich sein. Bei der BSG, die auch für die Berechnung des Disease Activity Score 28 (DAS28) herangezogen wird, ist zu beachten, dass es sich um einen unspezifischen Parameter handelt, der von vielen Faktoren wie z.B. Alter, Geschlecht und Begleiterkrankungen abhängt. Das CRP ist ein Akut-Phase-Protein und hängt von IL-6 ab. Es reagiert schneller auf Veränderungen als die BSG und korreliert besser mit klinischen Aktivitätsscores. Eine wichtige Rolle spielt der Nachweis von ACPAs oder RF. ACPAs haben eine Spezifität von > 95% sowie eine Sensitivität von 64-86% für den Nachweis einer RA. Beim RF liegt die Spezifität bei 80%, da dieser auch bei anderen Erkrankungen, wie z.B. Kollagenosen erhöht ist, die Sensitivität liegt mit 65-80% im gleichen Bereich wie bei ACPAs [6,10].

Weiterhin können Fragebögen wie Health Assessment Questionnaire (HAQ), DAS28 oder eine visuelle Analogskala (VAS) zur Schmerzbestimmung und Evaluierung von Krankheitsaktivität und Selbstständigkeit eingesetzt werden. Weitere Informationen zu diesen Fragebögen finden sich in Kapitel 2.4.1.

Eine weitere wichtige diagnostische Maßnahme ist der Einsatz bildgebender Techniken, um eine mögliche Veränderung der Knochenstruktur (RA-spezifische Erosionen) nachzuweisen und auch den Therapieerfolg überprüfen zu können. Klassische rheumatische Veränderungen, die im Röntgenbild nachgewiesen werden können, sind z.B. Gelenkspaltverschmälerung, Erosionen oder subchondrale Zysten. Bereits der Nachweis einer einzelnen Erosion im Röntgenbild ermöglicht die Diagnosestellung einer RA [10,29,31].

Abb. 1.4 Röntgenaufnahme der Hände bei RA



Rheumatoide Arthritis: schwerer destruierender Verlauf, Ausbildung eines Os carpale bds., Ulnardeviation der Langfinger, Z. n. TEP-Implantation Metacarpophalangeal-Gelenke 2 + 3 rechts, Osteoporose (Foto: Univ.-Prof. Dr. med. Uwe Lange, Bad Nauheim).

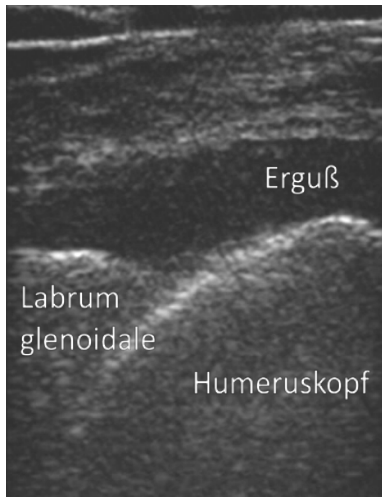
Abb. 1.5 Röntgenaufnahme der Füße bei RA



Rheumatoide Arthritis: erosive und entzündlich-destruierende Manifestationen an den Metatarsalköpfchen 3-5 links und 4+5 rechts (Foto: Univ.-Prof. Dr. med. Uwe Lange, Bad Nauheim).

Frühere Zeichen eines entzündlichen Geschehens wie Weichteilschwellung, synoviale Proliferationen, Hyperämie und Ergussbildung sind im Röntgenbild nicht sichtbar. Um diese Veränderungen darzustellen, können Magnetresonanztomografie (MRT) oder Ultraschall eingesetzt werden [29].

Abb. 1.6 *Ultraschallaufnahme eines Schultergelenkergusses bei RA*



Schultergelenkerguss (massiv) im dorsalen Transversalschnitt bei hochaktiver Rheumatoider Arthritis (Foto: Univ.-Prof. Dr. med. Uwe Lange, Bad Nauheim).

Nach einer Empfehlung der EULAR sollte zunächst eine konventionelle Röntgenaufnahme durchgeführt werden. Bei unklaren Ergebnissen oder nicht nachweisbaren Veränderungen sollten MRT und Ultraschall in Betracht gezogen werden, da frühere Krankheitsstadien im Röntgenbild noch nicht erkennbar sein können. Da MRT und Ultraschall das Entzündungsgeschehen besser erfassen als die klinische Untersuchung, sollten sie für eine genauere Beurteilung der entzündlichen Aktivität, des Therapieansprechens und der Krankheitsprogression genutzt werden [32].

1.2.6 Therapie

Grundsätzlich sind die Behandlungsziele bei einer RA die Kontrolle oder Linderung von Schmerz und Entzündung, die Verlangsamung oder sogar Unterbindung der Gelenkzerstörung und der Erhalt der Funktionalität [29,33]. Nach der „Treatment to target“-Strategie sollen Behandlungsentscheidungen primär darauf basieren, ob eine niedrige Krankheitsaktivität oder eine Remission erreicht werden kann [34]. Die am meisten verwendete Definition von Remission ist das Vorliegen eines DAS28 < 2,6, von niedriger Krankheitsaktivität wird bei einem DAS28 < 3,2 gesprochen. Da sich dieses Kriterium als nicht streng genug zeigte, empfehlen ACR/EULAR mittlerweile, stattdessen andere Kriterien, wie z.B. den Simplified Disease Activity Index, heranzuziehen [34–37].

1.2.6.1 Medikamentöse Therapie

Bis zu den 50er Jahren waren NSAIDs (*non-steroidal anti-inflammatory drugs*) und Aspirin die entscheidenden Wirkstoffe für die Behandlung der RA, zusätzlich wurden Steroide zur Kontrolle der Entzündung eingesetzt. NSAIDs können zwar die Schmerzen lindern, haben aber keinerlei Einfluss auf das Krankheitsgeschehen an sich. Durch Steroide kann vereinzelt eine Krankheitsremission erreicht werden, jedoch um den Preis hoher Dosen und starker Nebenwirkungen. Durch die Entwicklung der sogenannten *Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs* (DMARDs) konnten langfristige Behandlungsmöglichkeiten geschaffen werden [10,16,21]. Vor bald 20 Jahren brach mit der Entwicklung der sogenannten Biologika, mittlerweile auch bDMARDs (*biologic DMARDs*) genannt, ein neues Therapiezeitalter an [21].

Zu den konventionellen DMARDs (cDMARDs) zählen u.a. Methotrexat, Leflunomid, Sulfasalazin, Gold und Antimalariamittel wie Hydroxychloroquin. Methotrexat hemmt durch Eingriff in den Folsäurestoffwechsel Enzyme, die für die Produktion von Desoxyribonukleinsäure (DNA)- und Ribonukleinsäure (RNA)-Bestandteilen notwendig sind, und wirkt damit der Lymphozytenproliferation entgegen. Um Nebenwirkungen abzumindern, ist die Gabe von Folsäure 24 Stunden nach Einnahme von Methotrexat Standard. Zusätzlich führt die Einnahme von Methotrexat zum extrazellulären Anstieg von Adenosin, was unter anderem eine vermehrte Ausschüttung von IL-10 auslöst und somit antiinflammatorisch wirkt. Leflunomid wirkt auf die Pyrimidinsynthese und führt dadurch zu einer geringeren Produktion von Antikörpern durch B-Zellen und einer Hemmung der T-Zellproliferation. Der genaue Wirkmechanismus von Sulfasalazin ist nach wie vor unklar. Es scheint ebenfalls durch Hemmung Folsäure-abhängiger Enzyme die Proliferation von Lymphozyten zu bremsen. Die Induktion einer Apoptose von Neutrophilen und

Makrophagen als möglicher Wirkmechanismus ist ebenso beschrieben worden. Parenterale Goldsalze wirken aufgrund des Einflusses auf Makrophagen, dendritische Zellen, Lympho- und Chondrozyten sowie auf das Zytokinmilieu immunsuppressiv und zeigen eine mit anderen cDMARDs vergleichbare Wirksamkeit. Der limitierende Faktor bei der Anwendung von Goldsalzen ist das Auftreten von Nebenwirkungen. Heutzutage werden die Goldsalze daher kaum noch eingesetzt. Auch bei Antimalariamitteln, die seit vielen Jahren eingesetzt werden, ist der genaue Wirkmechanismus unklar, und die beobachtete Wirksamkeit ist niedriger als bei anderen cDMARDs. Weiterhin kann diese Medikamentengruppe Schäden an der Netzhaut auslösen [21].

Mittlerweile ist bekannt, dass die Zytokine TNF- α , IL-1 und IL-6 zentrale Rollen im Krankheitsgeschehen bei einer RA spielen, und sind daher auch die ersten Ziele gewesen, die mit bDMARDs angesteuert wurden [16]. Die Gruppe der bDMARDs beinhaltet 5 TNF- α -Inhibitoren für die Behandlung der RA: Adalimumab, Certolizumab-pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab [12]. Auch wenn diese Medikamente alle versuchen, TNF- α zu neutralisieren, wirken sie doch unterschiedlich. Etanercept ist zum Beispiel kein Antikörper gegen TNF- α wie Infliximab oder Adalimumab, sondern ein lösliches Protein, das TNF- α abfängt. Die wichtigsten Nebenwirkungen von TNF- α -Inhibitoren sind Reaktionen an der Injektionsstelle bei den subkutanen Präparaten, und ein erhöhtes Infektionsrisiko, insbesondere für Tuberkulose [21]. Durch die Einführung von Tocilizumab und Anakinra kann nun auch Einfluss auf die Zytokine IL-6 und IL-1 genommen werden. Tocilizumab wird intravenös oder subkutan verabreicht und kann bei Patienten eingesetzt werden, die auf TNF- α -Inhibitoren nicht ansprechen. Im Gegensatz dazu scheint Anakinra bei RA nicht so wirksam zu sein wie andere bDMARDs, und spielt daher eher bei anderen Krankheitsbildern eine Rolle [12,21].

B- und T-Zellen stellen einen weiteren Angriffspunkt der antirheumatischen Therapie dar. So hemmt das für die Behandlung der RA zugelassene Abatacept die Aktivierung von T-Zellen, und Rituximab, ein aus der Behandlung von B-Zell-Lymphomen bekannter CD20-Antikörper (*Cluster of Differentiation 20*), bewirkt eine Depletion der B-Zellen [16].

Als erster Vertreter einer neuen Wirkstoffgruppe, der sogenannten *targeted synthetic DMARDs* (tsDMARDs), wurde 2013 der Janus-Kinase-Inhibitor Tofacitinib zugelassen. Janus-Kinasen sind eine Familie von Rezeptortyrosinkinasen, die für die Vermittlung zytokin-induzierter Signale notwendig sind, und daher auch im inflammatorischen Geschehen der RA eine Rolle spielen. In Kombination mit Methotrexat konnten durch

Tofacitinib eine Verringerung der Krankheitsaktivität und Verlangsamung der Krankheitsprogression nachgewiesen werden [16,38,39].

Nach der aktuellen S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) ist eine medikamentöse Therapie zunächst mit Methotrexat, bei Vorliegen von Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten mit Leflunomid oder Sulfasalazin, einzuleiten. Bis zum Wirkeintritt dieser Basistherapie ist der zusätzliche Einsatz von Prednisolon sinnvoll. Kann nach 12 Wochen und Ausschöpfung der Methotrexat-Dosierung keine ausreichende Kontrolle der Krankheitsaktivität erreicht werden, sollte eine Kombinationstherapie mit Leflunomid oder Sulfasalazin und Hydrochloroquin eingeleitet werden. Bei Vorliegen einer hohen Krankheitsaktivität kann Methotrexat auch mit Biologika kombiniert werden. In allen anderen Fällen wird empfohlen, erst nach 6 Monaten und Ausschöpfung der klassischen Therapiemöglichkeiten mit der Biologikatherapie zu beginnen, und außer bei Tocilizumab stets in Kombination mit Methotrexat. Sollte das gewählte Biologikum keine ausreichende Wirkung zeigen, kann dieses nach weiteren 3-6 Monaten gewechselt werden [36].

1.2.6.2 Nichtmedikamentöse Therapien

Der langfristige Erhalt der Funktionalität kann nicht durch eine medikamentöse Therapie allein erreicht werden. Nach wie vor ist ein multimodales Therapiekonzept für die erfolgreiche Behandlung unabdingbar [29]. Die physikalische Therapie ist hierbei zentral. Unter den Begriff „physikalische Therapie“ fallen unter anderem Physio-, Ergo-, Thermo-, Massage- und Balneotherapie. Die Physiotherapie fokussiert sich hierbei auf die Erhaltung und Verbesserung von Beweglichkeit und Funktion, Kräftigung und Entspannung der Muskulatur, Prophylaxe und Beseitigung von Kontrakturen sowie Erhalt der funktionellen Selbstständigkeit. Gerade bei der RA ist eine hohe Evidenz krankengymnastischer Maßnahmen nachgewiesen [40]. Thermotherapeutische Maßnahmen wie die Kryotherapie können zusätzlich Schmerzen und Schwellungen lindern, siehe hierzu auch Kapitel 1.3. Die Kombination verschiedener therapeutischer Maßnahmen spielt eine große Rolle, um die Funktionalität zu erhalten und krankheitsbedingte Einschränkungen im Alltag bewältigen zu können [29].

Trotz der beschriebenen medikamentösen und nichtmedikamentösen Therapien müssen nach wie vor auch nuklearmedizinische und orthopädisch-chirurgische Behandlungsmaßnahmen in Betracht gezogen werden. Bei der sogenannten Radiosynoviorthese werden Radionuklide intraartikulär eingebracht, wodurch die Entzündung der Synovialis durch Rückgang der Hyperämie und Inaktivierung inflammatorischer Zellen bekämpft wird. In späteren Krankheitsstadien eingesetzt kann

sie die Knochendestruktion verlangsamen oder unterbinden [41]. Chirurgische Therapieverfahren beinhalten Arthroskopie, Frühsynovektomie, Arthroplastiken oder Arthrodesen. Der komplette Gelenkersatz stellt die ultima ratio dar [42,43].

1.2.7 Komorbiditäten und Komplikationen

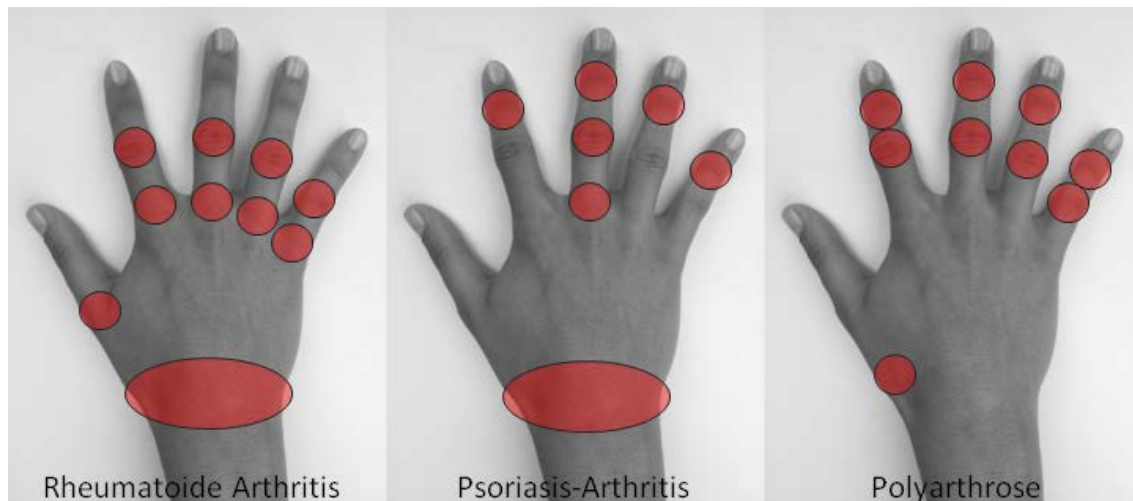
Im Rahmen der RA können verschiedene Komorbiditäten beobachtet werden. Oft kommt es zu schwerer Fatigue (20-48%), Depression (10-40%), Anämie (30-60%) oder Osteoporose (20-35%) [6]. Insgesamt gesehen kann bei der RA eine erhöhte Sterblichkeit im Vergleich zur Normalbevölkerung beobachtet werden, die zum einen auf das Auftreten von Komorbiditäten und Komplikationen zurückgeführt wird, zum anderen scheint die systemische Entzündungsaktivität diesen Prozess noch zu beschleunigen. Interessanterweise ist diese erhöhte Mortalität trotz therapeutischer Neuerungen über die letzten 30 bis 40 Jahre konstant geblieben [44].

Das kardiovaskuläre Risiko ist bei Patienten mit RA um das 2- bis 5-fache erhöht und stellt den wesentlichen Faktor der erhöhten Sterblichkeit dar [6,44]. Das Risiko, an einem malignen Lymphom zu erkranken, ist doppelt so hoch wie in der Normalbevölkerung. Manche Komplikationen werden auf Auswirkungen der Erkrankung selbst zurückgeführt, wie z.B. das erhöhte Risiko lymphoproliferative Erkrankungen zu entwickeln, andere sind mögliche Folgen der Medikation, wie Osteoporose und gastrointestinale Ulzera [6,10]. Durch die entzündlichen Veränderungen an der Halswirbelsäule kann es zur atlanto-axialen und subaxialen Subluxation kommen, was zu einer zervikalen Myelopathie führen kann. Weitere in der Literatur beschriebene Komplikationen der RA sind chronische Beingeschwüre, Karpaltunnelsyndrom, Lymphödem, Complex Regional Pain Syndrome, Hyperviskosität, Kryoglobulinämie und verschiedenste Infektionen, wie z.B. septische Arthritis oder Infektionen der Atemwege [30].

1.2.8 Differenzialdiagnostik

Es gibt mehrere Erkrankungen, die wie die RA eine entzündliche Polyarthritiden hervorrufen können und daher von der RA unterschieden werden müssen. Hilfreich sind hierbei die Orientierung am Muster des Gelenkbefalls an den Händen, die Betrachtung von Begleitsymptomen, bildgebende Verfahren und Laboruntersuchungen [31,45].

Abb. 1.7 Befallsmuster der Hände bei verschiedenen Erkrankungen



Modifiziert nach [31].

Bei der RA kommt es zum Beispiel klassischerweise zum Befall von proximalen Interphalangeal (PIP)- und Metacarpophalangeal (MCP)-Gelenken, während bei der Psoriasis-Arthritis eher die distalen Interphalangeal (DIP)-Gelenke sowie komplette Strahlen (Daktylitis, „Wurstfinger“, „Wurstzehen“) betroffen sind. Die Psoriasis-Arthritis lässt sich zudem durch das Auftreten von typischen Hauteffloreszenzen, Nagelveränderungen und Enthesiopathien von der RA unterscheiden [45]. Bei den degenerativ bedingten Polyarthrosen sind hauptsächlich DIP- und PIP-Gelenke sowie das Daumensattelgelenk betroffen. Weiterhin steht bei degenerativen Veränderungen ein anderes Schmerzmuster im Vordergrund: Während es bei entzündlichen Polyarthritiden zu einem Ruheschmerz kommt, sind degenerative Gelenkveränderungen eher durch einen Belastungsschmerz gekennzeichnet [31].

Weitere wichtige Differenzialdiagnosen, die mit Polyarthritiden einhergehen können, sind Kollagenosen, Kryoglobulinämie, Borreliose, virale Arthritiden, Sarkoidose und die Gicht im Spätstadium (chronische, polyartikuläre Gicht). Kollagenosen sind durch Raynaud-Symptomatik und Photosensibilität gekennzeichnet, je nach speziellem Krankheitsbild kann es zu einem Schmetterlingserythem (systemischer Lupus erythematosus) oder Gottronschen Papeln (Dermatomyositis)

kommen. Bei der Kryoglobulinämie kommt es zusätzlich zu einer kutanen Vaskulitis, typisch sind weiterhin das Auftreten von Erythrozyturie und Proteinurie. Die Borreliose kann von der RA durch das anamnestische Auftreten eines Zeckenbisses oder die Ausbildung eines Erythema chronicum migrans differenziert werden. Bei viralen Arthritiden können Fieber und die Ausbildung eines Exanthems im Vordergrund stehen, oft kann anamnestisch auch eine positive Kontaktanamnese erhoben werden. Virale Arthritiden können durch verschiedene Erreger hervorgerufen werden, z.B. Parvovirus B19, Hepatitis A-C, EBV, Cytomegalie-Virus und Varicella Zoster-Virus. Das Vorliegen einer Gicht ist wahrscheinlich, wenn sich der Konsum entsprechender Noxen wie Alkohol und fettreiche Speisen anamnestisch erfragen lässt, weiterhin kommt es klassischerweise zur Ausbildung von Gichttophi [31,45]. Weitere endokrinologische und metabolische Erkrankungen, die Gelenkschmerzen auslösen können, sind Schilddrüsenfunktionsstörungen, Hyperparathyreoidismus und Hämochromatose [45].

Zusätzlich zu einer rein klinischen Betrachtung können sowohl Labordiagnostik, z.B. durch die Bestimmung spezifischer Antikörper, als auch bildgebende Verfahren hilfreiche Hinweise zur Differenzialdiagnostik liefern. Gerade Laborergebnisse können ein wichtiger Anhaltspunkt sein, ob es sich um ein entzündliches oder nicht-entzündliches Geschehen handelt. Wichtig ist hierbei jedoch, dass Laborergebnisse immer nur in Verbindung mit den Ergebnissen der klinischen Untersuchung beurteilt werden [45].

Mit der Bildgebung können zum einen pathognomonische Knochenveränderungen nachgewiesen, oder andere wegweisende Befunde dargestellt werden. Bei der Sarkoidose kommt es beispielweise zu einer bilären Lymphadenopathie, die röntgenologisch dargestellt werden kann [31]. Die RA imponiert radiomorphologisch durch entzündlich-erosive bis hin zu destruktiven Veränderungen („Minusvariante“). Die Psoriasis-Arthritis hingegen zeigt zusätzlich auch proliferative Anbauten („Plus- und Minusvariante“) sowie oft Ankylosen [46,47].

Durch eine Gelenkpunktion können Kristallarthropathien, wie Gicht, oder septische Arthritiden, z.B. durch bakterielle Infektion, zusätzlich ausgeschlossen werden [45].

1.3 Kryotherapie

Der Begriff „Kryotherapie“ beschreibt Verfahren zur Abkühlung des Körpers zu therapeutischen Zwecken [48].

Die Kryotherapie kann sowohl lokal, z.B. in Form von Kompressen oder kalter Luft, oder systemisch, z.B. in Form der hier vorgestellten GKKT erfolgen. Generell werden Temperaturen von +15°C bis -180°C erzeugt.

Kälte kann in drei Arten appliziert werden: Durch direkten Hautkontakt mit Kompressen oder kalten Bädern, durch Konvektion, d.h. Zufuhr kalter Luft, oder Verdunstung, z.B. in Form eines Kältesprays [49]. Bei Eisbeuteln sollte stets – um Hautschäden zu vermeiden – eine Stoffschicht dazwischen liegen [50].

Eine weitere wichtige Unterscheidung ist, ob es sich um eine kurzzeitige oder langzeitige Kälteanwendung handelt, da diese unterschiedliche Wirkungen erzeugen. Kurzzeitkälte von bis zu 5 Minuten führt zu Muskeldetonisierung, reaktiver Durchblutungsförderung und Analgesie, wohingegen Langzeitkälte bis zu 20 Minuten eher antiphlogistisch wirkt [3,5]. Bei Gewebetemperaturen von unter 10-15°C besteht die Gefahr, ein Lymphödem zu erzeugen oder zu verstärken. Weiterhin kann es in diesem Temperaturbereich zur sogenannten *hunting response*, einer reaktiven, wellenförmigen Hyperämie, die Gewebeschäden verhindern soll, kommen [3,51]. Aufgrund dieser Wirkung auf Lymph- und Blutgefäße sollten Kälteanwendungen nicht pausenlos durchgeführt werden [51].

Kryotherapeutische Verfahren, lokal oder systemisch, wurden bisher hauptsächlich bei chronischen entzündlichen Gelenk- und Wirbelsäulenveränderungen sowie der Fibromyalgie eingesetzt. Weiterhin gibt es Untersuchungen zum Einsatz der Kryotherapie bei chronischen Rückenschmerzen, Autoimmunerkrankungen und aktivierten degenerativen Erkrankungen der Gelenke und Wirbelsäule. Aber auch bei Depressionen und Angststörung scheint Kryotherapie wirksam zu sein [51–54].

Unter den Begriff „Kryotherapie“ fallen auch andere Verfahren, wie z.B. die kryochirurgische Entfernung von Warzen in der Dermatologie, die Kryoablation bei Herzrhythmusstörungen in der Kardiologie und kryochirurgische Eingriffe in der Onkologie oder bei schmerzhaften Erkrankungen der Wirbelsäule, wie z.B. dem Facettensyndrom [55–58].

1.3.1 Zentrale Wirkmechanismen

Die Wirkmechanismen von lokaler und systemischer Kryotherapie lassen sich nicht immer sauber voneinander trennen, weswegen im Folgenden eine zusammenfassende Darstellung der drei zentralen Wirkungen erfolgt – Antiphlogese, Analgesie und Reduktion des Muskeltonus.

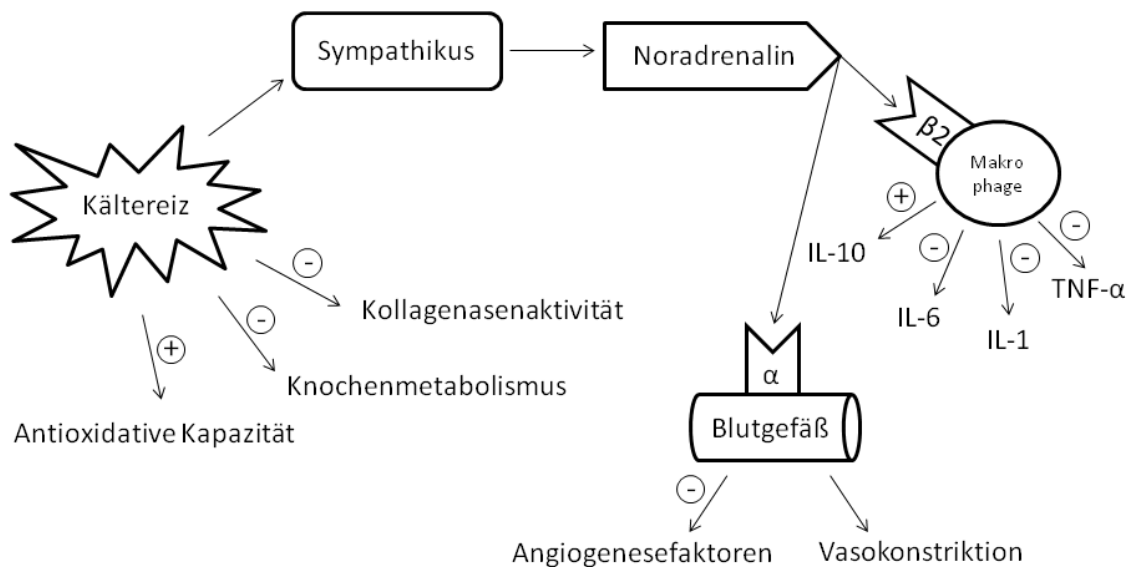
1.3.1.1 Antiphlogese

Der Kältestimulus führt zur Aktivierung des autonomen Nervensystems. Gerade die GKKT stellt einen starken Kältereiz und somit starken Stimulus des Sympathikus dar [59]. In der Folge kommt es zur Freisetzung von Noradrenalin. Über die Bindung an β 2-Rezeptoren an Makrophagen kommt es zu einer verminderten Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine wie IL-1, IL-6 und TNF- α , und verstärkter Ausschüttung von IL-10 [60,61]. Eine neuere Untersuchung weist darauf hin, dass der Kältereiz sogar die mRNA (*messenger RNA*)-Expression von IL-1 und IL-6 hemmen kann [62].

Durch die Freisetzung von Noradrenalin kommt es über affinitätsgesteigerte α -Adrenozeptoren zusätzlich zur Vasokonstriktion, und möglicherweise auch zur verringerten Expression von Angiogenesefaktoren. Da Hyperämie ein zentraler Bestandteil des entzündlichen Geschehens ist, können diese beiden Prozesse durch Verringerung des Blutflusses ebenfalls antiinflammatorisch wirken [59,63,64].

Zusätzlich ist durch den Kältestimulus die verringerte Ausschüttung oder Aktivität von Enzymen, die eine Rolle im Rahmen der Gelenkentzündung spielen, beschrieben worden. Kryotherapie führt zu Reduktion der Aktivität von Kollagenasen und anderen degradatorischen Enzymen, sowie einer Inhibition des Knochenmetabolismus [49,65,66]. Kälte hat zusätzlich einen positiven Einfluss auf die antioxidative Kapazität des Organismus. Im Rahmen von Stoffwechselprozessen kommt es zum Anfall sogenannter freier Radikale, die Zellen schädigen können, und daher von antioxidativen Enzymen abgefangen werden. Durch Kälte kann die Aktivität antioxidativer Enzyme gesteigert werden, was auch bei anderen inflammatorischen Krankheitsbildern wie zum Beispiel Multiple Sklerose eine Rolle spielen könnte [67,68].

Abb. 1.8 Antiphlogistische Wirkmechanismen der Kältetherapie



Modifiziert nach [69].

1.3.1.2 Analgesie

Klassischerweise entsteht Schmerz durch die Aktivierung von Schmerzrezeptoren, der sog. Nozizeptoren, durch mechanische, thermische oder chemische Reize. Dieser Reiz wird vom primären somatosensorischen Neuron im Hinterhorn auf das sekundäre Neuron übergeleitet, welches im spinothalamischen und spinoretikulären Trakt zum Thalamus verläuft. Vom Thalamus aus wird der Reiz auf den somatosensorischen Kortex zur Verarbeitung sensorischer Information (Ort, Dauer, Stärke des Schmerzes) und in limbische Areale weitergeleitet (Emotional-affektive Komponente des Schmerzes) [70].

Es können zwei Typen von primären neuronalen Fasern unterschieden werden, die für die Schmerzerkennung hauptsächlich relevant sind: Myelinisierte A δ -Fasern, die schnell leiten, und unmyelinisierte C-Fasern, die langsam leiten. A δ -Fasern reagieren aber auch auf thermische Reize, wie zum Beispiel Kälte. Durch die starke Reizung der A δ -Fasern durch Kälteeinwirkung kommt es zu einer Hemmung der langsamen C-Fasern und so zur Hemmung der Schmerzübertragung, da beide Fasertypen die gleiche afferente Bahn im Rückenmark nutzen [5,70].

Zusätzlich kann es durch die Applikation lokaler Kälte zu einer Hebung der Schmerzschwelle, z.B. durch Desensibilisierung oder Deaktivierung von Nozizeptoren, und Senkung der Nervenleitgeschwindigkeit kommen, was mit Veränderungen in der kortikalen, somatosensorischen und thalamischen Verarbeitung der Schmerzreize erklärt wird [51,71–73].

1.3.1.3 Wirkung auf den Muskeltonus

Im Rahmen des entzündlichen Geschehens kommt es zu Schmerzen, und infolge dessen zur reflektorischen Erhöhung des Muskeltonus. Wenn der Schmerzreiz persistiert, bleibt der Muskeltonus erhöht, was schmerzhafte Krämpfe zur Folge haben kann. Außerdem kann die durchgängige Erhöhung des Muskeltonus durch verringerten Blutfluss im Muskelgewebe weitere Schädigungen auslösen, was einen neuen Schmerzreiz darstellt. Es kommt zu einem Teufelskreis aus Schmerz und Muskelkrampf [74]. Durch Kältetherapie kann der Muskeltonus gesenkt werden [75–77].

Es gibt verschiedene Erklärungsansätze, warum Kälteeinfluss Muskelspastizität reduzieren kann. Zum einen wurde beobachtet, dass Kälteeinwirkung die Sensitivität von Muskelspindeln herabsetzt und dass deren Entladungsfrequenz bei niedrigeren Temperaturen abnimmt. Auch die Entladungsfrequenz der Golgi-Organen an den Sehnen, die die Muskelspannung messen, ist temperaturabhängig [78,79]. Eine andere mögliche Erklärung ist, dass es durch die veränderte Temperatur zu Veränderungen von Membranpolarisation und Membranstabilität kommt, die eine reduzierte Reizweiterleitung zur Folge haben [80]. Der dritte Erklärungsansatz ist, dass die Aktivierung des Sympathikus aufgrund des Kältereizes nicht nur eine Vasokonstriktion, sondern auch eine reduzierte Sensitivität der Muskelspindeln vermittelt [75].

Schließlich scheint die Kältetherapie noch einen weiteren Effekt auf die Muskulatur zu haben: Durch inflammatorisches Geschehen, wie z.B. einer Arthritis, oder eine posttraumatische Reizung kann es zur sogenannten gelenkassoziierten Muskelhemmung (AMI, *arthrogenic muscle inhibition*) kommen, die sich in Muskelschwäche und Atrophie äußert. Durch Kälteanwendung kann dieser Hemmung entgegen gewirkt werden, was aber primär durch die Reduktion des auslösenden Faktors (Gelenkentzündung) erklärt wird [81].

1.3.2 Lokale Kryotherapie

Kälte- oder Kryotherapie in Form lokaler Kühlung wird bereits seit der Antike angewandt und wurde schon von Hippokrates (460-370 v. Chr.) beschrieben [4,52]. In Studien konnte gezeigt werden, dass die lokale Applikation von Kälte, z.B. in Form von Kompressen oder Eisbeuteln, in der Lage ist, nicht nur die Haut, sondern auch tiefer gelegene Gewebe und Gelenke effektiv zu kühlen [49,51,82]. Durch lokale Kryotherapie ist eine Gewebeabkühlung von bis zu 3 Stunden möglich [52].

Etablierte Verfahren zur Anwendung einer lokalen Kryotherapie sind Eis (0°C), Gelpacks (-15°C), Kaltluft (-30°C), hyperbares CO₂ (-70°C) und flüssige Stickstoffdämpfe (-160°C) [83].

Durch analgetische Wirkung, reduzierte Aktivität von Entzündungsmediatoren, Muskeltonusveränderungen und Durchblutungsförderung kann eine Funktionsverbesserung bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen erzeugt werden [52]. Die lokale Kryotherapie ist ein günstiges, einfach einsetzbares und gut toleriertes Verfahren, und stellt einen festen Bestandteil der physikalischen Therapie dar [69].

1.3.3 Ganzkörperkältetherapie

Die GKKT wurde zum ersten Mal von Toshima Yamauchi in Japan zur Behandlung bei der RA eingesetzt und in Deutschland Mitte der 80er Jahre durch Prof. Reinhard Fricke eingeführt [4,5,49,52,84]. Seitdem wird sie bei chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankungen wie der RA und der Spondylitis ankylosans, aber auch in der Behandlung des Fibromyalgie-Syndroms eingesetzt [4].

Zunehmend hat die GKKT auch im Leistungssport und in der Sportmedizin an Bedeutung gewonnen, da man ihr nachsagt, die Erholungszeit der Muskeln zu verkürzen und Muskelkater entgegen wirken zu können [48,85]. Typischerweise wird sie hierbei in den ersten 24 Stunden nach sportlicher Betätigung angewandt [48]. Zu beachten ist allerdings, dass es für den Effekt auf Muskelkater und Muskelerholung bisher nur unzureichende Belege gibt [86]. Interessanterweise kann es bei Leistungssportlern durch starke sportliche Belastungen auch zur Freisetzung von TNF- α und IL-6 kommen, deren Spiegel durch eine sGKKT wieder gesenkt werden können [48,87].

Die Hauttemperatur kann durch GKKT auf bis zu 5°C gesenkt werden, die Körperkerntemperatur bleibt unbeeinflusst [3,4]. In bisher durchgeführten Untersuchungen wurde von einer durchschnittlichen subjektiven Beschwerdelinderung von 2-3 Stunden nach einmaliger Applikation berichtet, was für die Durchführung einer seriellen Kälteanwendung spricht. Aufgrund ihrer tonusmindernden und analgetischen Effekte auf den gesamten Körper ist sie außerdem gut als Vorbereitung auf aktive Maßnahmen, wie z.B. eine Bewegungstherapie, geeignet [52,88].

Zusätzlich zu den somatischen Wirkungen konnte eine stimmungsaufhellende, euphorisierende Wirkung der sGKKT, die auch nach Abschluss einer Behandlungsserie andauerte, nachgewiesen werden. In weiteren Untersuchungen

konnte außerdem eine positive Wirkung auf Depression und Angststörungen gezeigt werden [53,54].

1.3.3.1 Nebenwirkungen

Insgesamt gesehen handelt es sich bei der GKKT um ein gut verträgliches Verfahren mit wenigen Nebenwirkungen. Treten Nebenwirkungen auf, sind sie meist nur leichter Natur und treten oft nur im Rahmen der ersten Anwendung auf. Bisher beschriebene Nebenwirkungen sind Migräne, Atemnot, Beklemmungsgefühl, Kreislaufprobleme und Schwindel. Selten kann es zu lokalen Verbrennungen durch die Kälte kommen, die einem leichten Sonnenbrand ähneln. Bei degenerativen Erkrankungen ist eine Zunahme der Schmerzen beschrieben worden [4,5,52].

1.3.3.2 Kontraindikationen der Ganzkörperkältetherapie

Wie bei jeder Therapieform gibt es auch bei der Ganzkörperkältetherapie Kontraindikationen, die zu beachten sind. Die GKKT sollte nicht durchgeführt werden wenn eine Erkrankung mit erhöhter Kälteempfindlichkeit vorliegt, wie zum Beispiel eine Kälteagglutinerkrankung oder Kälteasthma. Auch bei Vaskulitiden, fortgeschrittenen Durchblutungsstörungen (z.B. periphere arterielle Verschlusskrankheit, Raynaud-Syndrom) sollte die GKKT nicht angewandt werden. Weitere Kontraindikationen sind: schwere Herz- und Kreislauferkrankungen (Zustand nach Myokardinfarkt oder Bypass-Operation, Tragen eines Herzschrittmachers, unzureichend eingestellter arterieller Hypertonus), akute Blasen- und Nierenerkrankungen, akute Infektionserkrankungen und Angstzustände. Sensibilitätsstörungen, z.B. aufgrund eines Apoplex oder anderer neurologischer Erkrankungen, stellen eine weitere Kontraindikation dar, da etwaige Verkühlungen unter Umständen nicht richtig wahrgenommen werden können [4,52,69].

1.3.3.3 Systeme zur Durchführung der GKKT

Es gibt verschiedene Systeme, um eine GKKT durchzuführen. In der vorliegenden Studie wurde eine Kryosauna verwendet, die mit Flüssigstickstoff arbeitet und dadurch Kabineninnentemperaturen von bis zu -179°C erreichen kann (siehe Kapitel 2.5). Zu beachten ist, dass die erreichten Tiefsttemperaturen in der Kryosauna nach einer Studie von Savic et al. deutlich höher liegen, als vom Hersteller angegeben [89]. Dennoch ließ sich in einigen Vorstudien auch mit der Kryosauna ein therapeutischer Effekt nachweisen, weiterhin haben beide Systeme vergleichbare Wirkungen auf die thermale Reaktion des menschlichen Organismus [5,76,85].

In anderen Studien kam ein Zweikammer-System zum Einsatz. Hierbei wird ein ganzer Raum auf -110°C abgekühlt. Dies erfolgt durch Abkühlung der Außenluft durch eine Kälteaggregatkaskade ähnlich einem Kühlschrankkompressor. Die kalte Luft wird

während dem Betrieb ständig umgewälzt, dies gewährleistet zusätzlich gleichen Sauerstoffgehalt und Luftfeuchtigkeit. Dadurch kann eine gleichmäßige Raumtemperatur erreicht und gehalten werden. Patienten betreten zunächst eine Vorkammer, die eine Raumtemperatur von -60 bis -50°C aufweist und anschließend die eigentliche Kältekammer. Die Verweildauer des Patienten beträgt bis zu 3 Minuten. Unterschiede bestehen hierbei in der erreichten Tiefsttemperatur sowie darin, dass der Kopf im Zweikammer-System der Kälte ebenso ausgesetzt ist [4,52]. In der Literatur wird zusätzlich der Einsatz eines Dreikammer-Systems beschrieben, die sich durch den Einsatz von zwei Vorkammern (-10°C und -60°C) vom Zweikammer-System unterscheidet [59,90,91].

2 Methodik

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, prospektive klinische Studie zur Untersuchung der Wirkung der sGKKT auf funktionale und funktionelle Parameter der Gesundheit, pro- und antiinflammatorische Zytokine und Aktivitätsparameter bei Patienten mit RA.

An der Studie teilnehmende Patienten wurden in die folgenden beiden Gruppen randomisiert:

1. Interventionsgruppe: RA-Patienten, die zusätzlich zu einer multimodalen physikalischen Standardtherapie eine sGKKT erhielten.
2. Kontrollgruppe: RA-Patienten, die nur die multimodale physikalische Standardtherapie erhielten.

Eine dritte Gruppe bildeten gesunde Probanden, die nur eine sGKKT und keine multimodale Standardtherapie erhielt und lediglich zum Vergleich der erhobenen Zytokinwerte herangezogen wurde.

Jeder Patient der Interventionsgruppe bzw. gesunder Proband erhielt insgesamt 6 Anwendungen in der Ganzkörperkältekammer in einem maximalen Zeitraum von 14 Tagen. Die initiale Behandlungsdauer betrug 90sec und konnte, abhängig von der individuellen Verträglichkeit, in Schritten von jeweils 30sec bis auf 3min gesteigert werden. Je nach Behandlungslänge konnten Tiefsttemperaturen bis zu -178°C erreicht werden. Aufgrund der zum Teil kurzen stationären Verweildauer der Patienten wurden die Anwendungen an aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt, wobei maximal eine Anwendung pro Tag zulässig war.

Vor der ersten und nach der sechsten Anwendung sowie nach 3 Monaten erfolgte die Erhebung von Outcome-Parametern, eine detaillierte Beschreibung ist in Kapitel 2.4 zu finden.

2.2 Studienpopulation

In die vorliegende Studie wurden insgesamt 56 Patienten mit gesicherter RA sowie 29 gesunde Probanden eingeschlossen. Alle Patienten erhielten eine multimodale Standardtherapie bestehend aus u.a. Physiotherapie, Ergotherapie, Hydrotherapie sowie stabiler medikamentöser Therapie.

Insgesamt 31 Patienten (25 Frauen, 6 Männer, Durchschnittsalter 55,1 Jahre) erhielten eine Serie von 6 Anwendungen in der Ganzkörperkältekammer (Interventionsgruppe),

25 Patienten (18 Frauen, 7 Männer, Durchschnittsalter 59,5 Jahre) dienten als Kontrollgruppe.

Die Gruppe mit 29 gesunden Probanden (14 Frauen, 15 Männer, Durchschnittsalter 34,7 Jahre) erhielt ebenfalls eine sGKKT mit einer Serie von 6 Anwendungen.

Alle Patienten befanden sich in stationärer Behandlung der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim, Abteilung für Rheumatologie, klinische Immunologie, Osteologie und Physikalische Medizin. Die Durchführung erfolgte mit Einverständnis der Ethikkommission der Universität Gießen (AZ 09/14) und nach schriftlicher Einwilligung der Patienten bzw. Probanden, der ein ausführliches Aufklärungsgespräch über die Durchführung und mögliche Komplikationen voran ging.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Für eine Studienteilnahme wurden die im Folgenden beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien beachtet.

2.3.1 Einschlusskriterien

1. Einwilligungsfähigkeit des Probanden und Unterzeichnung des Aufklärungsbogens
2. Männliche oder weibliche Probanden zwischen 18 und 80 Jahren
3. Vorliegen einer gesicherten RA (mit Ausnahme der gesunden Kontrollgruppe)

2.3.2 Ausschlusskriterien

1. Einnahme eines TNF- α - oder IL-6-Antagonisten
2. Vorliegen einer Erkrankung mit erhöhter Kälteempfindlichkeit (Kälteagglutinerkrankung, Kälteurtikaria, Kälteasthma)
3. Vorliegen einer Vaskulitis
4. Vorliegen eines Raynaud-Syndroms
5. Vorliegen fortgeschrittener Durchblutungsstörungen
6. Z. n. Herzinfarkt oder Bypass-Operation
7. Tragen eines Herzschrittmachers
8. Unzureichend eingestellter arterieller Hypertonus ($> 160/100$ mmHg)
9. Vorliegen von akuten Blasen- oder Nierenerkrankungen
10. Vorliegen einer akuten Infektionskrankheit
11. Angstzustände (Klaustrophobie)
12. Sensibilitätsstörungen, z.B. nach einem Apoplex oder bei neurologischen Erkrankungen
13. Körpergewicht von mehr als 120kg

- 14. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie in den letzten 3 Monaten oder geplante Teilnahme an einer anderen Studie im Studienverlauf
- 15. An der Studie beteiligte Personen und mit ihnen Verwandte/Verschwägerte
- 16. Wiederteilnahme eines zuvor ausgeschiedenen Probanden
- 17. Unfähigkeit, das Ziel, den Inhalt und die Durchführung der Studie verstehen zu können

2.4 Outcome-Parameter

Im Rahmen der Studie wurden bei allen Probanden zu verschiedenen Messzeitpunkten folgende Werte erhoben:

- V0 – Zeitpunkt vor der ersten GKKT-Anwendung
- V1 – Zeitpunkt nach der sechsten GKKT-Anwendung
- V2 – Zeitpunkt drei Monate nach der sGKKT-Therapie

In der Kontrollgruppe, die keine sGKKT erhielt, wurden diese Zeitpunkte in vergleichbaren Abständen gewählt. Im Folgenden bezieht sich diese Beschreibung der Zeitpunkte V0 bis V2 daher auf alle drei Gruppen.

Tab. 2.1 Übersicht der Outcome-Parameter

Patienten mit RA – Interventionsgruppe	V0	V1	V2
Subjektives Schmerzempfinden (VAS)	X	X	X
Selbstständigkeit (HAQ)	X	X	X
Funktionskapazität (FFbH)	X	X	X
Krankheitsaktivität (BSG und DAS28)	X	X	X
Patientenzufriedenheit		X	X
Beurteilung von Wirksam- und Wichtigkeit		X	X
Subjektive Wirkdauer			X
NSAID-/Analgetikaverbrauch	X	X	X
TNF- α	X	X	X
IL-6	X	X	X
IL-10	X	X	X

Patienten mit RA – Kontrollgruppe	V0	V1	V2
Subjektives Schmerzempfinden (VAS)	X	X	X
Selbstständigkeit (HAQ)	X	X	X
Funktionskapazität (FFbH)	X	X	X
Krankheitsaktivität (BSG und DAS28)	X	X	X
Patientenzufriedenheit			
Beurteilung von Wirksam- und Wichtigkeit			
Subjektive Wirkdauer			
NSAID-/Analgetikaverbrauch	X	X	X
TNF- α	X	X	X
IL-6	X	X	X
IL-10	X	X	X
Gesunde Probanden	V0	V1	V2
Subjektives Schmerzempfinden (VAS)			
Selbstständigkeit (HAQ)			
Funktionskapazität (FFbH)			
Krankheitsaktivität (BSG und DAS28)			
Patientenzufriedenheit			
Beurteilung von Wirksam- und Wichtigkeit			
Subjektive Wirkdauer			
NSAID-/Analgetikaverbrauch			
TNF- α	X	X	X
IL-6	X	X	X
IL-10	X	X	X

Abkürzungen: BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, DAS28: Disease Activity Score 28, FFbH: Funktionsfragebogen Hannover, HAQ: Health Assessment Questionnaire, IL-6: Interleukin 6, IL-10: Interleukin 10, RA: Rheumatoide Arthritis, TNF- α : Tumornekrosefaktor- α , VAS: Visuelle Analogskala, V0: Zeitpunkt vor der sGKKT, V1: Zeitpunkt nach der sGKKT, V2: 3 Monate nach der sGKKT.

2.4.1 Fragebögen

Zur Erfassung der funktionellen und funktionalen Gesundheit wurden bei allen Patienten zu den Messzeitpunkten V0, V1 sowie V2 die im Folgenden beschriebenen Fragebögen genutzt. Im Anhang sind alle genannten Fragebögen aufgeführt.

2.4.1.1 VAS

Die VAS ermöglicht die Abbildung der aktuellen subjektiven Schmerzstärke. Hierbei beurteilt der Patient die aktuell empfundenen Schmerzen auf einer numerischen Skala von 0 (keine Schmerzen) bis 10 (stärkste Schmerzen).

2.4.1.2 HAQ

Der HAQ ist der am weitesten eingesetzte Fragebogen zur Bestimmung der Funktionskapazität in Studien zur RA. Da funktionelle Einschränkungen bei RA häufig mit erhöhter Krankheitsaktivität assoziiert werden, wird der HAQ oft eingesetzt, um den Einfluss der Krankheit über die Zeit zu beurteilen [92]. Er ermöglicht eine Erfassung der Beeinträchtigung durch die Erkrankung in den Bereichen Ankleiden und Körperpflege, Aufstehen, Essen und Trinken, Gehen, Hygiene, Erreichen von Gegenständen, Greifen sowie anderen Tätigkeiten. Möglich sind Werte zwischen 0 (keine Einschränkung) und 3 (maximale Einschränkung). Zwischen HAQ und dem Funktionsfragebogen Hannover (FFbH) besteht ein hohes Maß an Korrespondenz [93].

2.4.1.3 FFbH

Mit dem FFbH kann die aktuelle Funktionskapazität in Bezug auf Tätigkeiten des täglichen Lebens bestimmt werden. Hierbei wird der Grad der Funktionsfähigkeit prozentual angegeben, d.h. 100% entsprechen einer uneingeschränkten und 0% einer maximal eingeschränkten Funktionsfähigkeit im Alltag. Zwischen FFbH und HAQ besteht ein hohes Maß an Korrespondenz [93]. Laut einer Studie zum Einsatz von Fragebogen im therapeutischen Kontext in Deutschland wird der FFbH zwar häufiger als der HAQ verwendet, hat aber einen geringeren Einfluss auf Therapieentscheidungen [94].

2.4.1.4 DAS28

Der DAS28 wurde entwickelt, um die Krankheitsaktivität bei RA anhand eines quantitativen Indexes messen und objektiv beurteilen zu können. In die Berechnung fließen die Anzahl geschwollener und druckdolenter Gelenke, die BSG sowie der aktuelle Gesundheitszustand ein. Letzterer wird auf einer Skala von 0 (sehr gut) bis 10 (schlecht) vom Patienten beurteilt. Es handelt sich um eine kontinuierliche Skala mit Werten von 0 bis 10, wobei 10 die maximale und 0 die minimale Krankheitsaktivität beschreibt. Laut einer in Deutschland durchgeführten Studie zum Einsatz von

Fragebögen ist der DAS28 der am häufigsten eingesetzte Fragebogen, der zudem auch den höchsten Einfluss auf die therapeutischen Entscheidungen hat [94,95].

2.4.1.5 Patientenzufriedenheit, Wirksam- und Wichtigkeit, subjektive Wirkdauer:

Nach Abschluss der sGKKT (Zeitpunkt V1) wurden alle Patienten der Interventionsgruppe zu ihrer Zufriedenheit sowie ihrer Einschätzung der Wirksam- und Wichtigkeit befragt. Die Patientenzufriedenheit war in Schulnoten von 1 (sehr gut) bis 6 (ungenügend), die Wirksamkeit als „sehr wirksam“, „wirksam“, „weniger wirksam“ oder „unwirksam“, die Wichtigkeit als „sehr wichtig“, „wichtig“, „weniger wichtig“ oder „unwichtig“ zu bewerten. Diese Befragung erfolgte erneut nach 3 Monaten zum Messzeitpunkt V2. Zum Zeitpunkt V2 wurden alle Patienten der Interventionsgruppe in Form einer offenen Frage zur subjektiven Wirkdauer befragt.

2.4.2 NSAID-/Analgetikaverbrauch

Zu den Messzeitpunkten V0, V1 und V2 wurden alle Patienten der Kontroll- und der Interventionsgruppe zu ihrem Analgetikaverbrauch befragt. Dies bezog sich auf den Verbrauch von NSAIDs wie Ibuprofen oder Celecoxib und Opioiden wie Morphin und Tilidin.

2.4.3 Laborchemische Analysen

Vor der ersten (V0), nach der sechsten Anwendung (V1) sowie nach drei Monaten (V2) erfolgte die Gewinnung von Serum- und Plasmaproben. Alle Proben, mit Ausnahme der Blutproben zur Bestimmung der BSG, wurden bis zur laborchemischen Bestimmung bei mind. -30°C tiefgefroren. Die Proben zur BSG-Bestimmung wurden sofort einer laborchemischen Messung unterzogen. Alle laborchemischen Analysen zur Ermittlung der Serumkonzentrationen von TNF- α , IL-6 und IL-10 erfolgten, nach Abschluss der Sammlung aller erforderlichen Proben, im Forschungslabor der Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim.

2.4.3.1 Blutsenkungsgeschwindigkeit

Die Sedimentation der Blutproben erfolgte in S-Sedivetten® 3,5 ml/4NC (Fa. Sarstedt, Nümbrecht). Die Bestimmung der BSG erfolgte automatisch mittels Lichtschranke, hierzu wurde ein Sarstedt S 2000 Tischgerät eingesetzt.

Folgende Normwerte wurden der Analyse zugrunde gelegt (Labor Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim):

- < 50 Jahre: Männer bis 15mm, Frauen bis 20mm in der 1. Stunde
- > 50 Jahre: Männer bis 20mm, Frauen bis 30mm in der 1. Stunde

2.4.3.2 Zytokine: TNF- α , IL-6, IL-10

Zum Nachweis der Serumkonzentrationen von TNF- α , IL-6 sowie IL-10 wurde die Enzyme-linked Immunosorbent Assay-Technik (ELISA-Technik) gemäß Herstellerangaben verwendet. Folgende Kits wurden verwendet (alle von R&D Systems GmbH, Wiesbaden):

- TNF- α : Human TNF-alpha Quantikine ELISA Kit
- IL-6: Human IL-6 Quantikine ELISA Kit
- IL-10: Human IL-10 Quantikine ELISA Kit

Die Quantifizierung erfolgte mittels eines Sunrise ELISA readers (Tecan Deutschland GmbH, Crailsheim) und der dazugehörigen Software (Magellan 5) und wurde als Microsoft Excel-Datei exportiert.

Da es sich um Marker handelt, die hauptsächlich im Forschungsinteresse stehen, gibt es für sie bisher keine etablierten Normwerte.

2.5 Kryosauna „Space Cabin“[®]

Bei der Kryosauna „Space Cabin“[®] der Firma Cryomed s.r.o., Nové Zámky, Slowakei, handelt es sich um eine Anlage zur Durchführung einer GKKT. Zur Kälteerzeugung kommt Flüssigstickstoff zum Einsatz, wodurch Temperaturen bis -196°C erreicht werden können. Die Anlage besteht aus einer wärmeisolierten Kabine sowie einem Geräteteil, der Dampfgenerator, Elektrokasten und die Vorrichtung für den Stickstoff enthält. Die Kabine ist nach oben hin offen und mit einer Tür zum Betreten ausgestattet, weiterhin enthält sie eine elektronische Hebeplattform, um die korrekte Körperposition des Probanden während der Anwendung gewährleisten zu können (der Kopf schaut oben heraus).

Der Flüssigstickstoff wird in einem Dewar-Gefäß in das Gerät eingebracht, wo er über ein Absaugrohr dem Dampfgenerator zugeführt und dort verdampft wird. Der verdampfte Flüssigstickstoff gelangt über eine Öffnung an der Kabineninnenwand ins Kabineninnere und wird nach Beendigung der Anwendung über eine zweite Öffnung an der Kabineninnenwand wieder abgesaugt. Da der Flüssigstickstoff ausschließlich in Form eines Dampfgemisches in die Kabine eingeleitet wird kommt der Proband zu keinem Zeitpunkt der Anwendung in direkten Kontakt mit flüssigem Stickstoff.

Um eine einheitliche Grundtemperatur zu gewährleisten ist das Kabineninnere zunächst auf -130°C vorzukühlen. Dieser Vorgang dauert maximal 30 Sekunden.

Probanden betreten die Kryosauna in Unterwäsche oder Badebekleidung und dicken Socken. Die Hände werden während der Behandlung in Pfötchenstellung unter die Achseln genommen. Sobald der Proband die Kammer betreten hat wird er mittels der

Hebplattform so weit hochgefahren, bis sich die Schultern auf Höhe der oberen Öffnung befinden. Die Kopfregion bleibt somit ausgespart. Metallische Gegenstände jeder Art sind vor der Anwendung zu entfernen.

Nach Überprüfung der korrekten Körperposition und vollständigem Schluss der Kabinentür wird die Anwendung gestartet. Der Proband darf sich während der Behandlung mit kleinen Schritten in der Kammer bewegen. In mehreren Schüben wird flüssiger Stickstoff in das Kabineninnere verdampft. Das versehentliche Einatmen größerer Mengen Stickstoff wird durch die korrekte Körperposition des Probanden in der Kabine reduziert.

Während der Behandlung wird die aktuelle Innentemperatur kontinuierlich auf dem Bedienelement der Anlage sowie auf einem für den Probanden selbst gut sichtbarem Display angezeigt. Alle Anwendungen werden im Beisein einer Therapeutin/eines Therapeuten durchgeführt, die/der während der Anwendung durchgängig Sichtkontakt zum Probanden hält. Die Behandlung kann zu jedem Zeitpunkt durch einen Notaus-Schalter durch die Therapeutin/den Therapeut beendet werden.

Es kommt zu einem maximalen Verbrauch von 3kg Flüssigstickstoff pro Anwendung, der Leistungsbedarf beträgt maximal 1,5kW. Ein durchgängiger Betrieb von 120 Minuten ist möglich.

Abb. 2.1 Außen- und Innenansicht der Kryosauna



(Eigene Aufnahmen)

2.6 Statistische Datenauswertung

Die deskriptive Darstellung der metrisch skalierten Parameter erfolgt tabellarisch mit der Darstellung des arithmetischen Mittelwertes, der Standardabweichung und eines Konfidenzintervalls für den Mittelwert. Als alternative Lage- und Streuungsmaße sind der Median (50%-Quartil) und der Interquartilbereich, d.h. das Intervall des 25% und 75% Quartil, angegeben.

Die Daten wurden mit Normal Q-Q Plots und dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung überprüft. Die Überprüfung ergab in der Regel einen Widerspruch zur Hypothese der Normalverteilungsannahme.

Somit wurden die Vergleiche zwischen den Gruppen mit dem nichtparametrischen Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Bei Vorliegen von mehr als 2 Gruppen wurden multiple Anschluss-tests durchgeführt. Für Vergleiche zwischen zwei Zeitpunkten wurde der nichtparametrische Wilcoxon-Test verwendet. Die Signifikanzniveaus wurden nach Bonferroni-Holm korrigiert.

Die graphische Darstellung signifikanter Ergebnisse erfolgt in Form von Box-and-whisker-Plots. Durch eine Box wird der Interquartilsabstand dargestellt, die Linie in der Box stellt den Median dar. Die Whiskers oberhalb und unterhalb der Box stellen den Minimal- und den Maximalwert der jeweiligen Datenreihe dar [96]. Die Abszissenachse (x-Achse) gibt die Messzeitpunkte (vor sGKKT = V0, nach sGKKT = V1, nach 3 Monaten = V2) wieder. Auf der Ordinatenachse (y-Achse) sind die ermittelten Werte mit entsprechender Skalierung dargestellt.

Das Alpha-Niveau der Studie liegt bei $p = 0.05$. Die Auswertung erfolgte mit dem Programm R für Windows Version 3.01 [97].

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Tab. 3.1 Studienpopulation

	Gesunde Probanden	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe
Durchschnittsalter	34,7 (\pm 14,1) J.	59,5 (\pm 5,7) J.	55,1 (\pm 17) J.
Männer	15	7	6
Frauen	14	18	25
Gesamtzahl	29	25	31

Abkürzungen: J.: Jahre

Alle Patienten befanden sich in stationärer Behandlung in der Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim und erhielten 6 Anwendungen in der Kryosauna in einem Zeitraum von maximal 14 aufeinanderfolgenden Tagen. Die durchschnittliche Behandlungsdauer in der Interventionsgruppe betrug 107,42 sec (\pm 26,6 sec), in der Gruppe gesunder Probanden betrug sie 113,45 sec (\pm 29,9 sec).

Die weitere physikalische und medikamentöse Therapie war in beiden Patientengruppen vergleichbar. Die Gruppe gesunder Probanden erhielt keine physikalische oder medikamentöse Therapie.

3.2 Outcome-Parameter

Im Rahmen der statistischen Auswertung wurden alle erhobenen Daten in den drei Gruppen gegenübergestellt.

3.2.1 Subjektives Schmerzempfinden (VAS)

Tab. 3.2 Subjektives Schmerzempfinden (VAS) in Kontroll- und Interventionsgruppe

	Kontrollgruppe			Interventionsgruppe		
	V0	V1	V2	V0	V1	V2
Mittelwert	5,4	4,52	4,84	5	2,97	3,65
Standardabweichung	2,25	2,12	2,32	2,14	1,83	2,42
Median	5	4	4	5	3	4

Abkürzungen: V0: Zeitpunkt vor der sGKKT, V1: Zeitpunkt nach der sGKKT, V2: 3 Monate nach der sGKKT.

Tab. 3.3 Subjektives Schmerzempfinden (VAS) – Unterschiede innerhalb einer Studiengruppe im zeitlichen Verlauf

	V0 vs. V1	V0 vs. V2
Kontrollgruppe	0,004	0,344
Interventionsgruppe	0,001	0,003

p-Werte des Wilcoxon-Tests

Abkürzungen: V0: Zeitpunkt vor der sGKKT, V1: Zeitpunkt nach der sGKKT, V2: 3 Monate nach der sGKKT.

Tab. 3.4 Subjektives Schmerzempfinden (VAS) - Unterschiede zwischen den Studiengruppen im zeitlichen Verlauf

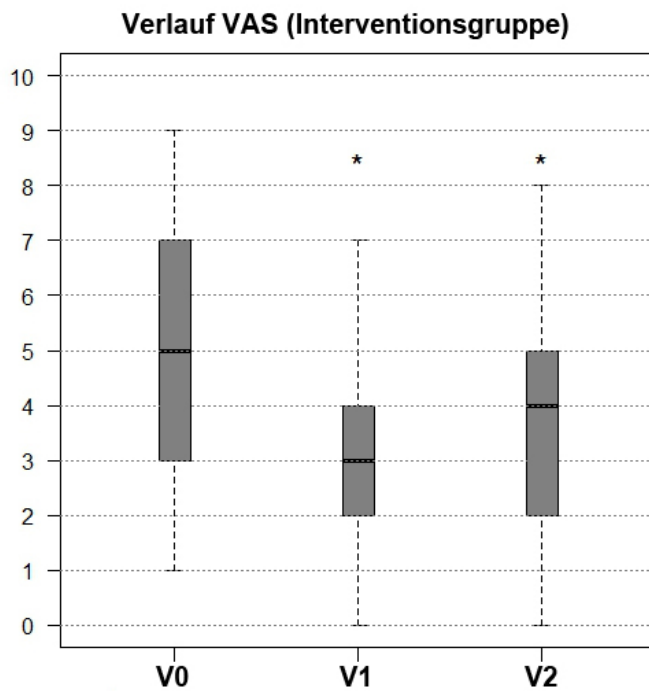
	V0	V1	V2
Kontrollgruppe vs. Interventionsgruppe	0,622	0,004	0,093

p-Werte des Kruskal-Wallis-Tests

Abkürzungen: V0: Zeitpunkt vor der sGKKT, V1: Zeitpunkt nach der sGKKT, V2: 3 Monate nach der sGKKT.

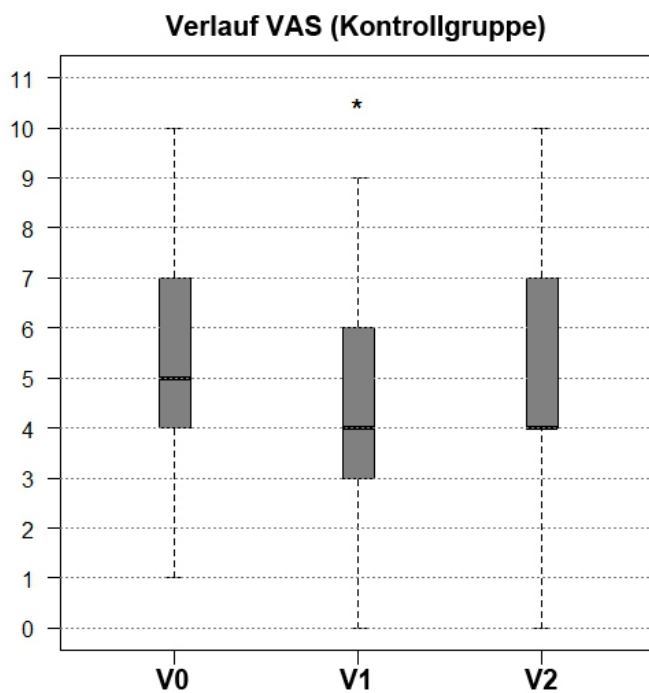
Sowohl in der Kontrollgruppe ($p < 0,004$) als auch in der Interventionsgruppe ($p < 0,001$) lassen sich zum Messzeitpunkt V1 signifikante Unterschiede im subjektiven Schmerzempfinden (Schmerzabnahme) zum Ausgangszeitpunkt V0 feststellen. Zum Messzeitpunkt V2 ist nur noch in der Interventionsgruppe ein signifikanter Unterschied des subjektiven Schmerzempfindens i.S. einer Schmerzminderung im Vergleich zum Ausgangszeitpunkt V0 feststellbar ($p < 0,003$).

Abb. 3.1 Subjektives Schmerzempfinden (VAS) - Verlauf in der Interventionsgruppe



* steht für signifikantes Ergebnis. V1: $p < 0,001$, V2: $p < 0,003$

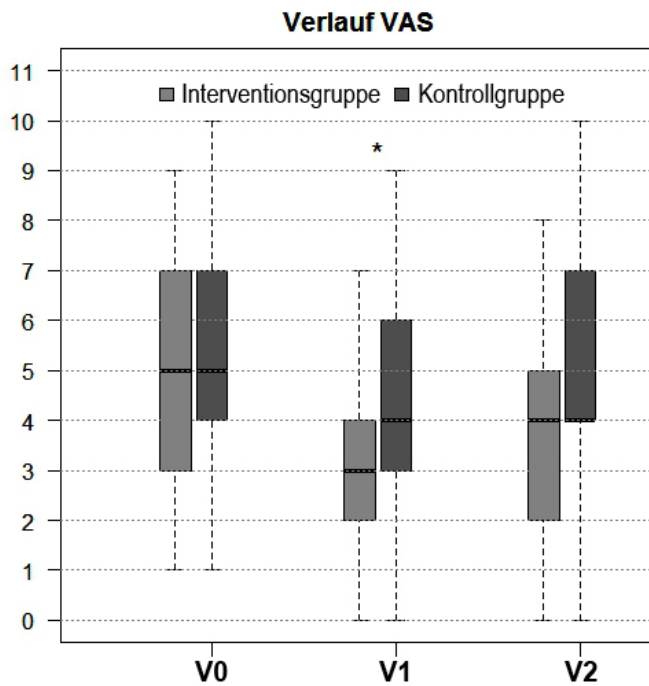
Abb. 3.2 Subjektives Schmerzempfinden (VAS) – Verlauf in der Kontrollgruppe



* steht für signifikantes Ergebnis. V1: $p < 0,004$

Im Vergleich des subjektiven Schmerzempfindens beider Behandlungsgruppen zu allen drei Messzeitpunkten zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe zum Messzeitpunkt V2 ($p < 0,004$).

Abb. 3.3 Subjektives Schmerzempfinden (VAS) – Vergleich zwischen den Gruppen im zeitlichen Verlauf



* steht für signifikantes Ergebnis. V1: $p < 0,004$

3.2.2 Selbstständigkeit (HAQ)

Tab. 3.5 Auswertung der HAQ-Ergebnisse in Kontroll- und Interventionsgruppe

	Kontrollgruppe			Interventionsgruppe		
	V0	V1	V2	V0	V1	V2
Mittelwert	1,24	1,22	1,26	0,98	0,77	0,81
Standardabweichung	0,54	0,62	0,73	0,62	0,56	0,59
Median	1,38	1,25	1,32	1	0,75	0,75

Abkürzungen: V0: Zeitpunkt vor der sGKKT, V1: Zeitpunkt nach der sGKKT, V2: 3 Monate nach der sGKKT.

Tab. 3.6 Selbstständigkeit (HAQ) – Unterschiede innerhalb einer Studiengruppe im zeitlichen Verlauf

	V0 vs. V1	V0 vs. V2
Kontrollgruppe	0,692	0,855
Interventionsgruppe	0,001	0,203

p-Werte des Wilcoxon-Tests

Abkürzungen: V0: Zeitpunkt vor der sGKKT, V1: Zeitpunkt nach der sGKKT, V2: 3 Monate nach der sGKKT.

Tab. 3.7 Selbstständigkeit (HAQ) – Unterschiede zwischen den Studiengruppen im zeitlichen Verlauf

	V0	V1	V2
Kontrollgruppe vs. Interventionsgruppe	0,129	0,009	0,017

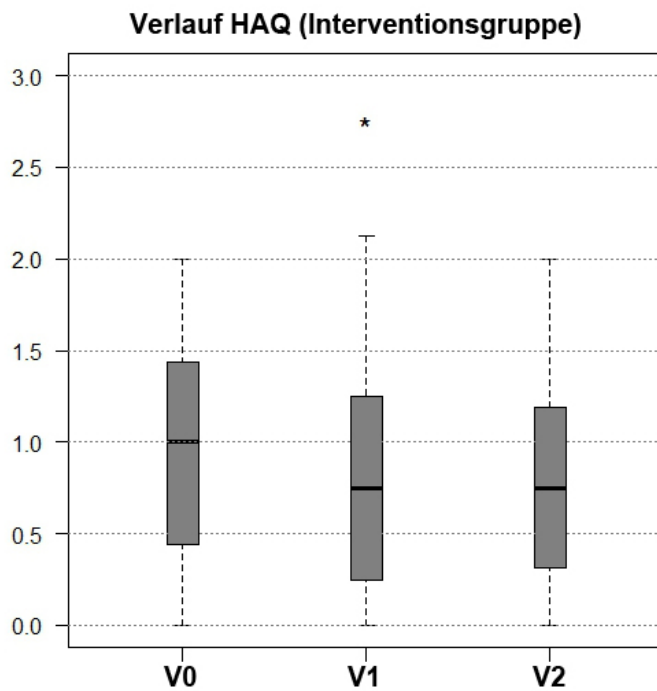
p-Werte des Kruskal-Wallis-Tests

Abkürzungen: V0: Zeitpunkt vor der sGKKT, V1: Zeitpunkt nach der sGKKT, V2: 3 Monate nach der sGKKT.

In der Kontrollgruppe bleibt das HAQ-Ergebnis stabil, es kommt zu keinen signifikanten Änderungen im Verlauf der Studie.

In der Interventionsgruppe lässt sich zum Zeitpunkt V2 ein signifikanter Unterschied zum Ausgangszeitpunkt V0 nachweisen, i.S. einer Besserung ($p < 0,001$), allerdings ist nach 3 Monaten kein signifikanter Unterschied mehr gegeben.

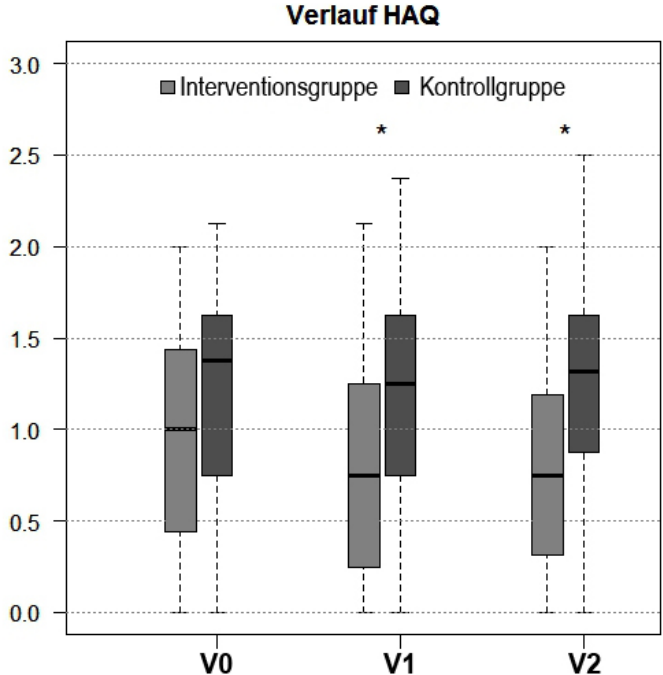
Abb. 3.4 Selbstständigkeit (HAQ) - Verlauf in der Interventionsgruppe



* steht für signifikantes Ergebnis. V1: $p < 0,001$

Im Vergleich der HAQ-Ergebnisse beider Patientengruppen zu allen drei Messzeitpunkten zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe zum Zeitpunkt V1 ($p < 0,009$) sowie V2 ($p < 0,017$). Zum Ausgangszeitpunkt V0 lässt sich dieser Unterschied nicht nachweisen ($p < 0,129$).

Abb. 3.5 Selbstständigkeit (HAQ) - Vergleich zwischen den Gruppen im zeitlichen Verlauf



* steht für signifikantes Ergebnis. V1: $p < 0,009$, V2: $p < 0,017$

3.2.3 Funktionskapazität (FFbH)

Tab. 3.8 Auswertung der FFbH-Ergebnisse in Kontroll- und Interventionsgruppe

	Kontrollgruppe			Interventionsgruppe		
	V0	V1	V2	V0	V1	V2
Mittelwert	60,67	60,43	59,15	64,24	71,86	69,74
Standardabweichung	19,94	22,01	21,77	21,16	20,21	22,04
Median	58,3	58,3	52,78	63,89	75	72,2

Alle Werte sind in % angegeben.

Abkürzungen: V0: Zeitpunkt vor der sGKKT, V1: Zeitpunkt nach der sGKKT, V2: 3 Monate nach der sGKKT.

Tab. 3.9 Funktionskapazität (FFbH) - Unterschiede innerhalb einer Studiengruppe im zeitlichen Verlauf

	V0 vs. V1	V0 vs. V2
Kontrollgruppe	0,945	0,498
Interventionsgruppe	0,003	0,046

p-Werte des Wilcoxon-Tests

Abkürzungen: V0: Zeitpunkt vor der sGKKT, V1: Zeitpunkt nach der sGKKT, V2: 3 Monate nach der sGKKT.

Tab. 3.10 Funktionskapazität (FFbH) - Unterschiede zwischen den Studiengruppen im zeitlichen Verlauf

	V0	V1	V2
Kontrollgruppe vs. Interventionsgruppe	0,423	0,051	0,086

p-Werte des Kruskal-Wallis-Tests

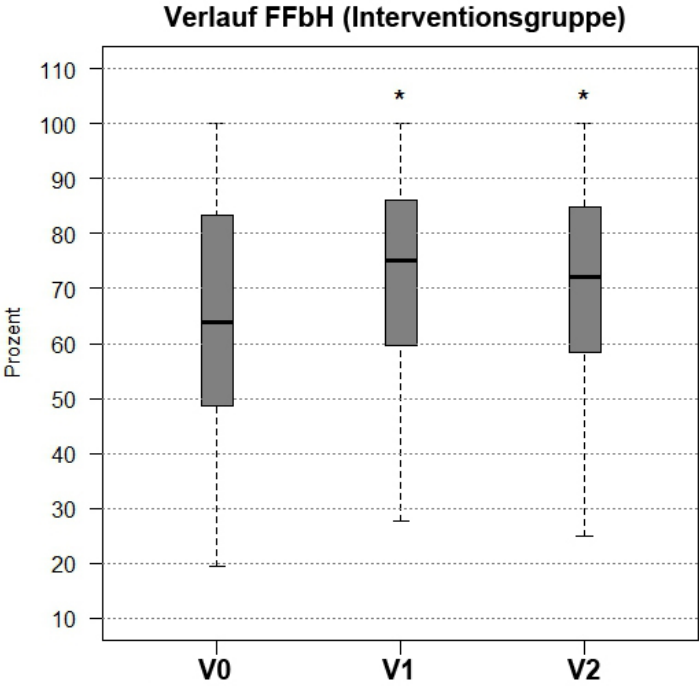
Abkürzungen: V0: Zeitpunkt vor der sGKKT, V1: Zeitpunkt nach der sGKKT, V2: 3 Monate nach der sGKKT.

In der Kontrollgruppe kommt es im Verlauf der Studie zu keinem Zeitpunkt zu einer signifikanten Verbesserung des FFbH.

In der Interventionsgruppe lässt sich sowohl zum Zeitpunkt V1 ($p < 0,003$) als auch V2 ($p < 0,046$) ein signifikanter Unterschied zum Ausgangszeitpunkt nachweisen, i.S. einer signifikanten Zunahme der Funktionskapazität.

Im Vergleich beider Gruppen lässt sich zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen nachweisen.

Abb. 3.6 Funktionskapazität (FFbH) - Verlauf in der Interventionsgruppe



* steht für signifikantes Ergebnis. V1: $p < 0,003$, V2: $p < 0,046$

3.2.4 Krankheitsaktivität (BSG und DAS28)

3.2.4.1 BSG

Tab. 3.11 BSG in Kontroll- und Interventionsgruppe

	Kontrollgruppe			Interventionsgruppe		
	V0	V1	V2	V0	V1	V2
Mittelwert	18,36	17,28	18,17	17,45	16,9	15,23
Standardabweichung	13,17	11,51	15,3	11,7	13,55	13,23
Median	14	14	12	13	12	12

Alle Werte sind in mm/h angegeben.

Abkürzungen: V0: Zeitpunkt vor der sGKKT, V1: Zeitpunkt nach der sGKKT, V2: 3 Monate nach der sGKKT.

Tab. 3.12 BSG - Unterschiede innerhalb einer Studiengruppe im zeitlichen Verlauf

	V0 vs. V1	V0 vs. V2
Kontrollgruppe	0,219	0,726
Interventionsgruppe	0,458	0,074

p-Werte des Wilcoxon-Tests

Abkürzungen: V0: Zeitpunkt vor der sGKKT, V1: Zeitpunkt nach der sGKKT, V2: 3 Monate nach der sGKKT.

Tab. 3.13 BSG - Unterschiede zwischen den Studiengruppen im zeitlichen Verlauf

	V0	V1	V2
Kontrollgruppe vs. Interventionsgruppe	0,856	0,668	0,390

p-Werte des Kruskal-Wallis-Tests

Abkürzungen: V0: Zeitpunkt vor der sGKKT, V1: Zeitpunkt nach der sGKKT, V2: 3 Monate nach der sGKKT.

Der Verlauf der BSG ist in beiden Gruppen stabil, es kommt zu keinem Zeitpunkt zu signifikanten Unterschieden innerhalb der Patientengruppen oder zwischen ihnen.

3.2.4.2 DAS28

Tab. 3.14 Ergebnisse des DAS28 in Kontroll- und Interventionsgruppe.

	Kontrollgruppe			Interventionsgruppe		
	V0	V1	V2	V0	V1	V2
Mittelwert	4,45	4,2	4,32	4,84	3,75	4,01
Standardabweichung	1,32	1,44	1,55	1,55	1,46	1,38
Median	4,07	4,08	4,3	4,91	3,59	4,04

Abkürzungen: V0: Zeitpunkt vor der sGKKT, V1: Zeitpunkt nach der sGKKT, V2: 3 Monate nach der sGKKT.

Tab. 3.15 DAS28 - Unterschiede innerhalb einer Studiengruppe im zeitlichen Verlauf

	V0 vs. V1	V0 vs. V2
Kontrollgruppe	0,300	0,679
Interventionsgruppe	0,001	0,004

p-Werte des Wilcoxon-Tests

Abkürzungen: V0: Zeitpunkt vor der sGKKT, V1: Zeitpunkt nach der sGKKT, V2: 3 Monate nach der sGKKT.

Tab. 3.16 DAS28 - Unterschiede zwischen den Studiengruppen im zeitlichen Verlauf

	V0	V1	V2
Kontrollgruppe vs. Interventionsgruppe	0,382	0,262	0,391

p-Werte des Kruskal-Wallis-Tests

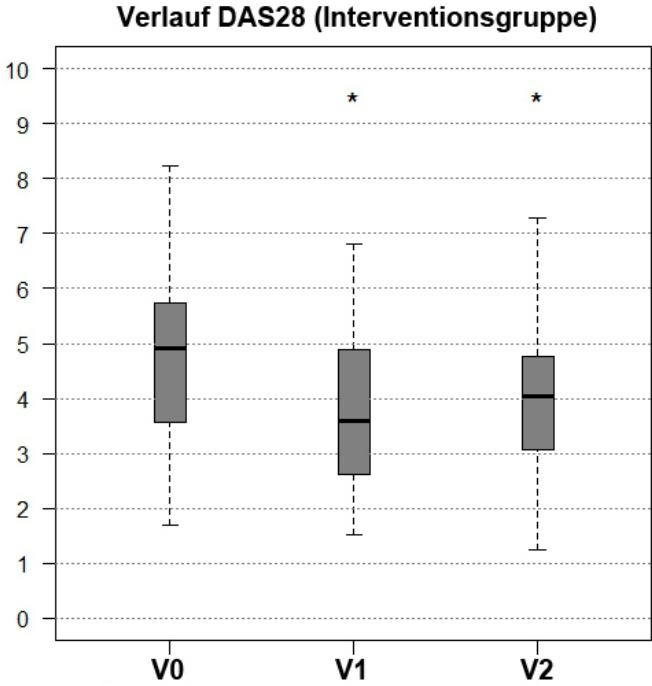
Abkürzungen: V0: Zeitpunkt vor der sGKKT, V1: Zeitpunkt nach der sGKKT, V2: 3 Monate nach der sGKKT.

In der Kontrollgruppe zeigt sich ein stabiler Verlauf der DAS28-Ergebnisse mit keinen signifikanten Unterschieden zwischen den jeweiligen Messzeitpunkten.

In der Interventionsgruppe lassen sich zu den Zeitpunkten V1 und V2 signifikante Unterschiede zum Ausgangszeitpunkt V0 nachweisen ($p < 0,001$ bzw. $p < 0,004$), i.S. einer signifikanten Abnahme der Aktivität.

Zwischen beiden Behandlungsgruppen lassen sich zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede nachweisen.

Abb. 3.7 DAS28 – Verlauf in der Interventionsgruppe



* steht für signifikantes Ergebnis. V1: $p < 0,001$, V2: $p < 0,004$

3.2.5 Patientenzufriedenheit, Wirksamkeit und Wichtigkeit

3.2.5.1 Patientenzufriedenheit

Tab. 3.17 Auswertung der Patientenzufriedenheit in der Interventionsgruppe

Interventionsgruppe		
	V1	V2
Mittelwert	1,45	1,6
Standardabweichung	0,72	0,62
Median	1	2

Abkürzungen: V1: Zeitpunkt nach der sGKKT, V2: 3 Monate nach der sGKKT.

Die durchschnittliche subjektive Patientenzufriedenheit in der Interventionsgruppe lag zum Zeitpunkt V1 bei 1,45, zum Zeitpunkt V2 bei 1,6 und somit im Bereich von „sehr gut“ (Schulnote 1) bis „gut“ (Schulnote 2).

3.2.5.2 Wirksamkeit

Tab. 3.18 Auswertung der Angaben zur Wirksamkeit in der Interventionsgruppe

Interventionsgruppe				
	V1	%	V2	%
Sehr wirksam	11	35,5	9	29,0
Wirksam	19	61,3	20	64,5
Weniger wirksam	1	3,2	2	6,5
Unwirksam	0	0	0	0
Gesamt	31	100	31	100

Abkürzungen: V1: Zeitpunkt nach der sGKKT, V2: 3 Monate nach der sGKKT.

Zum Zeitpunkt V1 beurteilten 35,5% der Patienten die sGKKT als „sehr wirksam“, nach 3 Monaten (V2) kam es bei 29,0% der Patienten zu dieser Bewertung. 61,3% der Patienten bewerteten die sGKKT zunächst als „wirksam“, nach 3 Monaten waren es 64,5% der Patienten. Ein Patient bewertete die Therapie zum Zeitpunkt V1 als „weniger wirksam“, zum Zeitpunkt V2 trafen 2 Patienten diese Beurteilung.

Zu keinem Messzeitpunkt wurde die sGKKT von Patienten der Interventionsgruppe als „unwirksam“ bewertet.

3.2.5.1 Wichtigkeit

Tab. 3.19 Auswertung der Angaben zur Wichtigkeit in der Interventionsgruppe

Interventionsgruppe				
	V1	%	V2	%
Sehr wichtig	19	61,3	14	45,2
Wichtig	12	38,7	17	54,8
Weniger wichtig	0	0	0	0
Unwichtig	0	0	0	0
Gesamt	31	100	31	100

Abkürzungen: V1: Zeitpunkt nach der sGKKT, V2: 3 Monate nach der sGKKT.

Die sGKKT wurde zum Zeitpunkt V1 von 19 Patienten der Interventionsgruppe (61,3%) als „sehr wichtig“ und von 12 Patienten (38,7%) als „wichtig“ bewertet. Zum Zeitpunkt V2 beurteilten 14 Patienten (45,2%) die sGKKT als „sehr wichtig“ sowie 17 Patienten (54,8%) als „wichtig“. Zu keinem Zeitpunkt wurden die Beurteilungen „weniger wichtig“ und „unwichtig“ abgegeben.

3.2.5.2 Subjektive Wirkdauer

Tab. 3.20 Auswertung der Angaben zur subjektiven Wirkdauer in der Interventionsgruppe

Interventionsgruppe		%
Keine Angabe	3	9,7
Kurzfristig (< 1 Woche)	5	16,1
Bis 2 Wochen	7	22,6
Bis 1 Monat	5	16,1
Bis 2 Monate	3	9,7
Bis 3 Monate (V2)	8	25,8
Gesamt	31	100

Eine subjektiv erlebte Wirkdauer von bis zu 3 Monaten gaben 25,8% der Patienten an. 3 Patienten (9,7%) gaben eine Wirkdauer von 2 Monaten, weitere 5 Patienten (16,1%) eine Wirkdauer von 1 Monat an. Bei 22,6% kam es zu einer erlebten Wirkdauer von 2 Wochen, bei 16,1% zu einem kurzfristigen Effekt bis zu einer Woche nach Abschluss der sGKKT.

3.2.6 NSAID-/Analgetikaverbrauch

Tab. 3.21 Angaben zum NSAID-/Analgetikaverbrauch zu den Messzeitpunkten in Kontroll- und Interventionsgruppe

	Kontrollgruppe			Interventionsgruppe		
	V0	V1	V2	V0	V1	V2
Kein/Abgesetzt	5	7	9	9	14	15
Erhöhung	-	4	3	-	0	1
Reduktion	-	1	1	-	7	3
Gleichbleibend	-	12	9	-	9	8
Neu	-	0	1	-	0	2
Umstellung	-	1	2	-	1	2
Gesamt	25	25	25	31	31	31

Abkürzungen: V0: Zeitpunkt vor der sGKKT, V1: Zeitpunkt nach der sGKKT, V2: 3 Monate nach der sGKKT.

Zu Beginn der Studie erhielten 20 von 25 Patienten der Kontrollgruppe (80%) sowie 22 von 31 Patienten der Interventionsgruppe (71%) eine NSAID-/Analgetikatherapie.

Zum Messzeitpunkt V1 kam es in der Kontrollgruppe bei 4 von 25 Patienten (16%) zu einer Erhöhung der bestehenden Schmerzmedikation sowie bei einem Patienten zu einer Reduktion im Vergleich zum Ausgangszeitpunkt. 7 Patienten (28%) erhielten zu diesem Zeitpunkt keine NSAID-/Analgetikatherapie. Bei weiteren 12 von 25 Patienten (48%) kam es zu keiner Änderung der Schmerzmedikation. Es kam zu einer Umstellung, aber keiner Neueinstellung.

In der Interventionsgruppe kam es zum Messzeitpunkt V1 zu keiner Erhöhung einer bestehenden NSAID-/Analgetikatherapie und keiner Neueinstellung. 14 von 31 Patienten (45,2%) erhielten zum Zeitpunkt V2 keinerlei NSAID-/Analgetikatherapie, bei 7 Patienten (22,6%) wurde die Schmerzmedikation reduziert. Bei 9 Patienten (29%) kam es zu keiner Änderung, bei einem Patienten wurde eine Umstellung der NSAID-/Analgetikatherapie durchgeführt.

Zum Zeitpunkt V2 erhielten 16 Patienten (64%) der Kontrollgruppe eine NSAID-/Analgetikatherapie. Bei 3 Patienten (12%) kam es zu einer weiteren Erhöhung der Schmerzmedikation im Vergleich zum Zeitpunkt V1, bei einem Patienten wurde die Schmerzmedikation reduziert. Bei 9 Patienten (36%) erfolgte keinerlei Änderung der NSAID-/Analgetikatherapie. Ein Patient wurde neu auf eine NSAID-/Analgetikatherapie eingestellt, bei 2 Patienten kam es zu einer Umstellung im Vergleich zum Zeitpunkt V1.

In der Interventionsgruppe erhielten 16 Patienten (51,6%) zum Zeitpunkt V2 eine NSAID-/Analgetikatherapie. Bei einem Patienten kam es zu einer Erhöhung der Medikation im Vergleich zu V1, bei weiteren 3 Patienten (9,7%) wurde die Schmerzmedikation reduziert. Bei 8 Patienten (25,8%) kam es zu keiner Änderung der NSAID-/Analgetikatherapie im Vergleich zu V1. Bei 2 Patienten wurde eine NSAID-/Analgetikatherapie begonnen, bei weiteren 2 Patienten kam es zu einer Umstellung der Schmerzmedikation.

3.2.7 Zytokine

3.2.7.1 TNF- α

Tab. 3.22 Auswertung der TNF- α -Werte von gesunden Probanden, Kontroll- und Interventionsgruppe

	Gesunde Probanden			Kontrollgruppe			Interventionsgruppe		
	V0	V1	V2	V0	V1	V2	V0	V1	V2
MW	0,97	0,92	0,86	1,37	1,33	1,49	1,99	1,21	0,79
SD	1,17	1,3	1,32	0,75	0,47	1	0,8	0,48	0,41
MD	0,4	0,37	0,32	1,56	1,56	1,52	1,78	1,22	0,79

Alle Werte sind in pg/ml angegeben.

Abkürzungen: MD: Median; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung, V0: Zeitpunkt vor der sGKKT, V1: Zeitpunkt nach der sGKKT, V2: 3 Monate nach der sGKKT.

Tab. 3.23 TNF- α - Unterschiede innerhalb einer Studiengruppe im zeitlichen Verlauf

	V0 vs. V1	V0 vs. V2
Gesunde Probanden	0,319	0,157
Kontrollgruppe	0,672	0,958
Interventionsgruppe	0,001	0,001

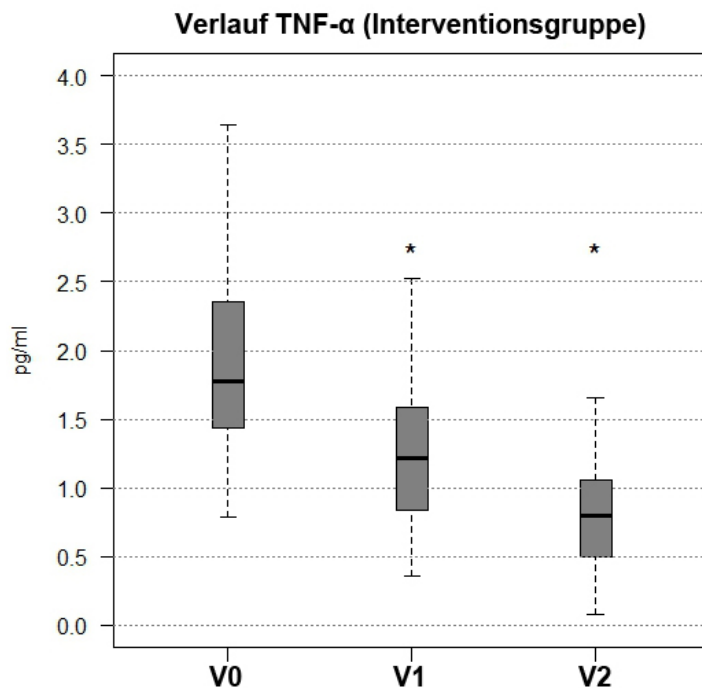
p-Werte des Wilcoxon-Tests

Abkürzungen: V0: Zeitpunkt vor der sGKKT, V1: Zeitpunkt nach der sGKKT, V2: 3 Monate nach der sGKKT.

In der Interventionsgruppe ließ sich ein zum Ausgangspunkt V0 signifikanter Unterschied von TNF- α zu den Zeitpunkten V1 und V2 nachweisen, i.S. einer hochsignifikanten Abnahme ($p < 0,001$).

Weder in der Gruppe der gesunden Probanden noch in der Gruppe der gesunden Kontrollpatienten kam es zu signifikanten Veränderungen des TNF- α -Spiegels im Verlauf der Studie.

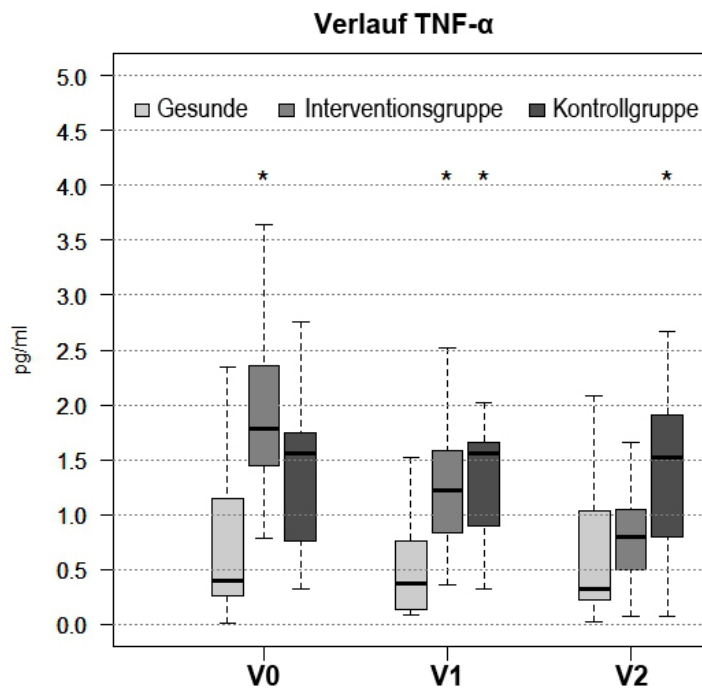
Abb. 3.8 TNF- α - Verlauf in der Interventionsgruppe



* steht für signifikantes Ergebnis. V1: $p < 0,001$, V2: $p < 0,001$

Vor Durchführung der sGKKT lässt sich ein signifikanter Unterschied des TNF- α -Spiegels der Patienten der Interventionsgruppe zur gesunden Probandengruppe feststellen ($p < 0,001$). Zwischen der Gruppe der Kontrollpatienten und der gesunden Probandengruppe lässt sich zu den Zeitpunkten V1 und V2, nicht aber V0, ein signifikanter Unterschied feststellen ($p < 0,001$). Der TNF- α -Spiegel in der Gruppe gesunder Probanden sowie in der Gruppe der Kontrollpatienten ohne sGKKT bleibt über den Verlauf der Studie stabil, während es zu einem Abfall des TNF- α -Spiegels in der Interventionsgruppe kommt. Während sich zum Messzeitpunkt V1 noch ein signifikanter Unterschied zwischen gesunder Kontrollgruppe und Interventionsgruppe zeigt ($p < 0,001$), ist dieser zum Messzeitpunkt V2 nicht mehr nachweisbar. Zusätzlich lässt sich zum Zeitpunkt V2 ein signifikanter Unterschied zwischen den TNF- α -Spiegeln der Interventions- und der Patientenkontrollgruppe nachweisen, der zu den anderen betrachteten Zeitpunkten nicht nachweisbar war ($p < 0,001$).

Abb. 3.9 TNF- α - Vergleich zwischen den Gruppen im zeitlichen Verlauf



* steht für signifikantes Ergebnis. V0: $p < 0,001$. V1: $p < 0,001$, V2: $p < 0,001$

3.2.7.2 IL-6

Tab. 3.24 Auswertung der IL-6-Werte von gesunden Probanden, Kontroll- und Interventionsgruppe

	Gesunde Probanden			Kontrollgruppe			Interventionsgruppe		
	V0	V1	V2	V0	V1	V2	V0	V1	V2
MW	0,91	0,68	0,59	5,24	8,04	18,95	5,46	3,5	3,04
SD	1	1,13	0,72	8,24	16,55	46,3	5,66	2,87	1,81
MD	0,57	0,29	0,28	2,36	3,4	4,55	3,61	2,4	2,74

Alle Werte sind in pg/ml angegeben.

Abkürzungen: MD: Median; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung, V0: Zeitpunkt vor der sGKKT, V1: Zeitpunkt nach der sGKKT, V2: 3 Monate nach der sGKKT.

Tab. 3.25 IL-6 - Unterschiede innerhalb einer Studiengruppe im zeitlichen Verlauf

	V0 vs. V1	V0 vs. V2
Gesunde Probanden	0,075	0,073
Kontrollgruppe	0,983	0,229
Interventionsgruppe	0,063	0,076

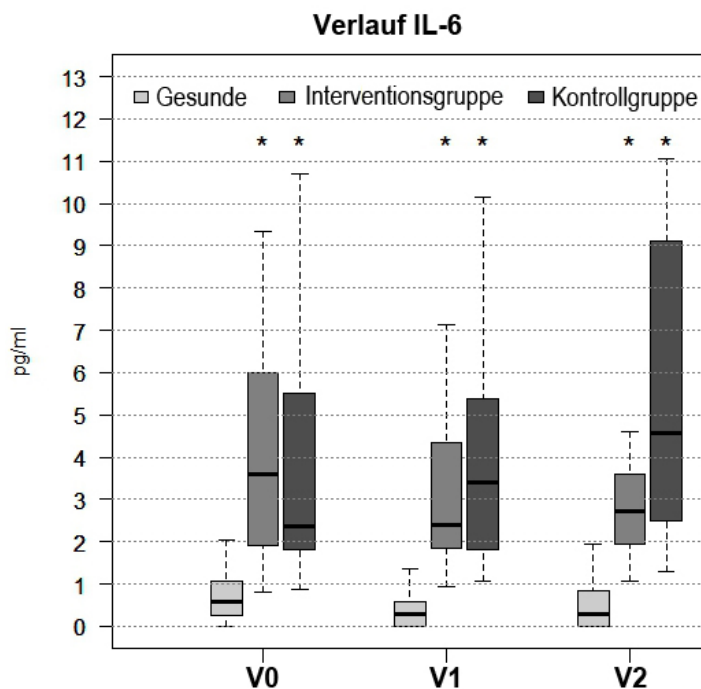
p-Werte des Wilcoxon-Tests

Abkürzungen: V0: Zeitpunkt vor der sGKKT, V1: Zeitpunkt nach der sGKKT, V2: 3 Monate nach der sGKKT.

Zu allen drei Messzeitpunkten lässt sich ein signifikanter Unterschied des IL-6-Spiegels in der Interventionsgruppe sowie der Patientenkontrollgruppe zur gesunden Probandengruppe nachweisen.

Zu keinem Messzeitpunkt lassen sich signifikante Veränderungen des IL-6-Spiegels innerhalb der jeweiligen Gruppen nachweisen, allerdings ist in der Gruppe gesunder Probanden als auch in der Interventionsgruppe eine Tendenz zur Abnahme gegeben.

Abb. 3.10 IL-6 - Vergleich zwischen den Gruppen im zeitlichen Verlauf



* steht für signifikantes Ergebnis. V0: $p < 0,001$, V1: $p < 0,001$, V2: $p < 0,001$

3.2.7.3 IL-10

Tab. 3.26 Auswertung der IL-10-Werte von gesunden Probanden, Kontroll- und Interventionsgruppe

	Gesunde Probanden			Kontrollgruppe			Interventionsgruppe		
	V0	V1	V2	V0	V1	V2	V0	V1	V2
MW	9,93	15,04	12,99	17,38	16,38	11,11	25,04	28,04	11,48
SD	11,55	24,5	13,4	36,16	30,41	16,34	78,29	103,39	24,45
MD	3,64	4,68	10,4	5,34	4,81	5,7	6,43	5,99	5,18

Alle Werte sind in pg/ml angegeben.

Abkürzungen: MD: Median; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung, V0: Zeitpunkt vor der sGKKT, V1: Zeitpunkt nach der sGKKT, V2: 3 Monate nach der sGKKT.

Tab. 3.27 IL-10 - Unterschiede innerhalb einer Studiengruppe im zeitlichen Verlauf

	V0 vs. V1	V0 vs. V2
Gesunde Probanden	0,455	0,598
Kontrollgruppe	0,751	0,469
Interventionsgruppe	0,919	0,036

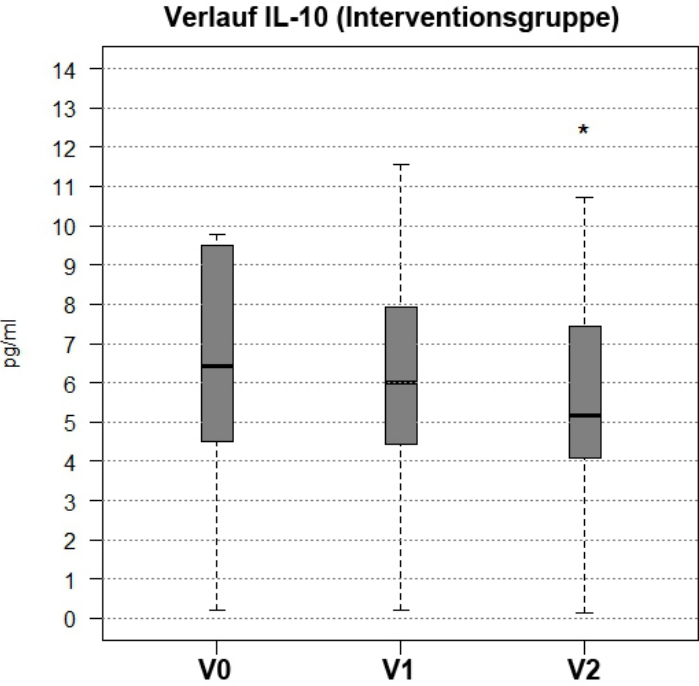
p-Werte des Wilcoxon-Tests

Abkürzungen: V0: Zeitpunkt vor der sGKKT, V1: Zeitpunkt nach der sGKKT, V2: 3 Monate nach der sGKKT.

Im Verlauf von IL-10 lassen sich bei der Gruppe gesunder Probanden und in der Patienten-Kontrollgruppe keine signifikanten Veränderungen im Verlauf der Studie feststellen. Ebenso lässt sich zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den IL-10-Spiegeln aller drei Gruppen feststellen.

In der Interventionsgruppe kommt es zu einem signifikanten Unterschied des IL-10-Spiegels zum Zeitpunkt V2 im Vergleich zum Ausgangswert V0 ($p < 0,036$), i.S. einer signifikanten Abnahme.

Abb. 3.11 IL-10 - Verlauf in der Interventionsgruppe



* steht für signifikantes Ergebnis. V2: $p < 0,036$

4 Diskussion

Bei der RA handelt es sich um eine chronisch-entzündliche Systemerkrankung, die etwa 1% der erwachsenen Bevölkerung weltweit betrifft [10]. In Deutschland gibt es etwa 550.000 Betroffene mit ca. 20-40 Neuerkrankungen pro 100.000 Personen pro Jahr [98–103].

Die irreversible Zerstörung der Gelenkstrukturen bei Krankheitsfortschritt führt zu dauerhaften Einschränkungen der funktionalen und funktionellen Gesundheit [104]. Die RA ist zudem eine Erkrankung, die nicht nur einen Einfluss auf den Patienten selbst, sondern auch auf sein Umfeld hat. Für Betroffene selbst bedeutet diese Erkrankung eingeschränkte Lebensqualität, Arbeitsunfähigkeit und unter Umständen finanzielle Lasten. Durch den Ausfall von Produktivität und eine langfristige Beanspruchung des Gesundheitssystems hat diese Erkrankung auch gesamtwirtschaftliche Folgen, gerade durch frühen Krankheitsbeginn und Chronizität [105]. Hohe Prävalenz, irreversible Gelenkschädigung und die Entwicklung von Komorbiditäten machen die RA sozio-ökonomisch betrachtet zur wichtigsten inflammatorischen, rheumatischen Erkrankung [27]. Trotz neuer medikamentöser Behandlungsmöglichkeiten in Form von Biologika ist es nicht möglich, den Krankheitsprozess bei allen Patienten zu verlangsamen oder aufzuhalten. Die RA ist eine Erkrankung, die bisher unheilbar ist [106].

Aus diesem Grund ist eine multimodale, komplexe Therapie zur Aufrechterhaltung und Verbesserung des funktionellen Status entscheidend. Neben der Physiotherapie sind Methoden der physikalischen Therapie, wie zum Beispiel die GKKT, mittlerweile fester Bestandteil dieses Therapieansatzes [3,107].

Obwohl die GKKT seit mittlerweile vier Jahrzehnten existiert [84], gibt es bisher noch nicht viele klinische Studien, die ihre Wirkung im Vergleich zu anderen Therapien genauer beleuchten [52,108]. Noch weniger Untersuchungen gibt es in Bezug darauf, wie sich die GKKT auf das Zytokinnetzwerk auswirkt und wie langfristig erzielte Behandlungsergebnisse nach Abschluss einer sGKKT sind [4,83]. Weiterhin wurden in bisher durchgeführten Studien zwei verschiedene Systeme zur Durchführung der GKKT verwendet. Obwohl das Zweikammer-System als auch die Kryosauna nach Fonda et al. vergleichbare Reaktionen im menschlichen Organismus hervorrufen, sollte die Anwendung verschiedener Systeme bei der Ergebnisanalyse berücksichtigt werden [85].

Mehrere Vorstudien wurden mit einem Zweikammer-System an RA-Patienten durchgeführt [4,52,108,109], aber auch in sportmedizinischen Untersuchungen an

Athleten und gesunden Probanden kam diese Technik schon zum Einsatz [87,110]. Vereinzelt wurde hierbei sogar ein Dreikammer-System verwendet [59,90,91].

Metzger et al. zeigten 2000, dass die sGKKT das subjektive Schmerzempfinden nach der Anwendung für 1,5 bis 3 Stunden signifikant reduzieren kann. Weiterhin kam es zu einer geringfügigen Reduktion weiterer Schmerzparameter für bis zu 4 Wochen, was aber auch auf die zusätzlich durchgeführten therapeutischen Maßnahmen zurückzuführen sei. In dieser Studie wurde die sGKKT vom Großteil der befragten Patienten als „wirksam“ oder „sehr wirksam“ bewertet, auch wenn hier hauptsächlich nur ein kurzer Effekt nachweisbar war. Metzger et al. führten dies darauf zurück, dass es durch die GKKT zu einer temporären Unterbrechung des chronischen Schmerzes kommt und die Schmerzwahrnehmung dadurch positiv beeinflusst wird. Weiterhin konnten begleitende Maßnahmen wie Krankengymnastik und Ergotherapie leichter durchgeführt werden [52].

Hirvonen et al. kamen 2003 zu dem Schluss, dass eine sGKKT bei -110°C Schmerzen besser lindern kann als lokale Kälteapplikation oder eine sGKKT bei -60°C , aber Krankheitsaktivität und Akut-Phase-Reaktanden im Blut in einem Behandlungs- und Beobachtungszeitraum von 7 Tagen nicht signifikant stärker senkt [109].

In einer 2009 von Braun et al. veröffentlichten Studie konnte eine signifikante Verbesserung des Krankheitsaktivitätsscores DAS28 und der Schmerzen (VAS) bis zu einem Monat nach Abschluss der seriellen Therapie gezeigt werden. Für die VAS waren auch noch nach mehr als 2 Monaten signifikante Unterschiede zum Ausgangswert i.S. einer mittelfristigen Schmerzminderung nachweisbar. Auch in dieser Studie beurteilte ein Großteil der Patienten die Therapie als „wirksam“ oder „sehr wirksam“. Die signifikante Verbesserung des DAS28 konnte nach 2 Monaten allerdings nicht mehr nachgewiesen werden, im Gegensatz zur Veränderung des VAS-Wertes [4].

Gizinska et al. untersuchten 2015 die Wirkung der sGKKT im Vergleich zu anderen physikalischen Therapieformen wie Elektro- und Ultraschalltherapie. In dieser Studie konnte keine signifikant stärkere Senkung der Schmerzen im Vergleich zur traditionellen physikalischen Therapie gezeigt werden. Auch die Ergebnisse von anderen untersuchten Parametern wie DAS28 und $\text{TNF-}\alpha$ wiesen auf keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe hin, woraufhin die Autoren schlussfolgern, dass sich ein zweiwöchiges physikalisches Therapieprogramm positiv bei RA-Patienten auswirkt, egal welche Therapieform sie erhalten. Gizinska et al. weisen aber auch darauf hin, dass Studien mit größeren

Patientenpopulationen durchgeführt werden müssen, da die Forschungsergebnisse uneindeutig seien [108].

Die Kryosauna zur Durchführung einer GKKT ist bisher nur in wenigen Studien und nahezu ausschließlich an gesunden Probanden eingesetzt worden [5,76,85].

In einer 2008 durchgeführten Pilotstudie durch Lange et al. wurde zum ersten Mal die Wirkung der sGKKT auf Patienten mit rheumatischen Erkrankungen in einer Kryosauna untersucht. Hierbei kam es durch Verdampfung von Flüssigstickstoff zu Kabineninnentemperaturen bis zu -145°C . Allerdings wurden in dieser Studie zwei Anwendungen pro Tag durchgeführt und die Gesamtzahl der seriellen Anwendungen lag mit $n=9$ höher. Es konnten eine signifikante Schmerzlinderung sowie ein signifikanter Abfall der proinflammatorischen Zytokine TNF- α und IL-1 gezeigt werden. Ähnlich wie in anderen Vorstudien mit dem Zweikammer-System war die Patientenzufriedenheit hoch. Obwohl die Ergebnisse auf eine positive Wirkung hinweisen, ist zu beachten, dass es sich hierbei um ein kleines Patientenkollektiv handelte ($n=10$), wovon nur 4 Patienten an einer RA litten [5].

In der vorliegenden Studie wurden somit zum ersten Mal kurz- und mittelfristige Wirkungen der sGKKT mit einer Kryosauna auf verschiedene Parameter funktioneller sowie funktionaler Gesundheit und Entzündungsparameter in einem größeren Patientenkollektiv untersucht.

Subjektiv erlebte Schmerzen sind ein entscheidender Faktor für die Lebensqualität und stellen den Hauptgrund für Patienten dar, sich ärztlich vorzustellen [111,112]. Chronische Schmerzen hängen mit Depressionen und Schlafstörungen zusammen [113,114]. Die Behandlung von Schmerzen hat nach wie vor die höchste Priorität bei den meisten RA-Patienten [115]. In dieser Studie zeigte sich eine signifikante Abnahme subjektiv erlebter Schmerzen sowohl kurz nach der sGKKT, als auch noch 3 Monate nach Abschluss der seriellen Therapie. Dies spiegelt sich ebenso im angegebenen NSAID-/Analgetikaverbrauch wider: Sowohl während der sGKKT als auch bis zu 3 Monate danach kam es zur Reduktion oder sogar zum Absetzen zusätzlicher Schmerzmedikation. NSAIDs, die hauptsächlich bei RA eingesetzt werden, reduzieren zwar die Schmerzen, haben allerdings keinen Einfluss auf die Krankheitsprogression und können gastrointestinale und kardiovaskuläre Nebenwirkungen haben [116,117]. Eine Reduktion der NSAID-/Analgetikaeinnahme durch eine nebenwirkungsarme Therapiealternative - wie die sGKKT - wäre daher von großem Vorteil.

In der Kontrollgruppe ließ sich direkt nach Abschluss der seriellen Therapie (Zeitpunkt V1) ebenfalls eine signifikante Reduktion des Schmerzempfindens zeigen, die mit der Wirkung der multimodalen Standardtherapie zusammen hängen kann. Hervorzuheben ist aber, dass diese signifikante Reduktion des Schmerzerlebens nur bei Hinzunahme der sGKKT für bis zu 3 Monate anhält.

Aber auch andere Fragebögen, die eine subjektive Einschätzung des Patienten enthalten, decken sich mit diesen Ergebnissen.

Der HAQ (ein Maß für die Patientenselbstständigkeit) und der FFbH (ein Maß für die Funktionskapazität) zeigen einen positiven Verlauf in dieser Studie. Es kommt nur in der Interventionsgruppe zur signifikanten Zunahme der Funktionskapazität nicht nur nach Abschluss der sGKKT, sondern auch drei Monate danach. In der Kontrollgruppe wurde die Funktionalität lediglich erhalten, ohne Verbesserungen.

Während sich der HAQ in der Kontrollgruppe stabil verhält, kommt es zu einer signifikanten Reduktion des HAQ-Ergebnisses in der Interventionsgruppe nach Abschluss der sGKKT. Eine Abnahme des HAQ-Wertes bedeutet eine Abnahme der erlebten Einschränkung durch die Erkrankung im Alltag und ist somit als positive Entwicklung zu werten. Sowohl nach Abschluss der sGKKT als auch drei Monate danach zeigt sich eine signifikante Differenz zwischen HAQ-Wert in Kontroll- und Interventionsgruppe, was als durchschnittlich geringere Einschränkung im Alltag bei Patienten, die eine sGKKT erhielten, gewertet werden kann.

Sämtliche Ergebnisse spiegeln sich in der subjektiven Beurteilung von Wirksamkeit, Wichtigkeit und auch der Einschätzung der Patientenzufriedenheit wider. Untersuchungen bei Patienten mit Osteoporose zeigen, dass eine geringe Patientenzufriedenheit mit einem höheren Risiko für einen Therapieabbruch verbunden ist [118] und somit auch einen wichtigen Einflussfaktor für die erfolgreiche Durchführung einer Intervention darstellt.

In der vorliegenden Studie wurde die sGKKT durchweg mit „gut“ oder „sehr gut“ bewertet, über 90% der Patienten fanden diese Therapieform „wirksam“ oder „sehr wirksam“, und durchgängig wurde die sGKKT als „wichtig“ oder „sehr wichtig“ bewertet. Auffallend ist hier, dass diese Beurteilung nicht nur kurz nach Abschluss der sGKKT, sondern auch noch 3 Monate später getroffen wurde. Einen subjektiv erlebten Wirkeffekt von bis zu 3 Monaten beschrieben allerdings nur 25,8% der Patienten. Auch wenn nur bei einem Viertel der Patienten ein langfristiger subjektiv erlebter Behandlungseffekt eintritt, scheint auch der kurzfristige Behandlungseffekt subjektiv so

entscheidend zu sein, dass die Beurteilung auch drei Monate nach Abschluss der Behandlung durchweg positiv ausfällt. Eine ähnliche Beobachtung wurde auch schon von Metzger et al. in ihrer Studie zum Zweikammer-System gemacht [52].

Nicht nur die subjektive Wirkung der sGKKT wurde in der vorliegenden Studie untersucht, sondern auch die Veränderung von Krankheitsaktivität und Entzündungsmediatoren im Blut.

Der DAS28 stellt hierbei eine Art Bindeglied zwischen subjektiver Bewertung und objektiver Beurteilung der Krankheitsaktivität dar. In den DAS28 gehen die BSG, die Anzahl geschwollener Gelenke und der subjektiv beurteilte aktuelle Gesundheitszustand ein [95].

Die BSG, ein klassischer Entzündungsparameter, verhält sich während der gesamten Studie in beiden Patientengruppen stabil. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen aus anderen Studien [4,109]. Zu berücksichtigen ist hierbei, dass es sich bei der BSG um einen unspezifischen, langsam reagierenden Wert handelt, der von vielen Faktoren wie z.B. Geschlecht, Alter, weiterer Medikation und sonstiger Blutzusammensetzung abhängt [29,119].

Der DAS28-Wert an sich verhält sich in der Kontrollgruppe über den Verlauf der Studie stabil, in der Interventionsgruppe kommt es allerdings zu einer signifikanten Abnahme des DAS28. Je niedriger der DAS28-Wert, desto geringer die Krankheitsaktivität. Diese Veränderung lässt sich auch 3 Monate nach Abschluss der sGKKT nachweisen. Von Braun et al. konnten bereits eine Senkung des DAS28 über einen Monat nachgewiesen werden, so dass die vorliegenden Studienergebnisse einen über den Behandlungszeitraum hinausgehenden Effekt untermauern [4]. Da sich die BSG über den Beobachtungszeitraum in beiden Studien stabil verhielt, lässt sich schlussfolgern, dass es eher zur Förderung des subjektiven Wohlbefindens kam und Gelenkschwellungen reduziert werden konnten, bzw. keine Exazerbation der RA resultierte. Gerade die Reduktion geschwollener Gelenke ist ein für den Patienten greifbarer Parameter, da dies nicht nur sicht- und fühlbar ist, sondern auch ein weiteres Maß für die Einschränkung im Alltag darstellt. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen des HAQ und des FFbH, die eine signifikante Verbesserung der Funktionskapazität und Reduktion der Einschränkung im Alltag bis zu 3 Monate nach Abschluss der sGKKT zeigten.

Zytokine spielen eine wichtige Rolle im Krankheitsgeschehen rheumatischer Erkrankungen und sind als therapeutisches Ziel in den letzten Jahren immer stärker in

den Fokus gerückt [12]. Neue Forschungsdisziplinen wie die molekulare physikalische Medizin untersuchen die Veränderungen auf zellulärer und molekularer Ebene durch physikalische Therapiemaßnahmen [104,107]. Um die Wirkung der sGKKT auf das Zytokinnetzwerk zu beleuchten, wurde in dieser Studie das Verhalten der Zytokine TNF- α , IL-6 und IL-10 genauer untersucht. Da es für diese Parameter zum Zeitpunkt der Studie noch keine Normwerte gab, wurde die Gruppe gesunder Probanden herangezogen, um eine Baseline zu ermitteln.

Bei dem proinflammatorischen Zytokin TNF- α lässt sich eine interessante Beobachtung machen: Während sich zu Beginn der Studie noch ein signifikant höherer Wert in der Interventionsgruppe im Vergleich zur gesunden Probandengruppe zeigt, nimmt dieser im Verlauf der Studie ab. 3 Monate nach Abschluss der sGKKT lässt sich kein signifikanter Unterschied mehr zur gesunden Probandengruppe ausmachen, d.h., dass durch die sGKKT eine Annäherung an das TNF- α -Niveau Gesunder möglich zu sein scheint. Im Vergleich mit der Kontrollgruppe wird dieser Unterschied noch klarer, da sich der TNF- α -Spiegel der Kontrollgruppe über den kompletten Untersuchungszeitraum stabil verhält. Ähnliche Veränderungen des TNF- α -Spiegels wurden bereits in Vorstudien beobachtet [5,120]. Da TNF- α im Entzündungsgeschehen bei RA eine zentrale Rolle zugeschrieben wird [121], sind dies spannende Ergebnisse, die einen wichtigen Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf bei RA-Patienten haben können.

IL-6, ein weiteres proinflammatorisches Zytokin, verhält sich während des Untersuchungszeitraumes in allen drei Gruppen stabil, allerdings lässt sich eine Tendenz zur Abnahme in der Interventionsgruppe, als auch in der gesunden Probandengruppe vermuten. Zu allen Zeitpunkten lässt sich ein signifikant höherer IL-6-Spiegel im Vergleich von Patienten (Kontroll- und Interventionsgruppe) und gesunden Probanden zeigen. IL-6 wird in Gesunden erst ausgeschüttet, wenn es zu einer Infektion oder Gewebsverletzung kommt und normalisiert sich anschließend wieder [122]. IL-6 ist an der Pathogenese der RA beteiligt, was sich auch in der zunehmenden Bedeutung als therapeutisches Ziel widerspiegelt [16].

Vergleichbare Veränderungen von TNF- α und IL-6 wurde von Jastrzabek et al. 2013 bereits für die lokale Kältetherapie nachgewiesen [83]. Anhand dieser Ergebnisse lässt sich vermuten, dass kryotherapeutische Verfahren einen stärkeren Einfluss auf die Ausschüttung von TNF- α als auf IL-6 haben. Da TNF- α zur Ausschüttung von IL-6 führt [121], wäre hier ein längerer Nachbeobachtungszeitraum interessant, um zu untersuchen, ob es beispielsweise zu einem verspäteten Abfall von IL-6 kommt, der im

Beobachtungszeitraum von 3 Monaten noch nicht festgestellt werden konnte, aber theoretisch zu erwarten wäre.

Nach einer Studie von Straub et al. kommt es durch die sGKKT sogar zu einem inadäquaten Anstieg des IL-6-Spiegels, da es sich hierbei um einen Stressor für den Patienten handelt [61]. Dieser Anstieg konnte in der vorliegenden Studie nicht beobachtet werden. Eine alternative Erklärung für das Verhalten von IL-6 wäre demnach, dass sich der entzündungshemmende Effekt (reduzierte Ausschüttung von IL-6) und stress-erzeugende Effekt (verstärkte Ausschüttung von IL-6) der sGKKT in diesem Fall aufgehoben haben.

Das antiinflammatorische Zytokin IL-10 verhält sich im Verlauf der Studie bei Patienten der Kontrollgruppe und bei gesunden Probanden ebenfalls stabil, weiterhin kommt es zu keinem Zeitpunkt zu signifikanten Unterschieden des IL-10-Spiegels zwischen den drei Gruppen. Dies spricht dafür, dass eine Veränderung des Spiegels von IL-10 kein zentraler Bestandteil des Krankheitsgeschehens bei RA zu sein scheint, gerade da sich auch kein Unterschied zwischen Gesunden und RA-Patienten nachweisen ließ.

IL-10 wird verstärkt im Rahmen akuter Entzündungen ausgeschüttet, um diesen entgegen zu wirken. Bei chronischen Entzündungen jedoch reicht dieser Effekt nicht aus [12]. In vitro konnte eine antiinflammatorische Wirkung von IL-10 zwar gezeigt werden, in vivo waren die Ergebnisse allerdings nicht signifikant. Hinzu kommt, dass IL-10 auch proinflammatorisch wirken kann. Ergebnisse aus der Forschung weisen darauf hin, dass IL-10 erst durch synergistische Wirkung mit dem antiinflammatorischen Zytokin IL-4 effektiv antiinflammatorisch wirkt [20]. Durch diese komplexen Zusammenhänge erscheint eine isolierte Betrachtung von IL-10 daher schwierig zu sein.

In dieser Studie konnten keine signifikanten Unterschiede im IL-10-Spiegel zwischen den jeweiligen Behandlungsgruppen nachgewiesen werden, aber interessanterweise zeigte sich nach 3 Monaten ein signifikanter Abfall des IL-10-Spiegels in der Interventionsgruppe. Da IL-10 wie TNF- α und IL-6 unter anderem von aktivierten Makrophagen ausgeschüttet wird [12] und es durch die sGKKT in der vorliegenden Studie zu einer niedrigeren Krankheitsaktivität kam, könnte dies mit einer langfristigen Reduktion der Anzahl inflammatorischer Zellen zusammenhängen.

Zusammenfassend konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass die sGKKT in einer signifikanten Abnahme von Schmerzen, Entzündungsparametern, Krankheitsaktivität sowie signifikanten Zunahme der Funktionalität resultiert. Die sGKKT stellt somit eine

sinnvolle Ergänzung der multimodalen Komplextherapie dar. Es sind aber nicht nur die objektiven Verbesserungen, die einen wichtigen Behandlungsfaktor darstellen, sondern auch das Erleben des Patienten. Ähnlich wie in weiteren Vorstudien [4,5,52] lag die Patientenzufriedenheit auch in dieser Studie hoch. Patientenzufriedenheit ist ein wichtiger Prädiktor für die therapeutische Adhärenz, d.h. Maß der Übereinstimmung zwischen Patientenverhalten und ärztlicher Empfehlung, und diese ist wiederum eine Grundvoraussetzung für eine erfolgreiche Therapie [118,123,124].

Neben den positiven Veränderungen auf Entzündungsaktivität und Schmerzen gibt es noch weitere Punkte, die für die feste Integration der sGKKT ins Therapiekonzept für Patienten mit RA sprechen.

Ein wichtiger Vorteil der GKKT gegenüber der lokalen Kältetherapie, die schon lange einen festen Platz im Behandlungsregime hat, besteht darin, dass mehrere Gelenke gleichzeitig behandelt werden können. Bei Einsatz eines Zweikammer-Systems ist sogar die simultane Behandlung von Patientengruppen, z.B. vor einer Gruppenbewegungstherapie, möglich, wodurch Zeit und Ressourcen gespart werden können [88].

Außer Schmerzlinderung und Reduktion der Krankheitsaktivität erleichtert die sGKKT auch die Durchführung anderer therapeutischer Maßnahmen, wie zum Beispiel die Physiotherapie. Nardi et al. untersuchten 2015 den Effekt der GKKT auf den Bewegungsumfang gesunder Probanden und konnten zeigen, dass sich der Bewegungsumfang bereits nach einer einzelnen Anwendung der GKKT erhöht. Dieser Effekt wird auf reduzierte Nervenaktivität und Muskelspastizität durch Kälteeinwirkung zurückgeführt [76]. Physiotherapie ist ein zentraler Bestandteil multimodaler Therapiekonzepte bei rheumatischen Erkrankungen, da sie die Gelenkfunktionen erhält oder sogar verbessern kann [40]. Eine Erleichterung der Durchführung dieser Therapie durch Einsatz der GKKT leistet also einen zusätzlichen Beitrag zu Erhalt und Verbesserung der funktionellen und funktionalen Gesundheit von Rheumapatienten.

GKKT hat nicht nur einen Einfluss auf den Körper, sondern auch auf die Psyche. In Studien mit Patienten, die an Depressionen, neuropathischen Schmerzen oder peripheren Gelenkerkrankungen litten, konnte ein signifikanter positiver Einfluss auf Wohlbefinden und Stimmung nachgewiesen werden. Dieser Effekt schien umso stärker auszufallen, je schlechter die mentale Verfassung vor der Anwendungsserie war [53,125]. Auch in der vorliegenden Studie wurde von einigen Probanden ein stimmungsaufhellender Effekt nach der Anwendung beschrieben. Depression stellt eine wichtige Komorbidität bei chronischen Erkrankungen wie der RA dar. Laut einer

Metaanalyse von Matcham et al. leiden 16,8% aller RA-Patienten an einer Depression, was zusätzlich mit einer schlechteren Prognose verknüpft ist [126]. Zusammengenommen mit dem zuvor beschriebenen schmerzlindernden Effekt, der ebenfalls einen großen Einfluss auf die psychische Gesundheit hat, stellt dies einen weiteren wichtigen Aspekt eines erfolgreichen Behandlungskonzeptes dar.

Ob eine Therapieform flächendeckend eingesetzt werden kann, hängt von verschiedenen Faktoren ab. Abgesehen von ökonomischen Aspekten der Durchführbarkeit wie Anschaffungs- und Betriebskosten oder der Notwendigkeit bestimmter Räumlichkeiten, gerade beim Einsatz eines Systems, welches mit Flüssigstickstoff betrieben wird, muss auch die Durchführung der Behandlung an sich betrachtet werden. Einige Autoren betonen, dass die Therapie nur in Spezialzentren angeboten werde, teurer als die etablierte lokale Kryotherapie sei [4,109], aber andererseits auch einen Faktor für die Auswahl einer Klinik von Patientenseite darstelle [5]. Weiterhin ist es fraglich, ob die lokale Kryotherapie auch in der Lage ist, über den Behandlungszeitraum hinaus vergleichbare Behandlungsergebnisse zu erzielen [4].

Da bisher nur wenige Studien durchgeführt wurden, existiert kein Konsens zur benötigten Anzahl der Anwendungen, dem optimalen Zeitfenster oder dem Wiederholungsintervall von Anwendungsblöcken. Hinzu kommt, dass in den bisher durchgeführten Studien unterschiedliche Systeme und unterschiedliche Studiendesigns angewandt wurden, was den Vergleich erschwert. Diese Studie hatte daher auch zum Ziel, weitere Informationen über diese Punkte zu sammeln und ein Therapiekonzept vorzuschlagen.

Laut Untersuchungen von Fonda et al. über die kardiovaskuläre und thermische Reaktion nach GKKT-Anwendung bei gesunden Probanden sei eine Einzelanwendungsdauer von bis zu 150 Sekunden ausreichend, da über diesen Zeitraum hinaus kein weiterer Effekt erzielt werden kann und mögliches Unwohlsein zunimmt [85]. In der vorliegenden Studie lagen die durchschnittlichen Anwendungsdauern mit $107,42 \pm 26,6$ sec (Interventionsgruppe) bzw. $113,45 \pm 29,9$ sec (Gesunde Probanden) in diesem Bereich.

Nur wenig Information existiert darüber, wie lange die Wirkung eines Behandlungsblockes anhält, weswegen in dieser Studie ein Nachbeobachtungszeitraum von 3 Monaten gewählt wurde. Dass die sGKKT solch eine mittelfristige Wirkung haben kann, wurde 2010 von Wojtecka-Lukasik et al. demonstriert. Hierbei kam es zu einer signifikanten Senkung des Histaminspiegels bei Patienten mit RA über einen Nachbeobachtungszeitraum von 3 Monaten [127]. Da in

der vorliegenden Studie selbst nach 3 Monaten noch signifikante Veränderungen der Krankheitsaktivität, Selbstständigkeit, Funktionalität und des zentralen Entzündungsparameters TNF- α gezeigt werden konnten, spricht dies dafür, dass kurze Blöcke im Abstand von mehreren Monaten einen signifikanten positiven Effekt auf den Krankheitsverlauf haben können. Um dies genauer zu beleuchten, sind weitere Studien mit einer größeren Studienpopulation notwendig.

Grundsätzlich ist bei der Bewertung dieser Studie zu beachten, dass sie die sGKKT stets als Ergänzung eines multimodalen Therapiekonzeptes und nicht als Ersatz sieht. Zu beachten ist weiterhin, dass die sGKKT wie jede andere Therapieform Kontraindikationen hat und daher nicht bei allen Patienten eingesetzt werden kann.

Insgesamt gesehen handelt es sich um ein nebenwirkungsarmes Verfahren. Während der Durchführung dieser Studie traten keine Nebenwirkungen auf. In der Literatur wird allerdings vom Vorkommen von u.a. Unwohlsein, Kopfschmerzen, Migräne, Kälteblasen der Haut und Schwindelgefühlen berichtet, die aber meist nach kurzer Zeit reversibel waren und nur nach der Erstanwendung auftraten [4,5,52].

Auf eine mögliche Einschränkung der Kryosauna im Vergleich zu Kammer-Systemen weist eine Untersuchung von Savic et al. hin. Nach dieser werden die Tiefsttemperaturen, die vom Gerät angezeigt werden, in einer Kryosauna nicht erreicht. Dies liegt daran, dass das Thermometer an der Stelle angebracht ist, an der der flüssige Stickstoff in die Kryosauna eingeleitet wird. Durch Wärmestrahlung des Körpers liegt die Temperatur im Kabineninneren aber deutlich höher. Da kalte Luft schwerer ist als warme, sind die Temperaturen zusätzlich in der unteren Hälfte der Kabine niedriger. Weiterhin ist die Kälteverteilung nicht gleichmäßig, weswegen es wichtig ist, sich während der Behandlung in der Kabine leicht um die eigene Achse zu drehen. Da die thermische Reaktion aber ähnlich der Reaktion nach Behandlung in einem Kammer-System ausfiel, schließen die Autoren auf grundsätzliche Vergleichbarkeit beider Systeme. Da die Anschaffung einer wie in dieser Studie verwendeten Kryosauna günstiger sei als die Errichtung eines Kammer-Systems spricht dies, trotz Limitationen bezüglich der erzielten Tiefsttemperatur, für den Einsatz einer Kryosauna [89]. Da mit diesem System positive Wirkungen auf die Krankheitsaktivität nachgewiesen werden konnten stellt sich weiterhin die Frage nach der klinischen Relevanz einer Diskrepanz zwischen angegebener und tatsächlich erreichter Temperatur. Letztlich wären auch hier weitere Untersuchungen zur tatsächlichen Temperatur und zur Vergleichbarkeit verschiedener GKKT-Systeme hilfreich.

Insgesamt gesehen stellt die sGKKT somit eine wertvolle Ergänzung eines multimodalen Therapiekonzeptes dar, das nicht nur subjektiv, sondern auch objektiv und auf molekularer Ebene einen positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf nehmen kann.

5 Zusammenfassung

In den letzten Jahren durchgeführte kleinere Studien deuten darauf hin, dass die sGKKT in einer Kryosauna bei RA-Patienten Schmerzen lindern, Entzündungswerte senken und die funktionale Gesundheit verbessern kann. Ziel der vorliegenden Studie war daher, zu untersuchen, ob sich diese Effekte, sowohl kurz- als auch mittelfristig, auch in einem größeren Kollektiv nachweisen lassen.

In dieser Studie wurde eine mit Flüssigstickstoff betriebene Kryosauna (Cryomed s.r.o., Slowakei) für die sGKKT eingesetzt. Von 56 RA-Patienten, die stationär eine multimodale rheumatologische Komplextherapie (MRKT) erhielten, wurden 31 nach Randomisierung zusätzlich mit sGKKT (Interventionsgruppe - IG, 6 Behandlungen in 14 Tagen) behandelt. Vor der sGKKT (V0, baseline), nach Abschluss der sGKKT (V1) und nach 3 Monaten (V2) wurden verschiedene Aktivitäts- und Funktionsparameter (HAQ, FFbH, DAS28), Schmerzen (durch VAS und NSAID-/Analgetikaverbrauch) sowie pro- (TNF- α , IL-6) und antiinflammatorische Zytokine (IL-10) erfasst. Zusätzlich wurden alle Probanden der IG zum Zeitpunkt V2 zu Patientenzufriedenheit, Wirksamkeit, Wichtigkeit und subjektiver Wirkdauer befragt.

In der IG kam es zu einer signifikanten Senkung von Schmerzen (VAS; $p < 0,001$ bzw. $p < 0,003$) und Krankheitsaktivität (DAS28; $p < 0,001$ bzw. $p < 0,004$) sowie signifikant gesteigerter Funktionskapazität (FFbH; $p < 0,003$ bzw. $p < 0,046$) zu den Zeitpunkten V1 und V2. Auch für TNF- α konnte eine signifikante Senkung zum Zeitpunkt V1 und V2 gezeigt werden (jeweils $p < 0,001$). IL-6 verhält sich im Beobachtungszeitraum stabil, bei IL-10 kommt es zu einer signifikanten Abnahme des Spiegels in der IG zum Zeitpunkt V2 ($p < 0,036$). Die Patientenselbstständigkeit (HAQ) verbesserte sich signifikant in der IG zum Zeitpunkt V2 ($p < 0,001$), mit signifikanten Unterschieden des HAQ-Wertes zwischen Kontrollgruppe und IG zu den Zeitpunkten V1 und V2 ($p < 0,009$ bzw. $p < 0,017$). Die sGKKT wurde in der IG als mindestens „wirksam“ und „wichtig“ bewertet, was auf hohe Akzeptanz hinweist. Passend hierzu ist eine in der IG häufiger beobachtete Reduktion von NSAID/Analgetika bis zum Zeitpunkt V2. Ein Viertel der Patienten der IG beschrieb eine subjektiv erlebte Wirkdauer von 3 Monaten.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die sGKKT im Rahmen einer MRKT zu mehreren, positiven Effekten wie der Reduktion von Schmerz und Krankheitsaktivität bei RA-Patienten führt, antiinflammatorische Veränderungen auf Zytokinebene induziert und somit eine sinnvolle Ergänzung einer MRKT darstellt, um die erzielten positiven Effekte auch mittelfristig zu erhalten.

6 Zusammenfassung in englischer Sprache

Past smaller studies indicate that serial whole body cryotherapy (sWBC) in a cryosauna alleviates pain, decreases inflammatory activity and increases functional health in RA patients. Therefore, the objective of this study was to assess the short- and intermediate-term effects of sWBC in a larger patient population.

In this study, a liquid nitrogen cryosauna (Cryomed s.r.o., Slovakia) was used for sWBC. After randomization, 31 out of 56 patients with RA that were treated with an in-hospital multimodal rheumatologic complex therapy (MRCT) additionally received sWBC therapy (Intervention group – IG, 6 applications in 14 days). Several parameters of disease activity and functionality (HAQ, FFbH, DAS28), pain (via VAS and consumption of NSAIDs/analgesics), and pro- (TNF- α , IL-6) and anti-inflammatory cytokines (IL-10) have been assessed at the following timepoints: Before sWBC (V0), after sWBC completion (V1) and after 3 months (V2). Patient-reported outcomes on treatment satisfaction, efficacy and importance of sWBC treatment, and on duration of effect were recorded after sWBC completion and after 3 months.

A significant decrease in pain (VAS; $p < 0.001$, $p < 0.003$), disease activity (DAS28, $p < 0.001$, $p < 0.004$) and a significant increase in functionality (FFbH; $p < 0.003$, $p < 0.046$) were registered in the IG at timepoints V1 and V2. Additionally, a significant decrease of TNF- α was shown at timepoints V1 and V2 ($p < 0.001$ each). IL-6 levels remained stable during the study, for IL-10 a significant decrease has been noted at timepoint V2 in the IG ($p < 0,036$). Patient autonomy (HAQ) significantly improved in the IG at timepoint V2 ($p < 0.001$), with significant difference of HAQ scores between control group and IG at both timepoints V1 and V2 ($p < 0.009$, $p < 0.017$).

Furthermore, sWBC has been rated as not less than “efficacious” and “important” by IG subjects in this study, suggesting a high acceptance of this treatment. This result matches a more frequent reduction of analgesics in the IG up until timepoint V2. Approximately 25% of the IG subjects described an effect duration of three months after sWBC completion.

In conclusion, sWBC as part of MRCT leads to a number of beneficial effects such as reduction of pain and disease activity in RA patients and therefore constitutes a useful supplement of MRCT to preserve its positive therapeutic effects in the medium term.

7 Abkürzungsverzeichnis

ACPAs	Anti-citrullinated protein antibodies
ACR	American College of Rheumatology
AMI	Arthrogenic muscle inhibition
Anti-CCP	Anti-cyclisches citrulliniertes Peptid
bDMARDs	biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
°C	Grad Celsius
CD20	Cluster of Differentiation 20
cDMARDs	conventional Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs
CRP	C-reaktives Protein
DAS28	Disease Activity Score 28
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
DIP	Distal Interphalangeal
DMARDs	Disease modifying antirheumatic drugs
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBV	Ebstein-Barr-Virus
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EULAR	European League against Rheumatism
Fab	Fragment antigen binding
Fc	Fragment crystallizable
FFbH	Funktionsfragebogen Hannover
GKKT	Ganzkörperkältetherapie
h	Stunde
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HLA-DRB1	Human Leukocyte Antigen – antigen D Related Beta 1
IG	Interventionsgruppe
IL-1	Interleukin 1
IL-4	Interleukin 4
IL-6	Interleukin 6
IL-10	Interleukin 10
IL-17	Interleukin 17
kg	Kilogramm
kW	Kilowatt
MCP	Metacarpophalangeal
min	Minuten
ml	Milliliter

mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
MRCT	Multimodal rheumatologic complex therapy
MRKT	Multimodale rheumatologische Komplextherapie
MRT	Magnetresonanztomografie
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs
PIP	Proximal Interphalangeal
pg	Pikogramm
PTPN22	Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22
RA	Rheumatoide Arthritis
RANK	Receptor activator of nuclear factor κ B
RANKL	Receptor activator of nuclear factor κ B Ligand
RF	Rheumafaktor
RNA	Ribonukleinsäure
sec	Sekunden
sGKKTserielle	Ganzkörperkältetherapie
sWBC	serial whole body cryotherapy
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
tsDMARDs	targeted synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs
V0	Untersuchungszeitpunkt vor Beginn der Anwendung
V1	Untersuchungszeitpunkt nach der sechsten Kälteanwendung
V2	Untersuchungszeitpunkt 3 Monate nach Anwendung
VAS	Visuelle Analogskala

8 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1.1 Zytokinnetzwerk.....	4
Abb. 1.2 Hand- und Fußbefall bei rheumatoider Arthritis.....	10
Abb. 1.3 Rheumaknoten	11
Abb. 1.4 Röntgenaufnahme der Hände bei RA	12
Abb. 1.5 Röntgenaufnahme der Füße bei RA	12
Abb. 1.6 Ultraschallaufnahme eines Schultergelenkergusses bei RA	13
Abb. 1.7 Befallsmuster der Hände bei verschiedenen Erkrankungen.....	18
Abb. 1.8 Antiphlogistische Wirkmechanismen der Kältetherapie.....	22
Abb. 2.1 Außen- und Innenansicht der Kryosauna.....	34
Abb. 3.1 Subjektives Schmerzempfinden (VAS) - Verlauf in der Interventionsgruppe	38
Abb. 3.2 Subjektives Schmerzempfinden (VAS) – Verlauf in der Kontrollgruppe.....	38
Abb. 3.3 Subjektives Schmerzempfinden (VAS) – Vergleich zwischen den Gruppen im zeitlichen Verlauf.....	39
Abb. 3.4 Selbstständigkeit (HAQ) - Verlauf in der Interventionsgruppe	41
Abb. 3.5 Selbstständigkeit (HAQ) - Vergleich zwischen den Gruppen im zeitlichen Verlauf.....	42
Abb. 3.6 Funktionskapazität (FFbH) - Verlauf in der Interventionsgruppe	44
Abb. 3.7 DAS28 – Verlauf in der Interventionsgruppe	47
Abb. 3.8 TNF- α - Verlauf in der Interventionsgruppe.....	52
Abb. 3.9 TNF- α - Vergleich zwischen den Gruppen im zeitlichen Verlauf.....	53
Abb. 3.10 IL-6 - Vergleich zwischen den Gruppen im zeitlichen Verlauf.....	54
Abb. 3.11 IL-10 - Verlauf in der Interventionsgruppe.....	56

9 Tabellenverzeichnis

Tab. 2.1 Übersicht der Outcome-Parameter.....	29
Tab. 3.1 Studienpopulation	36
Tab. 3.2 Subjektives Schmerzempfinden (VAS) in Kontroll- und Interventionsgruppe	36
Tab. 3.3 Subjektives Schmerzempfinden (VAS) – Unterschiede innerhalb einer Studiengruppe im zeitlichen Verlauf	37
Tab. 3.4 Subjektives Schmerzempfinden (VAS) - Unterschiede zwischen den Studiengruppen im zeitlichen Verlauf	37
Tab. 3.5 Auswertung der HAQ-Ergebnisse in Kontroll- und Interventionsgruppe.....	40
Tab. 3.6 Selbstständigkeit (HAQ) – Unterschiede innerhalb einer Studiengruppe im zeitlichen Verlauf.....	40
Tab. 3.7 Selbstständigkeit (HAQ) – Unterschiede zwischen den Studiengruppen im zeitlichen Verlauf.....	40
Tab. 3.8 Auswertung der FFbH-Ergebnisse in Kontroll- und Interventionsgruppe.....	43
Tab. 3.9 Funktionskapazität (FFbH) - Unterschiede innerhalb einer Studiengruppe im zeitlichen Verlauf.....	43
Tab. 3.10 Funktionskapazität (FFbH) - Unterschiede zwischen den Studiengruppen im zeitlichen Verlauf.....	43
Tab. 3.11 BSG in Kontroll- und Interventionsgruppe	45
Tab. 3.12 BSG - Unterschiede innerhalb einer Studiengruppe im zeitlichen Verlauf...	45
Tab. 3.13 BSG - Unterschiede zwischen den Studiengruppen im zeitlichen Verlauf...	45
Tab. 3.14 Ergebnisse des DAS28 in Kontroll- und Interventionsgruppe.	46
Tab. 3.15 DAS28 - Unterschiede innerhalb einer Studiengruppe im zeitlichen Verlauf	46
Tab. 3.16 DAS28 - Unterschiede zwischen den Studiengruppen im zeitlichen Verlauf	46
Tab. 3.17 Auswertung der Patientenzufriedenheit in der Interventionsgruppe	48
Tab. 3.18 Auswertung der Angaben zur Wirksamkeit in der Interventionsgruppe.....	48
Tab. 3.19 Auswertung der Angaben zur Wichtigkeit in der Interventionsgruppe	49
Tab. 3.20 Auswertung der Angaben zur subjektiven Wirkdauer in der Interventionsgruppe.....	49
Tab. 3.21 Angaben zum NSAID-/Analgetikaverbrauch zu den Messzeitpunkten in Kontroll- und Interventionsgruppe.....	50
Tab. 3.22 Auswertung der TNF- α -Werte von gesunden Probanden, Kontroll- und Interventionsgruppe.....	51
Tab. 3.23 TNF- α - Unterschiede innerhalb einer Studiengruppe im zeitlichen Verlauf	51
Tab. 3.24 Auswertung der IL-6-Werte von gesunden Probanden, Kontroll- und Interventionsgruppe.....	53
Tab. 3.25 IL-6 - Unterschiede innerhalb einer Studiengruppe im zeitlichen Verlauf	54

Tab. 3.26 Auswertung der IL-10-Werte von gesunden Probanden, Kontroll- und Interventionsgruppe.....	55
Tab. 3.27 IL-10 - Unterschiede innerhalb einer Studiengruppe im zeitlichen Verlauf ..	55

10 Literatur

- 1 *Smith HS, Smith AR, Seidner P.* Painful Rheumatoid Arthritis. *Pain Physician* 2011(14): E427–E458
- 2 *Listing J, Strangfeld A, Rau R et al.* Clinical and functional remission: even though biologics are superior to conventional DMARDs overall success rates remain low - results from RABBIT, the German biologics register. *Arthritis Res Ther* 2006; 8(3): R66
- 3 *Arnold I, Guttke T.* Physikalische Therapie im Kontext orthopädischer Rheumatologie. Physiotherapie, Kryotherapie, ESWL, lokale Injektionen. *Orthopäde* 2012; 41(7): 520–525
- 4 *Braun K, Brookman-Amisshah S, Geissler K et al.* Ganzkörperkryotherapie bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen: Eine prospektive Studie. *Med Klin* 2009; 104(3): 192–196
- 5 *Lange U, Uhlemann C, Müller-Ladner U.* Serielle Ganzkörperkältetherapie im Criostream bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen: Eine Pilotstudie. *Med Klin* 2008; 103(6): 383–388
- 6 *Fiehn C.* Schauen Sie Ihren Patienten auf die Finger. *MMW Fortschr Med* 2015; 157 Suppl 1: 49–54
- 7 *Sanmartí R, Ruiz-Esquide V, Hernández MV.* Rheumatoid Arthritis: A Clinical Overview of New Diagnostic and Treatment Approaches. *Curr Top Med Chem* 2013; 13(6): 698–704
- 8 *Storey GO, Comer M, Scott DL.* Chronic arthritis before 1876: early British cases suggesting rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994(53): 557–560
- 9 *Ropes MW, Bennett GA, Cobb S et al.* Proposed diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*; 1957(16): 118–125
- 10 *Scott DL, Wolfe F, Huizinga T.* Rheumatoid arthritis: Seminar. *Lancet* 2010; 376: 1094–1108
- 11 *van der Helm-van Mil AHM, Huizinga T.* Advances in the genetics of rheumatoid arthritis point to subclassification into distinct disease subsets. *Arthritis Res Ther* 2008; 10(205)
- 12 *Brzustewicz E, Bryl E.* The role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis--Practical and potential application of cytokines as biomarkers and targets of personalized therapy. *Cytokine* 2015; 76(2): 527–536
- 13 *Dinarello CA.* Proinflammatory Cytokines. *Chest* 2000; 118(2): 503–508
- 14 *Ziolkowska M, Koc A, Luszczkiwicz G et al.* High Levels of IL-17 in Rheumatoid Arthritis Patients: IL-15 Triggers In Vitro IL-17 Production Via Cyclosporin A-Sensitive Mechanism. *J Immunol* 2000; 164(5): 2832–2838

- 15 *Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH et al.* Treatment of Rheumatoid Arthritis with a Recombinant Human Tumor Necrosis Factor Receptor (p75)–Fc Fusion Protein. *N Engl J Med* 1997; 337(3): 141–147
- 16 *Magyari L, Varszegi D, Kovesdi E et al.* Interleukins and interleukin receptors in rheumatoid arthritis: Research, diagnostics and clinical implications. *World J Orthop* 2014; 5(4): 516–536
- 17 *Jung SM, Kim KW, Yang C et al.* Cytokine-Mediated Bone Destruction in Rheumatoid Arthritis. *J Immunol Res* 2014; 2014: 263625
- 18 *Klareskog L, Catrina AI, Paget S.* Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010; 373(9664): 659–672
- 19 *Ek M, Engblom D, Saha S et al.* Inflammatory response: Pathway across the blood-brain barrier. *Nature* 2001; 410(6827): 430–431
- 20 *van Roon JAG, Lafeber FPJG, Bijlsma JWJ.* Synergistic activity of interleukin-4 and interleukin-10 in suppression of inflammation and joint destruction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44
- 21 *Meier FMP, Frerix M, Hermann W, Müller-Ladner U.* Current immunotherapy in rheumatoid arthritis. *Immunotherapy* 2013; 5(9): 955–974
- 22 *de Bari C.* Are mesenchymal stem cells in rheumatoid arthritis the good or bad guys? *Arthritis Res Ther* 2015; 17(1)
- 23 *Schett G, Firestein GS.* Mr Outside and Mr Inside: classic and alternative views on the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(5): 787–789
- 24 *Tolboom TCA, van der Helm-Van Mil AHM, Nelissen RGHH et al.* Invasiveness of fibroblast-like synoviocytes is an individual patient characteristic associated with the rate of joint destruction in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52(7): 1999–2002
- 25 *Song YW, Kang EH.* Autoantibodies in rheumatoid arthritis: rheumatoid factors and anticitrullinated protein antibodies. *Q J Med* 2010; 103(3): 139–146
- 26 *Brezski RJ, Georgiou G.* Immunoglobulin isotype knowledge and application to Fc engineering. *Curr Opin Immunol* 2016; 40: 62–69
- 27 *Gerlag DM, Norris JM, Tak PP.* RA: from risk factors and pathogenesis to prevention: Towards prevention of autoantibody-positive rheumatoid arthritis: from lifestyle modification to preventive treatment. *Rheumatology* 2015
- 28 *Gibofsky A.* Overview of Epidemiology, Pathophysiology, and Diagnosis of Rheumatoid Arthritis. *Am J Manag Care* 2012; 18: S295-S302
- 29 *Strunk J, Lange U, Müller-Ladner U.* Rheumatoide Arthritis. *DMW* 2005; 130(30): 1761–1768

- 30 *Young A, Koduri G.* Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21(5): 907–927
- 31 *Rubbert-Roth A.* Differenzialdiagnostik der frühen Polyarthrititis. *DMW* 2015; 140(15): 1125–1130
- 32 *Colebatch AN, Edwards CJ, østergaard M et al.* EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(6): 804–814
- 33 *Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE et al.* Systematic Review: Comparative Effectiveness and Harms of Disease-Modifying Medications for Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med* 2008; 148(2): 124–134
- 34 *Aletaha D.* New insights into the measurement of disease activity in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2015; 27(3): 268–272
- 35 *Felson DT, Smolen JS, Wells G et al.* American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Provisional Definition of Remission in Rheumatoid Arthritis for Clinical Trials. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(3): 404–413
- 36 *Krüger K, Wollenhaupt J, Albrecht K et al.* Handlungsempfehlungen zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012: adaptierte EULAR Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus: Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie
- 37 *Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*: annrheumdis-2013-204573
- 38 *Ghoreschi K, Jesson MI, Li X et al.* Modulation of Innate and Adaptive Immune Responses by Tofacitinib (CP-690,550). *J Immunol* 2011; 186(7): 4234–4243
- 39 *van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R et al.* Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum* 2013; 65(3): 559–570
- 40 *Lange U.* Physiotherapie in der Rheumatologie. *Z Rheumatol* 2015; 74(8): 701–708
- 41 *Gratz S, Göbel D, Behr TM.* Die Radiosynoviorthese. *DMW* 2002; 127(33): 1704–1707
- 42 *Goodman SM, Figgie MA.* Arthroplasty in patients with established rheumatoid arthritis (RA): Mitigating risks and optimizing outcomes. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2015; 29(4–5): 628–642
- 43 *Nikiphorou E, Konan S, MacGregor AJ et al.* The surgical treatment of rheumatoid arthritis. *Bone Joint J* 2014; 96-B(10): 1287–1289

- 44 *Gabriel SE*. Why do persons with rheumatoid arthritis still die prematurely? *Ann Rheum Dis* 2008; 67(Suppl 3): iii30-4
- 45 *Kumar A*. How to investigate new-onset polyarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014; 28(6): 844–859
- 46 *Lange U, Müller-Ladner U*. Diagnose und Therapie rheumatischer Erkrankungen in ärztlicher Kooperation und Fehlervermeidung im Praxisalltag. *Hessisches Ärzteblatt* 2015(11): 615–620
- 47 *Lingg G, Klauser A, Schmitt R*. Rheumatoide Arthritis. In: Schmitt R; Lanz U et al. (Hg.) 2015 – Bildgebende Diagnostik der Hand
- 48 *Bleakley CM, Bieuzen F, Davison GW, Costello JT*. Whole-body cryotherapy: empirical evidence and theoretical perspectives. *Open Access J Sports Med* 2014; 5: 25–36
- 49 *Hermann J*. Kryotherapie. *Z Rheumatol* 2009; 68(7): 539–541
- 50 *Hilbert-Kzionska C*. Postoperative Kryotherapie bei ausgewählten orthopädischen und neurologischen Erkrankungen des Hundes: Inaugural-Dissertation. Gießen; 2011
- 51 *Kladny B*. Physikalische Therapie der Arthrose. *Z Rheumatol* 2005; 64(7): 448–455
- 52 *Metzger D, Zwingmann C, Protz W, Jäckel WH*. Die Bedeutung der Ganzkörperkältetherapie im Rahmen der Rehabilitation bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen: Ergebnisse einer Pilotstudie. *Rehabilitation*; 2000(39): 93–100
- 53 *Rymaszewska J, Ramsey D, Chłodzińska-Kiejna S*. Whole-body cryotherapy as adjunct treatment of depressive and anxiety disorders. *Arch Immunol Ther Exp* 2008; 56(1): 63–68
- 54 *Rymaszewska J, Bialy D, Zagrobelny Z, Kiejna A*. The influence of whole body cryotherapy on mental health. *Psychiatr Pol* 2000; 34(4): 649–653
- 55 *Zouboulis CC*. Kryochirurgie in der Dermatologie. *Hautarzt*; 66(11): 834–848
- 56 *Andrade JG, Khairy P, Dubuc M*. Catheter Cryoablation Biology and Clinical Uses. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6(1): 218–227
- 57 *Cho S, Kang SH*. Current Status of Cryotherapy for Prostate and Kidney Cancer. *Korean J Urol* 2014; 55(12): 780–788
- 58 *Bellini M, Barbieri M*. Percutaneous cryoanalgesia in pain management: A case-series. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2015; 47(4): 333–335
- 59 *Zalewski P, Klawe JJ, Pawlak J et al*. Thermal and hemodynamic response to whole-body cryostimulation in healthy subjects. *Cryobiology* 2013; 66(3): 295–302

- 60 *Platzer C, Döcke W, Volk H, Prösch S.* Catecholamines trigger IL-10 release in acute systemic stress reaction by direct stimulation of its promoter/enhancer activity in monocytic cells. *J Neuroimmunol* 2000; 105(1): 31–38
- 61 *Straub RH, Pongratz G, Hirvonen H et al.* Acute cold stress in rheumatoid arthritis inadequately activates stress responses and induces an increase of interleukin 6. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(4): 572–578
- 62 *Guillot X, Martin H, Demougeot C et al.* Local Cryotherapy Decreases Arthritis Severity Via a Local Down-Regulation of Pro-Inflammatory Cytokines: A Study in Rat Adjuvant-Induced Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(Suppl 2): 917.2
- 63 *Coassin M, Duncan KG, Bailey KR et al.* Hypothermia reduces secretion of vascular endothelial growth factor by cultured retinal pigment epithelial cells. *Br J Ophthalmol* 2010; 94(12): 1678–1683
- 64 *Shepherd JT, Rusch NJ, Vanhoutte PM.* Effect of cold on the blood vessel wall. *Gen Pharmacol* 1983; 14(1): 61–64
- 65 *Ho SS, Coel MN, Kagawa R, Richardson AB.* The effects of ice on blood flow and bone metabolism in knees. *Am J Sports Med* 1994; 22(4): 537–540
- 66 *Harris ED, McCroskery PA.* The Influence of Temperature and Fibril Stability on Degradation of Cartilage Collagen by Rheumatoid Synovial Collagenase. *N Engl J Med* 1974; 290(1): 1–6
- 67 *Miller E, Markiewicz L, Saluk J, Majsterek I.* Effect of short-term cryostimulation on antioxidative status and its clinical applications in humans. *Eur J Appl Physiol* 2012; 112(5): 1645–1652
- 68 *Miller E, Mrowicka M, Malinowska K et al.* Effects of the whole-body cryotherapy on a total antioxidative status and activities of some antioxidative enzymes in blood of patients with multiple sclerosis-preliminary study. *J Med Invest* 2010(57): 168–173
- 69 *Guillot X, Tordi N, Mourot L et al.* Cryotherapy in inflammatory rheumatic diseases: A systematic review. *Expert Rev Clin Immunol* 2014; 10(2): 281–294
- 70 *Marchand S.* The Physiology of Pain Mechanisms: From the Periphery to the Brain. *Rheum Dis Clin North Am* 2008; 34(2): 285–309
- 71 *Ernst E, Fialka V.* Ice freezes pain? A review of the clinical effectiveness of analgesic cold therapy. *J Pain Symptom Manage* 1994; 9(1): 56–59
- 72 *Algaflly AA, George KP.* The effect of cryotherapy on nerve conduction velocity, pain threshold and pain tolerance. *Br J Sports Med* 2007; 41(6): 365–369
- 73 *Curkovic B, Vitulic V, Babic-Naglic D, Durrigl T.* The influence of heat and cold on the pain threshold in rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* 1993; 52(5): 289–291

- 74 *Nadler SF, Weingand K, Kruse RJ.* The Physiologic Basis and Clinical Applications of Cryotherapy and Thermotherapy for the Pain Practitioner. *Pain Physician* 2004(7): 395–399
- 75 *Abd El-Maksoud GM, Sharaf MA, Rezk-Allah SS.* Efficacy of cold therapy on spasticity and hand function in children with cerebral palsy. *Journal of Advanced Research* 2011; 2(4): 319–325
- 76 *Nardi M de, La Torre A, Benis R et al.* Acute effects of whole-body cryotherapy on sit-and-reach amplitude in women and men. *Cryobiology* 2015; 71(3): 511–513
- 77 *Malanga GA, Yan N, Stark J.* Mechanisms and efficacy of heat and cold therapies for musculoskeletal injury. *Postgrad Med* 2014; 127(1): 57–65
- 78 *Ottoson D.* The effects of temperature on the isolated muscle spindle. *J Physiol* 1965; 180(3): 636–648
- 79 *Michalski WJ, Séguin JJ.* The effects of muscle cooling and stretch on muscle spindle secondary endings in the cat. *J Physiol* 1975; 253(2): 341–356
- 80 *Lippold OC, Nicholls JG, Redfearn JW.* A study of the afferent discharge produced by cooling a mammalian muscle spindle. *J Physiol* 1960; 153(2): 218–231
- 81 *Rice D, McNair PJ, Dalbeth N.* Effects of cryotherapy on arthrogenic muscle inhibition using an experimental model of knee swelling. *Arthritis Care Res* 2009; 61(1): 78–83
- 82 *Oosterveld FGJ, Rasker JJ.* Effects of local heat and cold treatment on surface and articular temperature of arthritic knees. *Arthritis Rheum* 1994; 37(11): 1578–1582
- 83 *Jastrzabek R, Straburzyńska-Lupa A, Rutkowski R, Romanowski W.* Effects of different local cryotherapies on systemic levels of TNF- α , IL-6, and clinical parameters in active rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2013; 33(8): 2053–2060
- 84 *Yamauchi T.* Whole Body Cryotherapy is a method of extreme cold -175°C treatment initially used for Rheumatoid Arthritis. *Z Phys Med Balneol Med Klimatol* 1986: 311
- 85 *Fonda B, de Nardi M, Sarabon N.* Effects of whole-body cryotherapy duration on thermal and cardio-vascular response. *J Therm Biol* 2014; 42: 52–55
- 86 *Costello JT, Baker PR, Minett GM et al.* Whole-body cryotherapy (extreme cold air exposure) for preventing and treating muscle soreness after exercise in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 9: CD010789
- 87 *Ziemann E, Olek RA, Kujach S et al.* Five-day whole-body cryostimulation, blood inflammatory markers, and performance in high-ranking professional tennis players. *J Athl Train* 2012; 47(6): 664–672

- 88 *Birwe G, Fricke R, Hartmann R.* Ganzkörperkältetherapie (GKKT) Beeinflussung der subjektiven Beschwerdelinderung und der Gelenkfunktion. *Z Phys Med Baln Med Klim*; 1989(18): 11–15
- 89 *Savic M, Fonda B, Sarabon N.* Actual temperature during and thermal response after whole-body cryotherapy in cryo-cabin. *J Therm Biol* 2013; 38(4): 186–191
- 90 *Zalewski P, Buszko K, Zawadka-Kunikowska M et al.* Cardiovascular and autonomic responses to whole-body cryostimulation in essential hypertension. *Cryobiology* 2014; 69(2): 249–255
- 91 *Zalewski P, Bitner A, Słomko J et al.* Whole-body cryostimulation increases parasympathetic outflow and decreases core body temperature. *J Therm Biol* 2014; 45: 75–80
- 92 *Norton S, Fu B, Scott DL et al.* Health Assessment Questionnaire disability progression in early rheumatoid arthritis: systematic review and analysis of two inception cohorts. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 44(2): 131–144
- 93 *Lautenschlager J, Mau W, Kohlmann T et al.* Comparative evaluation of a German version of the Health Assessment Questionnaire and the Hannover Functional Capacity Questionnaire. *Z Rheumatol* 1997; 56(3): 144–155
- 94 *Malysheva O, Bedrich A, Kuipers JG et al.* Use of clinical scores to guide therapeutic decisions in patients with rheumatoid arthritis in daily care. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33(2): 255–258
- 95 *van Riel P.* The development of the disease activity score (DAS) and the disease activity score using 28 joint counts (DAS28). *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32(5 Suppl 85): S-65-74
- 96 *Whiting PF, Sterne JAC, Westwood ME et al.* Graphical presentation of diagnostic information. *BMC Med Res Methodol* 2008; 8: 20
- 97 *Mogk M.* Fa. Moredata, Gießen
- 98 *The European Musculoskeletal Surveillance and Information Network.* Musculoskeletal Health in Europe, Report v5.0 (13.04.2016)
- 99 *Zink A.* Versorgungsforschung in der Rheumatologie. *Z Rheumatol* 2014; 73(2): 115–122
- 100 *Burmester GR, Pratt AG, Scherer HU, van Laar JM.* Rheumatoid arthritis: Pathogenesis and clinical features. London: BMJ Group: 206–231; 2012
- 101 *Symmons D.* Epidemiology and the rheumatic diseases. Oxford: Oxford University Press; 2013
- 102 *Liao KP, Karlson EW.* Classification and epidemiology of rheumatoid arthritis. Philadelphia: Elsevier: 691–697

- 103 *Wasmus A, Kindel P, Mattussek S, Raspe HH.* Activity and severity of rheumatoid arthritis in Hannover/FRG and in one regional referral center. *Scand J Rheumatol Suppl* 1989; 79: 33–44
- 104 *Lange U.* Molekulare physikalische Medizin. *Z Rheumatol* 2012; 71(5): 381–386
- 105 *Boonen A, Severens JL.* The burden of illness of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2011; 30 Suppl 1: S3-8
- 106 *Smolen JS, Aletaha D, Koeller M et al.* New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2007; 370(9602): 1861–1874
- 107 *Lange U, Tarner IH, Dischereit G, Müller-Ladner U.* Molekulare Wirkungen physikalischer Therapiemaßnahmen. Was gibt es Neues? *Z Rheumatol* 2015; 74(3): 226–229
- 108 *Gizińska M, Rutkowski R, Romanowski W et al.* Effects of Whole-Body Cryotherapy in Comparison with Other Physical Modalities Used with Kinesiotherapy in Rheumatoid Arthritis. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 409174
- 109 *Hirvonen HE, Mikkelsson MK, Kautiainen H et al.* Effectiveness of different cryotherapies on pain and disease activity in active rheumatoid arthritis. A randomised single blinded controlled trial. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20(6): 1027–1028
- 110 *Westerlund T, Oksa J, Smolander J, Mikkelsson M.* Thermal responses during and after whole-body cryotherapy (–110°C). *J Therm Biol* 2003; 28(8): 601–608
- 111 *Lee YC.* Effect and treatment of chronic pain in inflammatory arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2013; 15(1): 300
- 112 *American College of Rheumatology Pain Management Task Force.* Report of the American College of Rheumatology Pain Management Task Force. *Arthritis Care Res* 2010; 62(5): 590–599
- 113 *Courvoisier DS, Agoritsas T, Glauser J et al.* Pain as an important predictor of psychosocial health in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2012; 64(2): 190–196
- 114 *Nicassio PM, Ormseth, SR, Kay M et al.* The contribution of pain and depression to self-reported sleep disturbance in patients with rheumatoid arthritis. *Pain* 2012; 153(1): 107–112
- 115 *ten Klooster PM, Veehof MM, Taal E et al.* Changes in priorities for improvement in patients with rheumatoid arthritis during 1 year of anti-tumour necrosis factor treatment. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(11): 1485–1490
- 116 *Schaffer D, Florin T, Eagle C et al.* Risk of serious NSAID-related gastrointestinal events during long-term exposure: a systematic review. *Med J Aust* 2006; 185(9): 501–506

- 117 *Scott PA, Kingsley GH, Smith CM et al.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs and myocardial infarctions: comparative systematic review of evidence from observational studies and randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(10): 1296–1304
- 118 *Barrett-Connor E, Wade SW, Do TP et al.* Treatment satisfaction and persistence among postmenopausal women on osteoporosis medications: 12-month results from POSSIBLE US. *Osteoporos Int* 2012; 23(2): 733–741
- 119 *Assasi N, Blackhouse G, Campbell K et al.* Comparative Value of Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) and C-Reactive Protein (CRP) Testing in Combination Versus Individually for the Diagnosis of Undifferentiated Patients With Suspected Inflammatory Disease or Serious Infection: A Systematic Review and Economic Analysis; 2015
- 120 *Fricke R.* Ganzkörper-Kältetherapie in einer Kältekammer mit Temperaturen um -110°C. *Z Phys Med Baln Med Klim* 1989; 18: 1–10
- 121 *Vervoordeldonk MJB, Tak PP.* Cytokines in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2002; 4(3): 208–217
- 122 *Kang S, Tanaka T, Kishimoto T.* Therapeutic uses of anti-interleukin-6 receptor antibody. *Int Immunol* 2014
- 123 *Reginster JY, Rabenda V, Neuprez A.* Adherence, patient preference and dosing frequency: Understanding the relationship. *Bone* 2006; 38(4, Supplement 1): S2-S6
- 124 *Hill J, Bird H, Johnson S.* Effect of patient education on adherence to drug treatment for rheumatoid arthritis: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(9): 869–875
- 125 *Szczepanska-Gieracha J, Borsuk P, Pawik M, Rymaszewska J.* Mental state and quality of life after 10 session whole-body cryotherapy. *Psychol Health Med* 2014; 19(1): 40–46
- 126 *Matcham F, Rayner L, Steer S, Hotopf M.* The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology* 2013; 52(12): 2136–2148
- 127 *Wojtecka-Lukasik E, Ksiezopolska-Orlowska K, Gaszewska E et al.* Cryotherapy decreases histamine levels in the blood of patients with rheumatoid arthritis. *Inflamm Res* 2010; 59 Suppl 2: S253-5
- 128 *Kuipers J, Zeidler H, Köhler L.* MEDAL Klassifikationskriterien. <http://dgrh.de/klassifikationskrite.html> (13.05.2016)

11 Veröffentlichung

Die Resultate dieser Arbeit werden auf dem 121. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation e.V. (DGPMR) vom 6.-8. Oktober 2016 in Gießen als Vortrag im Rahmen der wissenschaftlichen Session „Molekulare Physikalische Medizin“ vorgestellt und in der Zeitschrift „Physikalische Medizin, Rehabilitationsmedizin, Kurortmedizin“ veröffentlicht.

Kongressabstract:

Hofmann J, Oehler M, Lange U - Serielle Ganzkörperkältetherapie (sGKKT) bei rheumatoider Arthritis (RA)

Einleitung: Mittels sGKKT konnten in einer kleinen Pilotstudie bei RA-Patienten (n=4) positive Wirkungen auf Parameter der funktionalen und funktionellen Gesundheit sowie proinflammatorische Zytokine objektiviert werden (1). Ob sich diese Effekte auch in einem größeren Kollektiv nachweisen lassen, war das Ziel der prospektiven, randomisierten Studie.

Methoden: Von 56 RA-Patienten, die stationär eine multimodale rheumatologische Komplextherapie (MRKT) erhielten, wurden 31 nach Randomisierung zusätzlich mit sGKKT (Interventionsgruppe - IG, 6 Behandlungen in 14 Tagen) behandelt. Zu den Zeitpunkten vor (baseline), direkt nach der MRKT (inkl. sGKKT) und 3 Monate danach wurden folgende Outcomeparameter analysiert: Schmerzen (VAS), Krankheitsaktivität (Disease Activity Score 28 – DAS28), Funktionsfragebogen Hannover (FFbH) und das proinflammatorische Zytokin Tumor-Nekrosis-Faktor(TNF)-alpha.

Ergebnisse: In der IG kam es (direkt nach Therapie als auch 3 Monate danach vs. baseline) zu einer signifikanten Schmerzlinderung ($p < 0,001$ / $p < 0,003$), signifikanten Abnahme vom DAS28 ($p < 0,001$ / $p < 0,004$), signifikanten Verbesserung im FFbH ($p < 0,003$ / $p < 0,046$) und signifikanten Abnahme von TNF-alpha (p jeweils $< 0,001$).

Schlussfolgerungen: Die sGKKT resultierte in einer signifikanten Abnahme von Schmerzen und Krankheitsaktivität sowie signifikanten Zunahme der Funktionalität. Passend hierzu kam es zu einer parallelen Abnahme vom proinflammatorischen TNF-alpha. Somit stellt die sGKKT eine sinnvolle Ergänzung in der MRKT dar, um die positiven Effekte mittelfristig zu erhalten.

Literatur: (1) Lange U et al. (2008) Med Klin 103;383-8

12 Anhang

12.1 HAQ

HAQ – Health Assessment Questionnaire		Rheumatoide Arthritis				
Name		Geb.-Datum		Datum	Seite 1/3	
Bitte kreuzen Sie die Antwort an, die am besten Ihre Fähigkeiten während der letzten Woche beschreibt.						
		OHNE Jede Schwie- rigkeit	Mit EINIGEN Schwie- rigkeiten	Mit GROSSEN Schwie- rigkeiten	Nicht dazu in der Lage	Berechnung:
>	1 Ankleiden und Körperpflege					
	Können Sie sich ankleiden, inkl. Binden von Schnürsenkeln und Schließen von Knöpfen?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	Höchster Wert Frage 1: <input type="text"/>
	Können Sie sich die Haare waschen?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	+ Höchster Wert Frage 2: <input type="text"/>
>	2 Aufstehen					
	Können Sie von einem Stuhl ohne Armlehnen aufstehen?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	+ Höchster Wert Frage 3: <input type="text"/>
	Können Sie sich ins Bett legen und wieder aufstehen?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	+ Höchster Wert Frage 4: <input type="text"/>
>	3 Essen und Trinken					
	Können Sie Fleisch schneiden?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	+ Höchster Wert Frage 5: <input type="text"/>
	Können Sie eine volle Tasse oder ein volles Glas zum Mund führen?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	+ Höchster Wert Frage 6: <input type="text"/>
	Können Sie eine neue Milchtüte öffnen?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	+ Höchster Wert Frage 7: <input type="text"/>
>	4 Gehen					
	Können Sie im Freien auf ebenem Gelände gehen?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	oder: Höchster Wert Frage 8: <input type="text"/>
	Können Sie fünf Treppenstufen hinaufsteigen?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	Wert Frage 8, wenn Hilfsmittel oder Fremdhilfen angegeben wurden und »Höchster Wert« 0 oder 1 beträgt: <input type="text" value="2"/>
	Bitte kreuzen Sie alle HILFSMITTEL an, die Sie üblicherweise benutzen:					
	<input type="checkbox"/> Hilfsmittel zum Anziehen (Knopfhaken, Reißverschlusshilfe, verlängerter Schuhöffner)	<input type="checkbox"/> Gehwagen				
	<input type="checkbox"/> Spezialstuhl oder erhöhter Stuhl	<input type="checkbox"/> Krücken				
	<input type="checkbox"/> besondere Hilfsmittel beim Essen und Trinken	<input type="checkbox"/> Rollstuhl				
	<input type="checkbox"/> Stock	<input type="checkbox"/> andere, bitte angeben:				
	Bitte kreuzen Sie die Bereiche an, bei denen Sie gewöhnlich HILFE VON EINEM ANDEREN MENSCHEN benötigen:					
	<input type="checkbox"/> Ankleiden und Körperpflege	<input type="checkbox"/> Essen und Trinken				Summe Punkte Seite 1: <input type="text"/>
	<input type="checkbox"/> Aufstehen	<input type="checkbox"/> Gehen				

Fortsetzung auf Seite 2

HAQ – Health Assessment Questionnaire

Rheumatoide Arthritis

Name | Geb.-Datum | Datum | Seite 2/3

	OHNE Jede Schwie- rigkeit	Mit EINIGEN Schwie- rigkeiten	Mit GROSSEN Schwie- rigkeiten	Nicht dazu in der Lage	
Berechnung:					
Übertrag Punkte Seite 1:					<input type="text"/>
					+
6 Hygiene					Höchster Wert Frage 6: <input type="text"/>
Können Sie Ihren Körper von Kopf bis Fuß waschen und abtrocknen?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	
Können Sie in der Badewanne baden?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	
Können Sie sich auf die Toilette setzen und wieder aufstehen?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	
					+
6 Erreichen von Gegenständen					Höchster Wert Frage 6: <input type="text"/>
Können Sie sich strecken und einen etwa 2 kg schweren Gegenstand (z. B. einen Beutel Kartoffeln) von einem knapp über Ihrem Kopf befindlichen Regal herunterholen?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	
Können Sie sich bücken, um Kleidungsstücke vom Boden aufzuheben?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	
					+
7 Greifen					Höchster Wert Frage 7: <input type="text"/>
Können Sie Autotüren öffnen?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	
Können Sie Gläser mit Schraubverschluss öffnen, die vorher schon einmal geöffnet waren?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	
Können Sie Wasserhähne auf- und zudrehen?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	
					Summe Punkte Seite 2: <input type="text"/>

Fortsetzung auf Seite 3

HAQ – Health Assessment Questionnaire

Rheumatoide Arthritis

Name | Geb.-Datum | Datum | Seite 3/3



⊗ Andere Tätigkeiten

	OHNE jede Schwie- rigkeit	Mit EINIGEN Schwie- rigkeiten	Mit GROSSEN Schwie- rigkeiten	Nicht dazu in der Lage
Können Sie Besorgungen machen und einkaufen?	0	1	2	3
Können Sie in ein Auto ein- und aussteigen?	0	1	2	3
Können Sie Hausarbeiten verrichten, z. B. Staubsaugen und Gartenarbeit?	0	1	2	3

Bitte kreuzen Sie alle HILFSMITTEL an, die Sie üblicherweise für diese Tätigkeit benutzen:

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> erhöhter Toilettensitz | <input type="checkbox"/> Geräte mit langen Stielen im Badezimmer |
| <input type="checkbox"/> Badewannensitz | <input type="checkbox"/> Schraubverschluss-Öffner für Gläser (die vorher schon geöffnet waren) |
| <input type="checkbox"/> Geräte mit langen Stielen zum Erreichen von Gegenständen | <input type="checkbox"/> Badewannenstange bzw. -griff |
| <input type="checkbox"/> andere, bitte angeben: | |

Bitte kreuzen Sie die Bereiche an, bei denen Sie gewöhnlich HILFE VON EINEM ANDEREN MENSCHEN benötigen:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Hygiene | <input type="checkbox"/> Greifen |
| <input type="checkbox"/> Erreichen von Gegenständen | <input type="checkbox"/> andere Tätigkeiten |

Berechnung:

Übertrag Punkte Seite 2:

+

Höchster Wert Frage ⊗:

oder:

Wert Frage ⊗, wenn Hilfsmittel oder Fremdhilfen angegeben wurden und »Höchster Wert« 0 oder 1 beträgt:

Summe Punkte

Seite 3:



Berechnung des HAQ:

$$\text{HAQ} = \frac{\text{Summe Punkte } \textcircled{1}}{8} = \text{[]}$$



Verweise:

Interpretation und Auswertung: Medal Rheumatologie, Seite 19

Online-Rechner: <http://www.medal-org.de> (Deutsch)

<http://www.medalreg.com/medal/medal/ch37/ch37.21/ch37.21.08.php> (Englisch)

12.2 FFbH

FFbH – Funktionsfragebogen Hannover Rheumatoide Arthritis

Name | Geb.-Datum | Datum | Seite 1/2

In den folgenden Fragen geht es um Tätigkeiten aus dem täglichen Leben. Bitte beantworten Sie jede Frage so, wie es für Sie im Moment (in Bezug auf die letzten 7 Tage) zutrifft und kreuzen Sie das entsprechende Feld an.

Sie haben drei Antwortmöglichkeiten:

- Ja Sie können die Tätigkeit ohne Schwierigkeiten ausführen.
 Ja, aber mit Mühe Sie haben dabei Schwierigkeiten, z. B. Schmerzen, es dauert länger als früher, oder Sie müssen sich dabei abstützen.
 Nein oder nur mit fremder Hilfe Sie können es gar nicht oder nur, wenn eine andere Person Ihnen dabei hilft.

	Ja	Ja, aber mit Mühe	Nein oder nur mit fremder Hilfe
1. Können Sie Brot streichen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Können Sie aus einem normal hohen Bett aufstehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Können Sie mit der Hand schreiben (mindestens eine Postkarte)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Können Sie Wasserhähne auf- und zudrehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Können Sie sich strecken, um z. B. ein Buch von einem hohen Regal oder Schrank zu holen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Können Sie einen mindestens 10 kg schweren Gegenstand (z. B. einen vollen Wassereimer oder Koffer) hochheben und 10 Meter weit tragen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Können Sie sich von Kopf bis Fuß waschen und abtrocknen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Können Sie sich bücken und einen leichten Gegenstand (z. B. ein Geldstück oder zerknülltes Papier) vom Fußboden aufheben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Können Sie sich über einem Waschbecken die Haare waschen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Können Sie 1 Stunde auf einem ungepolsterten Stuhl sitzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Fortsetzung auf Seite 2

FFbH – Funktionsfragebogen Hannover Rheumatoide Arthritis

Name _____ Geb.-Datum _____ Datum _____ Seite 2/2

	Ja	Ja, aber mit Mühe	Nein oder nur mit fremder Hilfe
11. Können Sie 30 Minuten ohne Unterbrechung stehen (z. B. In einer Warteschlange)?	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="0"/>
12. Können Sie sich im Bett aus der Rückenlage aufsetzen?	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="0"/>
13. Können Sie Strümpfe an- und ausziehen?	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="0"/>
14. Können Sie im Sitzen einen kleinen heruntergefallenen Gegenstand (z. B. eine Münze) neben Ihrem Stuhl aufheben?	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="0"/>
15. Können Sie einen schweren Gegenstand (z. B. einen gefüllten Kasten Mineralwasser) vom Boden auf den Tisch stellen?	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="0"/>
16. Können Sie sich einen Wintermantel an- und ausziehen?	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="0"/>
17. Können Sie ca. 100 Meter schnell laufen (nicht gehen), etwa um einen Bus zu erreichen?	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="0"/>
18. Können Sie öffentliche Verkehrsmittel (Bus, Bahn usw.) benutzen?	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="0"/>

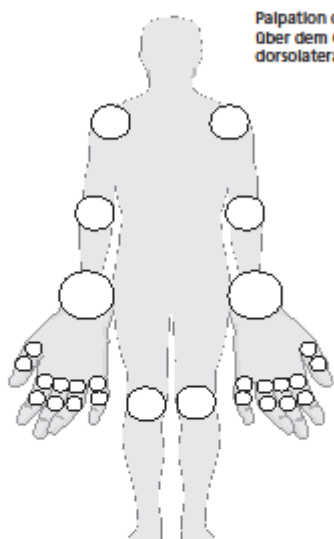
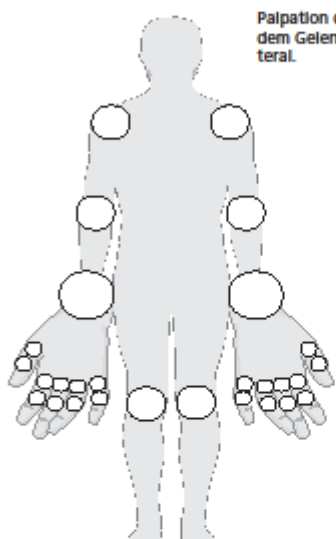
Summe Punkte: ①

✓ Berechnung des FFbH:

$$\text{Funktionskapazität (\%)} = \frac{\text{Erreichte Punktzahl (①)} \times 100}{2 \times \text{Anzahl der gültigen Antworten}} = \text{ }$$

@ Verweise:

Interpretation und Auswertung: Medial Rheumatologie, Seite 14
 Online-Formulare: <http://www.medial-org.de> (Deutsch)
<http://www.medalreg.com/medal/medal/ch37/ch37.21/ch37.21.10.php> (Englisch)

DAS 28 – Krankheitsaktivitätsindex		Rheumatoide Arthritis
Name	Geb.-Datum	Datum
<p>➤ Geschwollene Gelenke:</p> <p style="text-align: right; font-size: small;">Palpation der Synovitis über dem Gelenkspalt dorsolateral.</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p>Anzahl geschwollene Gelenke: <input style="width: 50px;" type="text"/> ❶</p>	<p>➤ Druckempfindliche Gelenke:</p> <p style="text-align: right; font-size: small;">Palpation der Synovialis über dem Gelenkspalt dorsolateral.</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p>Anzahl druckempfindliche Gelenke: <input style="width: 50px;" type="text"/> ❷</p>	
<p>➤ BSG (Blutsenkungsgeschwindigkeit) nach Westergren in mm/h: <input style="width: 50px;" type="text"/> ❸</p>		
<p>➤ Allgemeinurteil des Patienten über seinen Gesundheitszustand (NRS): <i>Wie bewerten Sie Ihren Gesundheitszustand in den letzten 7 Tagen?</i></p> <p>sehr gut <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10 schlecht ❹</p>		
<p>✓ Berechnung des DAS 28:</p> $ \text{DAS 28} = 0,28 \times \sqrt{\text{❶ Anz. geschw. Gelenke}} + 0,56 \times \sqrt{\text{❷ Anz. druckdol. Gelenke}} + 0,7 \times \ln \text{❸ BSG} + 0,014 \times (\text{❹ NRS} \times 10) = \text{[]} $		
<p>@ Verweise: Interpretation und Auswertung: Medial Rheumatologie, Seite 8 Online-Rechner: http://www.medal-org.de (Deutsch) http://www.medalreg.com/medal/medal/ch22/ch22.08/ch22.08.17.php (Englisch)</p>		

Visuelle Analogskala

Wie beurteilen Sie Ihre *aktuelle Schmerzstärke*?

① 0 ② 1 ③ 2 ④ 3 ⑤ 4 ⑥ 5 ⑦ 6 ⑧ 7 ⑨ 8 ⑩ 9 ⑪ 10

Keine
Schmerzen

Starke
Schmerzen

Patientenzufriedenheit

Welche Schulnote von 1-6 würden Sie von Ihrer Seite her vergeben?

① 1 ② 2 ③ 3 ④ 4 ⑤ 5 ⑥ 6

Sehr gut

ungenügend

Wirksamkeit und Wichtigkeit

Wie beurteilen Sie die *Wirksamkeit* der Therapie?

sehr wirksam

wirksam

weniger wirksam

unwirksam

Wie beurteilen Sie die *Wichtigkeit* der Therapie?

sehr wichtig

wichtig

weniger wichtig

unwichtig

12.5 Statistik

RA-Patienten	Gruppe 3: Gesunde + sGKKT (n= 29)					Gruppe 1: RA-Patienten mit sGKKT (n=31)					Gruppe 2: RA-Patienten ohne sGKKT (n=25)					p-Wert #	Multipler Anschlussstest bei drei Gruppen			
	n	Mean	SD	CI	MEDIAN	Range	n	Mean	SD	CI	MEDIAN	Range	n	Mean	SD			CI	MEDIAN	Range
	Gruppenunterschiede																			
TNFa_vor_sGKKT	29	0.97	1.17	[0.52; 1.41]	0.4	[0.26; 1.14]	31	1.99	0.8	[1.69; 2.28]	1.78	[1.44; 2.36]	25	1.37	0.75	[1.06; 1.68]	1.56	[0.77; 1.74]	p < 0.001	Kontrolle - Gru 1
TNFa_nach_sGKKT	29	0.92	1.3	[0.43; 1.42]	0.37	[0.14; 0.76]	31	1.21	0.48	[1.03; 1.39]	1.22	[0.84; 1.58]	25	1.33	0.47	[1.14; 1.52]	1.56	[0.9; 1.66]	p < 0.001	Kontrolle - Gru 1 / Kontrolle - Gru 2
TNFa_3nach_sGKKT	29	0.86	1.32	[0.36; 1.37]	0.32	[0.23; 1.04]	31	0.79	0.41	[0.64; 0.94]	0.79	[0.5; 1.05]	25	1.49	1	[1.08; 1.91]	1.52	[0.79; 1.9]	p < 0.001	Kontrolle - Gru 2 / Gru 1 - Gru 2
IL6_vor_sGKKT	29	0.91	1	[0.52; 1.29]	0.57	[0.27; 1.08]	31	5.46	5.66	[3.38; 7.53]	3.61	[1.92; 6.01]	25	5.24	8.24	[1.84; 8.64]	2.36	[1.83; 5.51]	p < 0.001	Kontrolle - Gru 1 / Kontrolle - Gru 2
IL6_nach_sGKKT	29	0.68	1.13	[0.25; 1.11]	0.29	[0.01; 0.59]	31	3.5	2.87	[2.45; 4.55]	2.4	[1.84; 4.33]	25	8.04	16.55	[1.21; 14.87]	3.4	[1.83; 5.37]	p < 0.001	Kontrolle - Gru 1 / Kontrolle - Gru 2
IL6_3nach_sGKKT	29	0.59	0.72	[0.31; 0.86]	0.28	[0.01; 0.85]	31	3.04	1.81	[2.37; 3.71]	2.74	[1.94; 3.61]	25	18.95	46.3	[-0.6; 38.5]	4.55	[2.64; 8.98]	p < 0.001	Kontrolle - Gru 1 / Kontrolle - Gru 2
IL10_vor_sGKKT	29	9.93	11.55	[5.53; 14.32]	3.64	[1.47; 15.6]	31	25.04	78.29	[-3.67; 53.76]	6.43	[4.51; 9.51]	25	17.38	36.16	[2.46; 32.31]	5.34	[4.37; 6.32]	p < 0.215	
IL10_nach_sGKKT	29	15.04	24.5	[5.72; 24.36]	4.68	[0.58; 13.87]	31	28.04	103.39	[-9.88; 65.97]	5.99	[4.44; 7.91]	25	16.38	30.41	[3.83; 28.94]	4.81	[4.09; 8.59]	p < 0.420	
IL10_3nach_sGKKT	29	12.99	13.4	[7.9; 18.09]	10.4	[0.79; 21.52]	31	11.48	24.25	[2.43; 20.54]	5.18	[4.14; 7.31]	25	11.11	16.34	[4.36; 17.85]	5.7	[5.1; 6.79]	p < 0.695	
BSG_vor_sGKKT							31	17.45	11.7	[13.16; 21.74]	13	[9; 26]	25	18.36	13.17	[12.92; 23.8]	14	[11; 25]	p < 0.856	
BSG_nach_sGKKT							31	16.9	13.55	[11.93; 21.87]	12	[8; 22.5]	25	17.28	11.51	[12.53; 22.03]	14	[7; 29]	p < 0.668	
BSG_3nach_sGKKT							31	15.23	13.23	[10.37; 20.08]	12	[6; 16.5]	25	18.17	15.3	[11.7; 24.63]	12	[7.75; 25.25]	p < 0.390	
DAS28_vor_sGKKT							31	4.84	1.55	[4.27; 5.41]	4.91	[3.56; 5.72]	25	4.45	1.32	[3.91; 5]	4.07	[3.74; 5.48]	p < 0.382	
DAS28_nach_sGKKT							31	3.75	1.46	[3.22; 4.29]	3.59	[2.61; 4.89]	25	4.2	1.44	[3.61; 4.8]	4.08	[3.66; 5.2]	p < 0.262	
DAS28_3nach_sGKKT							31	4.01	1.38	[3.51; 4.52]	4.04	[3.08; 4.78]	25	4.32	1.55	[3.67; 4.98]	4.3	[3.3; 5.53]	p < 0.391	
FFbH_vor_sGKKT							31	64.24	21.16	[56.48; 72]	63.89	[48.6; 83.31]	25	60.67	19.94	[52.44; 68.9]	58.3	[44.4; 75]	p < 0.423	
FFbH_nach_sGKKT							31	71.86	20.21	[64.45; 79.27]	75	[59.72; 86.1]	25	60.43	22.01	[51.34; 69.51]	58.3	[38.89; 75]	p < 0.051	
FFbH_3nach_sGKKT							31	69.74	22.04	[61.65; 77.82]	72.2	[58.33; 84.7]	25	59.15	21.77	[49.96; 68.34]	52.78	[40.98; 76.39]	p < 0.086	
HAQ_vor_sGKKT							31	0.98	0.62	[0.76; 1.21]	1	[0.44; 1.44]	25	1.24	0.54	[1.01; 1.46]	1.38	[0.75; 1.62]	p < 0.129	
HAQ_nach_sGKKT							31	0.77	0.56	[0.57; 0.98]	0.75	[0.25; 1.25]	25	1.22	0.62	[0.96; 1.47]	1.25	[0.75; 1.62]	p < 0.009	
HAQ_3nach_sGKKT							31	0.81	0.59	[0.6; 1.03]	0.75	[0.31; 1.19]	25	1.26	0.73	[0.96; 1.56]	1.32	[0.88; 1.62]	p < 0.017	
VAS_vor_sGKKT							31	5	2.14	[4.21; 5.79]	5	[3; 7]	25	5.4	2.25	[4.47; 6.33]	5	[4; 7]	p < 0.622	
VAS_nach_sGKKT							31	2.97	1.83	[2.29; 3.64]	3	[2; 4]	25	4.52	2.12	[3.64; 5.4]	4	[3; 6]	p < 0.004	
VAS_3nach_sGKKT							31	3.65	2.42	[2.76; 4.53]	4	[2; 5]	25	4.84	2.32	[3.88; 5.8]	4	[4; 7]	p < 0.093	

Gruppe 3: Gesunde und sGKKT (n=29)			Gruppe 1: RA-Patienten mit sGKKT (n=31)			Gruppe 2: RA-Patienten ohne sGKKT (n=25)		
p-Wert*			p-Wert*			p-Wert*		
KG	Vor	Vergleichswert	Gruppe 1	Vor	Vergleichswert	Gruppe 2	Vor	Vergleichswert
p < 0.319	TNFa_vor_sGKKT	TNFa_nach_sGKKT	p < 0.001	TNFa_vor_sGKKT	TNFa_nach_sGKKT	p < 0.672	TNFa_vor_sGKKT	TNFa_nach_sGKKT
p < 0.157	TNFa_vor_sGKKT	TNFa_3nach_sGKKT	p < 0.001	TNFa_vor_sGKKT	TNFa_3nach_sGKKT	p < 0.958	TNFa_vor_sGKKT	TNFa_3nach_sGKKT
p < 0.075	IL6_vor_sGKKT	IL6_nach_sGKKT	p < 0.063	IL6_vor_sGKKT	IL6_nach_sGKKT	p < 0.983	IL6_vor_sGKKT	IL6_nach_sGKKT
p < 0.073	IL6_vor_sGKKT	IL6_3nach_sGKKT	p < 0.076	IL6_vor_sGKKT	IL6_3nach_sGKKT	p < 0.229	IL6_vor_sGKKT	IL6_3nach_sGKKT
p < 0.455	IL10_vor_sGKKT	IL10_nach_sGKKT	p < 0.919	IL10_vor_sGKKT	IL10_nach_sGKKT	p < 0.751	IL10_vor_sGKKT	IL10_nach_sGKKT
p < 0.598	IL10_vor_sGKKT	IL10_3nach_sGKKT	p < 0.036	IL10_vor_sGKKT	IL10_3nach_sGKKT	p < 0.469	IL10_vor_sGKKT	IL10_3nach_sGKKT
			p < 0.458	BSG_vor_sGKKT	BSG_nach_sGKKT	p < 0.219	BSG_vor_sGKKT	BSG_nach_sGKKT
			p < 0.074	BSG_vor_sGKKT	BSG_3nach_sGKKT	p < 0.726	BSG_vor_sGKKT	BSG_3nach_sGKKT
			p < 0.001	DAS28_vor_sGKKT	DAS28_nach_sGKKT	p < 0.300	DAS28_vor_sGKKT	DAS28_nach_sGKKT
			p < 0.004	DAS28_vor_sGKKT	DAS28_3nach_sGKKT	p < 0.679	DAS28_vor_sGKKT	DAS28_3nach_sGKKT
			p < 0.003	FFbH_vor_sGKKT	FFbH_nach_sGKKT	p < 0.945	FFbH_vor_sGKKT	FFbH_nach_sGKKT
			p < 0.046	FFbH_vor_sGKKT	FFbH_3nach_sGKKT	p < 0.498	FFbH_vor_sGKKT	FFbH_3nach_sGKKT
			p < 0.001	HAQ_vor_sGKKT	HAQ_nach_sGKKT	p < 0.692	HAQ_vor_sGKKT	HAQ_nach_sGKKT
			p < 0.203	HAQ_vor_sGKKT	HAQ_3nach_sGKKT	p < 0.855	HAQ_vor_sGKKT	HAQ_3nach_sGKKT
			p < 0.001	VAS_vor_sGKKT	VAS_nach_sGKKT	p < 0.004	VAS_vor_sGKKT	VAS_nach_sGKKT
			p < 0.003	VAS_vor_sGKKT	VAS_3nach_sGKKT	p < 0.344	VAS_vor_sGKKT	VAS_3nach_sGKKT

Quelle: [97]

13 Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

14 Danksagung

Es ist ein lobenswerter Brauch: Wer etwas Gutes bekommt, der bedankt sich auch.

(Wilhelm Busch, 1832-1908)

Der eine bedarf der Hilfe des anderen.

(Sallust, 86-35 v. Chr.)

Eine wissenschaftliche Arbeit ist nie das Werk eines Einzelnen und gelingt nur durch Unterstützung und Zusammenarbeit, für die ich mich an dieser Stelle bedanken möchte.

Zu besonderem Dank bin ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Uwe Lange verpflichtet. Ich möchte mich für die Möglichkeit, an diesem spannenden Thema zu arbeiten zu dürfen, und die hervorragende Betreuung bedanken.

Mein Dank gilt ebenso allen Mitarbeitern der rheumatologischen Abteilung der Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim, ohne deren Unterstützung diese Arbeit nicht hätte durchgeführt werden können. Sowohl die Ärzte und das Pflegepersonal auf Station und in der Ambulanz, als auch alle Mitarbeiter der Physikalischen Abteilung, allen voran Roswitha Tinz, waren stets eine große Hilfe. Dieser Dank richtet sich auch an die Mitarbeiter des Zentrallabors der Kerckhoff-Klinik.

Des Weiteren möchte ich mich bei Dr. Elena Neumann und Rosel Engel aus dem Franz-Groedel-Institut, Bad Nauheim, für die Unterstützung bei den labortechnischen Bestimmungen bedanken.

Für die Unterstützung bei der statistischen Datenauswertung und stete Möglichkeit für Rückfragen gilt mein Dank Martin Mogk und der Firma Moredata, Gießen.

Ohne Teilnehmer wäre diese Studie nur Theorie geblieben, daher bin ich allen Studienteilnehmern zu großem Dank verpflichtet.

Ganz besonders möchte ich mich an dieser Stelle bei meinem Mitdoktoranden und guten Freund Michael Oehler für die außerordentlich gute Zusammenarbeit bedanken. Die Zeit, die wir gemeinsam in unsere Arbeiten investiert haben, wird mir immer in positiver Erinnerung bleiben.

Zuletzt möchte ich mich von ganzem Herzen bei meiner Familie und vor allem bei meinen Eltern und meinem Ehemann, Kai Hofmann, bedanken, die mich auf meinem Weg stets begleitet, bestärkt und unterstützt haben.