

Wirkung der seriellen Ganzkörperkältetherapie auf  
den aktuellen Gesundheitszustand sowie  
pro- und antiinflammatorische Zytokine  
bei Patienten mit Fibromyalgie

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

vorgelegt von

Becker, Johanna  
aus Wittlich

Gießen 2016

Aus der  
Kerckhoff-Klinik,  
Abteilung für Rheumatologie, Klinische Immunologie, Physikalische  
Medizin und Osteologie in Bad Nauheim  
Professur für Internistische Rheumatologie, Osteologie, Physikalische  
Medizin; Justus-Liebig-Universität Gießen  
Univ.-Prof. Dr. med. Uwe Lange

Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Uwe Lange

Gutachter: PD Dr. med. Eva Peters

Tag der Disputation: 07.11.2017

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	1
1.1. Kältetherapie.....	1
1.1.1. Geschichtlicher Hintergrund .....	1
1.1.2. Allgemeine Auswirkungen von Kälte auf den Körper.....	2
1.1.3. Kälte als Therapiemaßnahme .....	5
1.1.4. Die Ganzkörperkältetherapie.....	7
1.2. Grundlagen zum Verständnis des Schmerzes.....	12
1.2.1. Physiologie des Schmerzes .....	12
1.2.2. Zentrale Sensibilisierung.....	15
1.2.3. Neuropathische Schmerzen .....	16
1.3. Fibromyalgie.....	17
1.3.1. Klassifikations- und diagnostische Kriterien und ihre Entwicklung.....	18
1.3.2. Epidemiologie .....	23
1.3.3. Ätiopathogenese .....	24
1.3.4. Laborchemische Befunde .....	26
1.3.5. Therapie.....	26
1.3.6. Auswirkungen der Erkrankung auf das Individuum .....	30
<b>2. Fragestellung</b> .....	31
<b>3. Patienten, Material und Methoden</b> .....	33
3.1. Studiendesign.....	33
3.2. Die Ganzkörperkältekammer - „Kryosauna ‚SPACE CABIN‘“ .....	35
3.3. Patientenkollektiv .....	37
3.3.1. Eingenommene Medikamente.....	39
3.4. Erhobene Parameter.....	40
3.4.1. Visuelle Analogskala (VAS).....	40
3.4.2. Fibromyalgia-Impact-Questionnaire (FIQ).....	41
3.4.3. Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) .....	41
3.4.4. Subjektiver Eindruck.....	41
3.4.5. Laboranalysen .....	42
3.5. Statistische Auswertung .....	44

<b>4. Ergebnisse</b> .....	45
4.1. Dauer der Anwendungen .....	45
4.2. Visuelle Analogskala .....	46
4.3. Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) .....	47
4.4. Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS).....	48
4.5. Subjektiver Eindruck .....	49
4.5.1. Subjektiv geschätzte Zeit der Schmerzreduktion .....	49
4.5.2. Zufriedenheit, Wirksamkeit, Wichtigkeit.....	49
4.5.3. Anamnestisch erhobene Nebenwirkungen .....	51
4.6. Laboranalysen.....	51
4.7. Unerwartete Beobachtungen.....	53
4.8. Zusammenfassung der Ergebnisse.....	54
<b>5. Diskussion</b> .....	55
5.1. Allgemeine Therapieprobleme, Vor- und Nachteile der durchgeführten Studie.....	55
5.2. Verbesserung des Gesundheitszustandes.....	56
5.3. Veränderungen der Laborparameter .....	61
5.4. Fragebogen auf neuropathische Schmerzen .....	63
5.5. Akzeptanz der FMS-Probanden.....	63
5.6. Erklärungsversuch einzelner Ergebnisse unter Betrachtung der physiologischen Grundlagen .....	65
<b>6. Zusammenfassung</b> .....	69
6.1. Summary.....	70
<b>7. Abkürzungsverzeichnis</b> .....	71
<b>8. Literaturverzeichnis</b> .....	73
<b>9. Anhang</b> .....	82
<b>10. Ehrenwörtliche Erklärung</b> .....	98
<b>11. Danksagung</b> .....	99

# **1. Einleitung**

## **1.1. Kältetherapie**

### ***1.1.1. Geschichtlicher Hintergrund***

Die Applikation von Kälte zu Heilzwecken ist ein sehr altes Heilmittel. Schon von Hippokrates (460-370 v. Chr.) ist die Nutzung lokaler Kälteanwendungen für seine Therapien bekannt (Braun et al. 2009). Auch die kurzen kalten Vollbäder der Kneipp'schen Hydrotherapie im 19. Jahrhundert können primär als Therapie durch Kälte angesehen werden (Gutenbrunner und Glaesener 2007).

Dass die Einflüsse von Kälte auf den Körper bereits lange im Blick der modernen Wissenschaft stehen, zeigt beispielsweise eine vor hundert Jahren erschienene Publikation im „The Lancet“ (Lake 1917).

Die Entdeckung der Elektrizität und die damit verbundenen neuen Möglichkeiten der Kältegewinnung haben auch den Einsatz in der Medizin erweitert. - Wasser kann auf Wunsch unkompliziert unterhalb des Gefrierpunktes gebracht werden; Luft kann ebenso deutlich herunter gekühlt werden; Stickstoff kann vernebelt werden.

Die Anfänge der Ganzkörperkältetherapie gehen auf T. Yamauchi zurück, der 1980 in Japan damit begann mit einer Temperatur von  $-175^{\circ}\text{C}$  steroid-abhängige Erkrankungen wie die Rheumatoide Arthritis, Kollagenosen sowie Asthma bronchiale zu behandeln. Als Pionier in Europa setzte fünf Jahre später auch R. Fricke in der Klinik für Rheumatologie in Sendenhorst eine Kältekammer mit Temperaturen um  $-110^{\circ}\text{C}$  erfolgreich ein (Yamauchi 1986, Fricke 1989). Seit dem 91. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation im Oktober 1986 lassen sich wissenschaftliche Beiträge zur Erforschung der Ganzkörperkältetherapie finden. Eine weitere internationale Ausbreitung der kältetherapeutischen Einrichtungen über Deutschland und Polen hinaus findet erst seit 2000 statt (Papenfuß 2011).

Seit ihrer Einführung sind verschiedene Methoden verfügbar, die entweder auf der Verneblung flüssigen Stickstoffs basieren oder auf dem Kompressorprinzip in geschlossenen Kammern beruhen (vgl. Metzger et al. 2000). Während die geschlossenen Kältekammer-Systeme, die derzeit überwiegend eingesetzt werden, in ihrer Lokalität fest definiert sind, erweisen sich die neu aufgetretenen offenen Ein-

## Einleitung

Personen-Systeme mobiler und bzgl. der Therapiekosten deutlich günstiger (Lange et al. 2008).

Derzeit kommt die Ganzkörperkältetherapie vor allem im Bereich der Rehabilitation in therapeutischen Gesamtkonzepten mit Bewegungs- und/oder Verhaltenstherapie zum Einsatz. Hier ermöglicht die Kältetherapie eine Intensivierung der physiotherapeutischen Beübung (Joch et al. 2006, Braun et al. 2009).

Wohl vor allem aufgrund der nur mäßigen Kosten-Nutzen-Relation im Vergleich zu herkömmlichen lokalen Kälteapplikationen (Hirvonen et al. 2006), sind die medizinisch-therapeutischen Einsatzorte bisher flächenmäßig begrenzt. Zunehmende Bedeutung finden die Ganzkörperkälteanwendungen im Bereich der Sportmedizin sowie in Kur-, Reha- und Wellness-Einrichtungen, was aktuell mit einem Anstieg der Forschungsprojekte aus diesem Bereich einhergeht (vgl. Papenfuß 2011, Banfi et al. 2010, Hausswirth et al. 2013, Costello et al. 2015).

### ***1.1.2. Allgemeine Auswirkungen von Kälte auf den Körper***

Die Exposition des Körpers gegenüber Kälte ist stets assoziiert mit der Gefahr der Hypothermie – einem Abfallen der Körperkerntemperatur unter 36°C. Betrachtet man beispielsweise Lawinenunfälle oder Schiffsbrüche, so gilt die Hypothermie als häufigste Todesursache.

Die Reaktion des Körpers auf eine solche akzidentielle Hypothermie ist zunächst eine Vasokonstriktion zur Minderung der Wärmeabgabe sowie eine gegenregulatorische Stoffwechselsteigerung mit dem Ziel der Erhöhung der Wärmebildung. Reichen diese Maßnahmen nicht aus, um die Körpertemperatur im Regelbereich zu halten, so kommt es zu einer Dämpfung des Atemantriebes sowie einer zunehmenden Bewusstseinsstrübung. Unterhalb einer Körpertemperatur von 30°C kann es zu Herzrhythmusstörungen bis hin zum Kammerflimmern kommen; unterhalb von 20°C tritt eine endgültige kältebedingte Asystolie ein.

Eine induzierte Hypothermie hingegen, die durch Narkoseverfahren eingeleitet werden kann, führt nicht zur gegenregulatorischen Stoffwechselsteigerung, sondern im Gegenteil zur kältebedingten Stoffwechseldrosselung. Diese bedingt einen geringeren Sauerstoffverbrauch und damit eine erhöhte Hypoxietoleranz des Körpers, was sich bei

## Einleitung

verschiedenen chirurgischen Verfahren zu Nutze gemacht wird (Gekle und Singer 2014).

Unterschieden werden muss der Körperkern, dessen Temperatur durch aktive zentrale Regelung auf konstanter Temperatur zu halten versucht wird, von der thermischen Schale. Diese stellt eine Übergangszone dar zwischen dem warmen Körperkern und der kälteren Umgebungstemperatur und ist von außen thermisch beeinflussbar. Die Ausdehnung des thermischen Kerns des Menschen variiert je nach seiner Arbeit. Während körperliche Aktivität die Ausdehnung des Kerns bis in die oberflächlichen Hautschichten und in alle Extremitäten hinein ausweitet, wird er im Ruhezustand allein auf den Rumpf reduziert. Dies ermöglicht eine Kühlung von peripheren Gelenken und Muskeln, ohne dabei eine systemische Aktivierung der Temperaturregelung auszulösen (Senn 1985).

Eine lokalisierte Kälteapplikation führt zu einer punktuell verminderten Hautdurchblutung. Dies geschieht zum einen aufgrund einer Vasokonstriktion, zum anderen durch die kältebedingte Zunahme der Blutviskosität. Die Vasokonstriktion wird dabei direkt, durch eine kältebedingte verminderte Ionenleitfähigkeit der glatten Gefäßmuskulatur bedingt, außerdem durch lokal neurogene Mechanismen. Die Durchblutungsabnahme kann dabei durchaus die Dauer der Exposition sowie die exakte Lokalisation überschreiten. Im Vergleich zur akzidentiellen Hypothermie ist die Hautdurchblutung jedoch deutlich weniger reduziert.

Unterschiede hierbei zeigen sich im Vergleich der lokalen Temperatureinwirkung auf die Haut von Akren und Rumpf. Da sich im Bereich der Akren zahlreiche sympathisch innervierte arteriovenösen Anastomosen befinden, ist hier die Durchblutungsvariabilität deutlich erhöht. Insgesamt besitzt die Hautdurchblutung des gesamten Körpers damit eine so große Wandelbarkeit, dass sie abhängig von der Sympathikusaktivität, lokalen Vasodilatoren sowie der Umgebungstemperatur zwischen 20 Milliliter und 4 Liter pro Minute betragen kann (Ehmke 2014).

Für die Wahrnehmung von Kälteempfinden sind spezielle Thermorezeptoren zuständig. Dies sind freie Nervenendigungen in der Dermis sowie Epidermis, die über spezielle temperaturempfindliche Kationenkanäle aus der Gruppe der TRP-Rezeptorkanäle verfügen und damit die entsprechende Sinnesempfindung vermitteln (Meßlinger 2014).

## Einleitung

Diese erst kürzlich entdeckte Familie der ‚thermo-transient receptor potentials‘ (TRP) verfügt über verschiedene Ionen-Kanäle, die durch bestimmte Temperaturen aktiviert werden. Die bisher sechs identifizierten Kanäle decken sowohl warme wie kalte Temperaturen ab und sind typischerweise auch durch wenige andere Stoffe erregbar, die für ein assoziiertes Temperaturempfinden bekannt sind.

Im Bereich der Kälteempfindung sind bisher zwei zuständige Kanäle bekannt, die beide Calcium permeable Kationen-Kanäle darstellen: Der TRP melastin 8 – Kanal (TRPM8) wird durch nicht-schmerzhaft Kälte (etwa 25° bis 34°C) sowie Menthol aktiviert und soll auch für die Kälte-vermittelte Analgesie zuständig sein. Der TRP ankyrin 1 – Kanal (TRPA1) wird durch schmerzhaft Kälte ( $\leq 17^{\circ}\text{C}$ ) aktiviert; zusätzlich soll er die kältebedingte Hyperalgesie vermitteln. Die Temperaturgrenzen, ab denen die verschiedenen Kanäle aktiviert werden, werden von extrazellulären Mediatoren wie Bradykinin, Prostaglandin und Wachstumsfaktoren moduliert, beispielsweise bei Gewebeschädigungen oder –entzündungen (Vay et al. 2012).

Diese freien Nervenendigungen der Kaltrezeptoren werden überwiegend von schnell leitenden myelinisierten A $\delta$ -Fasern, aber auch von langsam leitenden nicht-myelinisierten C-Fasern gebildet. Klassischerweise sind die Thermorezeptoren spontanaktiv, reagieren bereits auf eine geringe Temperaturveränderung in ihrem Bereich mit einer deutlichen Impulsfrequenzsteigerung und zeigen innerhalb weniger Minuten eine starke Adaptation. Die psychophysische Indifferenztemperatur, bei der sich die Aktivitäten von Warm- und Kaltrezeptoren überschneiden, liegt etwa zwischen 31°C und 36°C; erst unterhalb dieses Bereiches entsteht die Empfindung Dauerkalt.

Fallen die Temperaturen unter 10°C, so nimmt die Aktivität der Kälterezeptoren deutlich ab, während Nozizeptoren zunehmend aktiviert werden und damit ein kältebedingtes Schmerzempfinden hervorrufen (Meßlinger 2014). Diese Kälte-Nozizeptoren sind bei normaler Hauttemperatur ruhend und nur durch starken Kältereiz aktiv. Das genaue Verhältnis zwischen diesen beiden Kälte-Sensoren ist unklar. Der Gesamtanteil der durch Kälte aktivierten Neuronen beträgt etwa 10-15% für einfach kalte Temperaturen und bis zu 100% bei Temperaturen unterhalb des Nullpunktes (McKemy 2013).



### ***1.1.3. Kälte als Therapiemaßnahme***

Die Anwendung von Kälte zu Therapiezwecken hat sich vor allem im Rahmen akuter und chronischer muskuloskelettaler Schmerzen bewährt. Primäre Konsequenz einer Kältetherapie, auch Kryotherapie genannt, nach dem griechischen Wort „Kryos“ für „Kälte“, ist die Reduktion der Haut- bzw. Gewebetemperatur. Zur Erlangung dieses Zieles bieten sich in der oberflächlichen Applikation drei Formen an:

- direkter Hautkontakt, beispielsweise durch die Auflage von Eisbeuteln, Eisgel, kalten Kompressen oder Moorprodukten sowie das Eintauchen in kaltes Wasser;
- Konvektion, durch die Behandlung mit Kaltluft oder gasförmigem Stickstoff;
- Verdunstung, durch das Aufbringen von Sprays mit rasch verdunstenden Flüssigkeiten, wie Ethylchlorid.

Das Ausmaß des Absinkens der Haut- und Unterhautgewebe-Temperatur sowie in geringerem Maße auch der Muskulatur, Knochen und Gelenke hängt dabei unter anderem von der verwendeten Methode, der Temperatur des Agens (+15°C bis -180°C), der Dauer der Applikation, der Gewebevaskularisierung sowie dem lokalen Blutfluss ab.

Der im Gewebe hervorgerufene Kältereiz bedingt zum einen eine Vasokonstriktion der Hautgefäße, sowohl lokal wie auch auf der kontralateralen Seite. Als Folgen hieraus können beispielsweise eine verringerte Hämatom- und Ödembildung nach einem Trauma, verminderte Gelenkschwellung bei degenerativen Erkrankungen, eine geringere Ausschüttung von Schmerzmediatoren wie auch eine Inhibition des Knochenstoffwechsels resultieren.

Zum anderen kann es aufgrund einer kältebedingt verminderten Enzymaktivität von Kollagenasen und degradatorischen Enzymen zu einer Reduktion der Stoffwechselaktivität kommen (Ernst und Fialka 1994, Vacariu et al. 2013, Hermann 2009).

Ebenfalls gezeigt werden konnte eine direkte Herabsetzung der Nervenleitgeschwindigkeit verbunden mit einer Reduktion der Schmerzempfindlichkeit im Versorgungsgebiet des Nervs distal der Kälteapplikation (Algaflly und George 2007) sowie eine tonussenkende Wirkung durch Beeinflussung der Muskel- und Sehnenspindeln (Brenke 2009). Bezüglich des genauen Mechanismus, wie die reduzierte Nervenleitgeschwindigkeit durch die Temperatursenkung zustande kommt, wird von einer Beeinflussung des Calcium-Natrium-Austausches in Nervenzellen

## Einleitung

ausgegangen, mit einer Verzögerung der Generierung von Aktionspotentialen (vgl. Algaflly und George 2007).

Das Zustandekommen der analgetischen Wirkung, die unter einer Oberflächentemperatur von 12-13°C auftritt, kann bisher physiologisch nicht sicher erklärt werden; diskutiert werden

- die reduzierte Nervenleitgeschwindigkeit,
- die Inhibition von Nozizeptoren,
- die Reduktion von Muskelspasmen,
- die Reduktion von Enzymaktivität (Algaflly und George 2007) sowie
- eine zentral vermittelte Inhibition von Schmerzen bei großflächiger Anwendung.

Auf diese besondere Bedeutung der breitflächigen Kühlung zur Erzielung analgetischer Effekte weist *E. Senn* in seiner Analyse über die therapeutischen Wirkungen von Kältetherapie hin. Demnach muss das ganze Gebiet, in dem der Schmerz auftritt bzw. aufgrund der zentralen Vermittlung hin ausstrahlt, in den Kältereiz mit einbezogen werden - als therapeutisches Pendant zum Summations- und Irradiationsphänomen des Schmerzes (Senn 1985).

Da durchaus das Risiko von Gewebeschädigung durch zu starkes Kühlen besteht, wird es bei Weichteilschäden nicht generell für die ärztliche Praxis empfohlen (Collins 2008). Auch konnte tierexperimentell eine verzögerte Wundheilung durch Kühlung mit 12°C Umgebungstemperatur gezeigt werden, die vermutlich durch die reflektorische Vasokonstriktion bedingt ist (Lundgren et al. 1959). Weiterhin kann es in seltenen Fällen, bei inadäquat intensiver Kühlung, zu Muskelsteifigkeit oder gar Lähmung kommen (Brenke 2009, Drez et al. 1981).

Prinzipiell wird in der lokalen Kryotherapie zwischen Kurz- und Langzeitanwendung differenziert. Während die Kurzzeitkälte mit bis zu fünf Minuten Anwendungsdauer vor allem einen analgetischen Effekt, Muskeldetonisierung und reflektorische Mehrdurchblutung generiert, wird eine bis zu 20 Minuten dauernde Langzeitkälte primär mit dem Ziel der Entzündungshemmung eingesetzt. Hier kann eine größere Tiefenwirkung erzielt werden, während die für den Kältereiz typische reaktive Hyperämie meist ausbleibt (Brenke 2009, Lange et al. 2008).

Tab. 1 fasst die erwünschten und unerwünschten Kältewirkungen zusammen.

**Tab. 1** Erwünschte und unerwünschte Kältewirkungen in der Kältetherapie im Überblick

erwünschte Kältewirkungen	unerwünschte Kältewirkungen
Reduktion des Schmerzempfindens	Durchblutungsstörungen
Entzündungshemmung	Gewebeschäden
Antihämorrhagische Wirkung	Verzögerte Wundheilung
Verringerte Ödembildung	Muskelsteifigkeit (bei lang anhaltender Kühlung)
Verringerte Gelenkschwellung/erhöhte Funktionalität	Lähmung
Muskeldetonisierung	

#### **1.1.4. Die Ganzkörperkältetherapie**

Dass auch die Ganzkörperkältetherapie (GKKT) als neue Form innerhalb der Kältetherapie mit ihrer Wirkung auf den ganzen Körper sinnvoll zu Therapiezwecken eingesetzt werden kann, konnte bereits mehrfach in klinischen Studien gezeigt werden (Bettoni et al. 2013, Braun et al. 2009, Ernst und Fialka 1994, Hirvonen et al. 2006, Hollensteiner 2003, Lange et al. 2008, Metzger et al. 2000, Rymaszewska et al. 2008). Hierbei wird insbesondere von einer signifikanten Schmerzlinderung berichtet, die durch serielle Anwendung gesteigert werden kann (Metzger et al. 2000, Lange et al. 2008). Das Maß der Abkühlung der Hautoberfläche zeigt in einer unter *Hausswirth* durchgeführten Studie leichte Unterschiede abhängig von der Art des Kammersystems. Durch eine 3-minütige Anwendung bei  $-110^{\circ}\text{C}$  in einem geschlossenen Kammersystem kann eine Absenkung von im Mittel knapp  $14^{\circ}\text{C}$  erreicht werden. Eine gleichlange Anwendung bei  $-160^{\circ}\text{C}$  im offenen System erlangt eine etwas geringere Abkühlung von gut  $8^{\circ}\text{C}$ . Daraus ergeben sich Hauttemperaturen von etwa  $20$  bzw.  $25^{\circ}\text{C}$  am Rumpf sowie  $17$  bzw.  $22^{\circ}\text{C}$  an den Beinen (*Hausswirth* et al. 2013). Von *Savic* liegen vergleichbare Werte für das offene System vor (*Savic* et al. 2013).

Möglich ist die Aussetzung des menschlichen Körpers gegenüber diesen tiefen Temperaturen aufgrund einer praktisch feuchtigkeitsfreien Umgebung in der Kältekammer. Da der Wassergehalt des Kälte-trägers als entscheidend für seine Stärke und somit für die Tiefenwirkung der Kälte angesehen wird, schätzte schon *Senn* 1985,

## Einleitung

mit dem Aufkommen der „Superkälte“, die Reizwirkung als „wohl sehr intensiv, aber lediglich oberflächlich“ ein.

Der genaue Wirkmechanismus der GKKT wird, anders als in der lokalen Kryotherapie, vorrangig als systemisch nervös-reflektorisch angesehen.

Nach mehreren Jahren der Forschung bzw. klinischen Erprobung wurde im Februar 2006, während des zweiten Österreichischen Symposiums zur GKKT in Bad Vöslau, eine Konsensus-Erklärung zur Ganzkörperkältetherapie herausgegeben. In diesem Papier wird eine breite Vielfalt an Mechanismen diskutiert:

- eine **Desensibilisierung**/Deaktivierung von Nozizeptoren
- eine **Blockade im C-Faser-System** durch **Dominanz der Erregungsleitung in den A $\delta$ -Fasern**
- **zentral gesteuerte Interaktionen** zwischen Thermorezeption, Nozizeption und entzündungsprotektiven neuronalen und neuro-endokrinen Prozessen
- eine Stimulierung der  $\alpha$ - und Dämpfung der  $\gamma$ -**Motoneuronen-Aktivität** auf Grundlage deren generellen reziproken Reaktionsmustern auf Kältereize
- eine temporäre **Durchblutungssteigerung** in der **Muskulatur** sowie eine Verbesserung ihres Stoffwechsels
- Ökonomisierungseffekte im **Herz-Kreislaufsystem** und im Energiehaushalt bei sportlichen Ausdauerleistungen
- eine regulative Beeinflussung des **zentralen Aktivitätsniveaus** in Abhängigkeit von einer sympathikotonen oder parasympathikotonen Ausgangslage (wahrscheinlich über die Einspeisung von Erregungen aus Kältereizen in spinale vegetative Reflexbögen und in die Formatio reticularis) bei Verbesserung kortikaler Funktionen, wie denen des Assoziations- und Koordinationvermögens.

Als resultierende Wirkungen werden dabei neben der klassischen Analgesie, Antiphlogese, Muskeldetonisierung und verbesserten Gelenkfunktion auch die Regulation des zentralen Aktivitätsniveaus, die psychophysische Leistungsstimulierung sowie die Förderung des Wohlbefindens gesehen; zusätzlich die Ökonomisierung von Herz-Kreislaufsystem und Energiehaushalt sowie eine Optimierung der Thermoregulation (Joch et al. 2006).

## Einleitung

### 1.1.4.1. Anwendungsgebiete

Laut dem österreichischen Konsensus-Papier von 2006 gelten als Indikationen für eine Ganzkörperkälte-Behandlung:

- entzündlich-rheumatische Erkrankungen der Gelenke und der Wirbelsäule
- degenerative Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen
- Weichteilrheumatische Erkrankungen
- chronische Schmerzzustände
- eine gestörte Regulation des Muskeltonus bei Infantiler Zerebralparese, Multipler Sklerose und Muskelverspannungen
- Schuppenflechte ohne und mit Gelenkbeteiligung
- Neurodermitis
- Kontusionen, Distorsionen, Zustände nach operativen Eingriffen an Gelenken und an der Wirbelsäule, Verletzungen des Stütz- und Bewegungsapparates
- Leistungsoptimierung im Sport und in der medizinischen Rehabilitation.

Zudem wurde explizit festgehalten, dass positive Behandlungsergebnisse auch darüber hinaus beobachtet wurden bei:

- nichtorganischen und schmerzbedingten chronischen Schlafstörungen
- primärer hypotoner Kreislaufregulationsstörung
- sympathikotonen und parasympathikotonen Reaktionslagen
- allgemeiner psychophysischer Leistungsminderung
- Asthma bronchiale
- Störungen der Bewegungskoordination (bei gestörter Propriozeption)
- Chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen
- Restless-legs-Syndrom und periodischen Beinbewegungen im Schlaf (Joch et al. 2006).

Papenfuß ergänzt eine mögliche weitere Wirksamkeit bei Tinnitus (Papenfuß 2011).

### 1.1.4.2. Nebenwirkungen

Generell sind gravierende Nebenwirkungen bei korrekter Anwendung kaum zu befürchten. Mögliche Symptome sind lokale Erfrierungen (bis 2. Grades), Entstehung von Kopfschmerzen bzw. die Verstärkung bestehender Schmerzen, ein deutlicher Anstieg des Blutdruckes sowie kälteallergische Erscheinungen (Joch et al. 2006).

## Einleitung

Von einer in einem Zwei-Kammer-System durchgeführten Studie wird zusätzlich von Atemnot, Kreislaufproblemen sowie Schwindelgefühlen, häufig gemeinsam mit einem Beklemmungsgefühl berichtet (Metzger et al. 2000). Dies ist auch mit einer Häufigkeit von um die 20 Prozent Hauptgrund für Therapieabbrüche in Kammersystemen (Braun et al. 2009, Hirvonen et al. 2006, Metzger et al. 2000).

In einer telemetrisch-elektrokardiographischen Untersuchung konnte gezeigt werden, dass keine direkten Auswirkungen auf die Funktion des Herzens, wie eine Veränderung der Erregungsbildung und -ausbreitung oder ischämische Komplikationen, auftreten (Taghawinejad et al. 1989).

### 1.1.4.3. Kontraindikationen

Als Kontraindikationen gelten alle Erkrankungen, die mit einer direkten Unverträglichkeit von Kälte einhergehen. Hinzu kommen Erkrankungen, bei denen eine Stressreaktion, wie sie durch den Kältereiz im Körper hervorgerufen werden kann, vermieden werden sollte. Im Bad Vöslauer Konsensus werden daher zusammenfassend aufgelistet:

Absolute Gegenindikationen:

- unbehandelte Hypertonie
- Myokardinfarkt, der weniger als ein halbes Jahr zurückliegt
- dekompensierte Erkrankungen des Herz-Kreislauf- und Atmungssystems
- instabile Angina pectoris
- Herzschrittmacher
- periphere arterielle Verschlusskrankheit im Fontaine-Stadium III oder IV
- abgelaufene Venenthrombosen
- akute febrile Erkrankungen der Atemwege
- akute Nieren- und Harnwegserkrankungen
- schwere Anämie
- kälteallergische Erscheinungen
- schwere konsumierende Erkrankungen
- Epilepsie
- großflächige bakterielle und virale Hautinfektionen, Wundheilungsstörungen
- Alkohol- und Drogeneinfluss

## Einleitung

### Relative Gegenindikationen:

- Herzrhythmusstörungen
- Herzklappenfehler
- Zustand nach Herzoperationen
- Ischämische Herzerkrankung
- Raynaud-Syndrom
- Polyneuropathien
- Schwangerschaft ab dem 4. Monat
- Vaskulitiden
- Klaustrophobie
- Hypothyreose
- Hyperhidrosis

Bezüglich der Altersbegrenzung wird ein Mindestalter von vier bis sechs Jahren genannt, bei angepasster Therapiefrequenz und Aufenthaltsdauer. Die obere Altersbegrenzung wird abhängig vom allgemeinen körperlichen Zustand gesehen (Joch et al. 2006).

In einer Studie unter *Lubkowska* an gesunden Probanden wurde neben einer bradykardisierenden Wirkung (Senkung um zehn Schläge pro Minute), und damit potenziell Arrhythmien hervorrufend, ein vorübergehender Anstieg des Blutdruckes gezeigt. Um den Körper durch den gesteigerten Blutfluss zum Herzen nicht übermäßig zu belasten, wird daher in der Studie ein oberer Grenzwert für die Blutdrücke von 150/90 mmHg empfohlen (Lubkowska und Suska 2011). *Zalewski* bestätigt die gebotene Vorsicht bei kardiovaskulären Erkrankungen (Zalewski et al. 2014).

## 1.2. Grundlagen zum Verständnis des Schmerzes

Von der internationalen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (IASP) wird Schmerz als ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis definiert, das mit tatsächlicher oder potenzieller Gewebeschädigung verbunden ist oder so beschrieben wird, als seien solche Schäden die Ursache (Loeser et al. 2011).

Damit einhergehend lässt sich akuter Schmerz in der Regel als ein Signal auf Erkrankung oder Verletzung beschreiben, das eine Anpassung des menschlichen Verhaltens hervorruft; bspw. eine Ruhigstellung zur besseren Heilung oder Minderung sekundärer Schäden. Demgegenüber zeichnet sich chronischer Schmerz, der häufig über mehrere Monate besteht, nicht mehr durch diese Warnfunktion aus, sondern wird eher selbst zum Ursprung beeinträchtigten körperlichen Wohlbefindens.

### 1.2.1. Physiologie des Schmerzes

Für die Schmerzempfindung sind *Nozizeptoren* zuständig, die eine eigene Gruppe von Sinnesrezeptoren darstellen. Wie auch die Thermorezeptoren sind es freie Nervenendigungen, die sowohl von A $\delta$ - wie auch von C-Fasern gebildet werden. Entsprechend ihrer funktionellen Eigenschaften werden sie in verschiedene Gruppen unterteilt:

- Die überwiegend (durch A $\delta$ -Fasern) schnell leitenden mechanisch hochschwelligigen (Mechano-) Nozizeptoren sind für die Auslösung von Schutzreflexen zuständig. Durch eine starke mechanische Reizung bewirken sie den so genannten „ersten Schmerz“, der sich als stechend-scharf auszeichnet.
- Der „zweite Schmerz“ wird von der größten Gruppe, den polymodalen Nozizeptoren, hervorgerufen. Diese, von C-Fasern gebildeten freien Nervenendigungen, reagieren zeitlich verzögert gleichermaßen auf mechanische, chemische wie auch noxisch thermische Reize. Sie adaptieren kaum oder nur sehr langsam. Ihre Qualität kann dumpf, brennend oder bohrend sein.
- Bestimmte Nozizeptoren leiten, ausschließlich über C-Fasern, die Sinnesempfindung Juckreiz. Ihr spezieller Rezeptorbesatz kann bspw. durch Histamin oder Mucunain erregt werden. Besonders ist hier, dass die Afferenzen ausschließlich bei isolierter Erregung die Sinnesempfindung Juckreiz weiterleiten; werden auch die übrigen



## Einleitung

Nozizeptoren in der direkten Umgebung erregt, so wird gemeinsam ausschließlich ein Schmerzempfinden gesendet.

- Die „silent nociceptors“ zeigen im gesunden Gewebe keinerlei Erregbarkeit. Erst durch lokale Entzündungsvorgänge kann es zur Aktivierung kommen.

Zu den direkt oder indirekt wirkenden Mediatoren, die für eine solche Aktivierung bzw. Sensibilisierung ursächlich sind, zählen ATP, Kalium, Protonen, Bradykinin, Histamin sowie Zytokine (wie IL-1 und TNF- $\alpha$ ). Während die ‚silent nociceptors‘ durch solche Entzündungsvorgänge überhaupt erst aktiv werden, reagieren die übrigen Nozizeptoren mit einem Absinken der Schmerzschwelle sowie einer verstärkten Antwort. Dieser als *periphere Sensibilisierung* bezeichnete Vorgang kann ursächlich für eine Schmerzüberempfindlichkeit sein, der so genannten primären Hyperalgesie.

Die *Transduktion* noxischer Reize ist komplex und aktuell Gegenstand wissenschaftlichen Arbeitens. An der Umwandlung von Reizen in Rezeptorpotentiale an den (stets nicht-myelinisierten) freien Nervenendigungen, sind dabei vermutlich beteiligt: dehnungsempfindliche Ionenkanäle, osmotisch empfindliche TRP-Rezeptorkanäle sowie spezifische chemosensible Membranproteine.

Die anschließende *Erregungstransformation* in Aktionspotentiale erfolgt durch spannungsabhängige Natrium-Kanäle. Deren Hochregulation bei entzündlichen Prozessen wird als weiterer Faktor für die Übererregbarkeit und damit die Hyperalgesie beim Entzündungsschmerz angesehen.

*Neuropeptide* sind Mediatoren, die in Vesikeln in den nozizeptiven Afferenzen gespeichert sind. Werden sie durch Depolarisation in das umgebende Gewebe freigesetzt, so bewirken sie überwiegend entzündungsfördernde Vorgänge (Plasmaextravasation, Vasodilatation), die so genannte neurogene Entzündung.

Leiten sich Erregungen antidrom in benachbarte Endigungen vor, so spricht man von einem Axonreflex. Werden auch dort Neuropeptide ausgeschüttet, so kann sich die Gewebeentzündung auf diesem Weg in ihre direkte Nachbarschaft ausweiten.

Die *Weiterleitung*, sowohl der nozizeptiven wie auch der thermorezeptiven Afferenzen erfolgt über die Hinterwurzel zum Rückenmark. Hier findet eine synaptische

## Einleitung

Verschaltung statt, bei der die Neuropeptide CGRP und Substanz P als Ko-Transmitter neben dem Haupttransmitter Glutamat einen wesentlichen Beitrag leisten. Nach anschließender segmentaler Kreuzung ziehen sie als Vorderseitenstrangbahn in den Thalamus sowie in retikuläre und mesenzephalen Hirnstammkerne. Hier, sowie in nachgeschalteten kortikalen Bereichen, findet die Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung statt.

Auf dem Weg dorthin findet auf sämtlichen Ebenen eine Kontrolle und ggf. Modulation der aufsteigenden somato- und viszerosensorischen Informationen durch *absteigende hemmende Bahnen* statt. Diese gehören zum noradrenergen oder serotonergen System und steigen mit Informationen aus dem somatosensorischen Kortex vom Bereich der Formatio reticularis bis ins Hinterhorn des Rückenmarks ab. Hier erfolgt die Wirkung über Interneurone, deren wichtigste hemmende Neurotransmitter  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA) sowie endogene Opioide wie Endorphine, Enkephalin und Dynorphin sind (Meßlinger 2014).

In diesen Bereich fällt ebenfalls die *Gate-control-Theorie* von *Melzack und Wall*, die neben der zentralen Hemmung auch eine Beeinflussung der Schmerzempfindung durch periphere Reize berücksichtigt. Ihr Hauptaktionsort ist in der Substantia gelatinosa des Hinterhorns lokalisiert. Sie beinhaltet, dass das „Tor“ für die Wahrnehmung von Schmerzen durch Impulse von dünnen C-Fasern offen gehalten wird und dabei über einen positiven Feedback-Mechanismus verfügt. Durch einen geringeren C-Faser-Input sowie vermehrte Impulse durch dickere, myelinisierte A-Fasern kann ein Verschluss des „Tores“ hervorgerufen werden. Die A-Fasern unterliegen einem negativen Feedback-Mechanismus. Insgesamt kommt es demnach durch ein Überwiegen von nozizeptiven gegenüber mechanorezeptiven Reizen zum Schmerzempfinden, während allerdings mechanische Stimulation vorübergehend die Schmerzwahrnehmung hemmen kann (Melzack und Wall 1965).

Gestützt wird diese Theorie auch durch die Ausarbeitungen von *Senn*, der von Versuchsergebnissen von *Head und Scherren* aus dem Jahr 1905 ausgeht. Demnach führt die Reizung von selektiv vorkommenden C-Fasern zu lang andauernden, dumpfen, diffus unangenehmen Schmerzen. Durch das Einsprossen von  $A\delta$ -Fasern im gleichen Gebiet werden durch Reizung hervorgerufene Schmerzen hingegen erträglicher, besser

## Einleitung

lokalisierbar und dabei zeitlich stark limitiert. Daraus ergibt sich die Hypothese, dass die Reizung des  $A\delta$ -Systems quantitativ hemmend sowie qualitativ modulierend Einfluss auf die Transmission innerhalb des C-Faser-Systems nimmt (Senn 1985).

Weiterhin werden für den Prozess der individuellen Schmerzwahrnehmung zahlreiche weitere psychosoziale Faktoren diskutiert, wie das kognitive und emotionale Erleben vorhergehender lebensgeschichtlicher Ereignisse (Melzack und Katz 2013).

### **1.2.2. Zentrale Sensibilisierung**

Von zentraler Sensibilisierung spricht man bei gesteigerter Empfindlichkeit nozizeptiver Neurone des zentralen Nervensystems auf normale oder gar unterschwellige afferente Reize. Sie kann sich in Form einer (sekundären) Hyperalgesie, also einer übermäßigen Schmerzempfindung durch einen einfachen Schmerzreiz, oder auch einer Allodynie zeigen. Letzteres beschreibt Schmerzen, die durch einen Reiz, der gewöhnlich überhaupt keine Schmerzen bedingt, hervorgerufen werden (Loeser et al. 2011).

Die zentrale Sensibilisierung ist entscheidend in der Entstehung chronischer Schmerzzustände. Als Ursache vermutet man eine synaptische Plastizität, die durch andauernde nozizeptive Signale in den Hinterhorn-Neuronen entsteht. Weitere höher geschaltete Übertragungsstellen der Schmerzbahn, wie Thalamus und zerebraler Kortex, sind vermutlich gleichermaßen beeinflusst. Die entscheidende modulierende Rolle wird den Glutamatrezeptoren der postsynaptischen Seite zugeschrieben, insbesondere den NMDA-Rezeptoren. Zur Depolarisation hin verstärkt werden können diese Kationenkanäle durch die Neuropeptid-Ko-Transmitter CGRP und Substanz P aus der präsynaptischen Endigung. Die Effekte der Öffnung des NMDA-Rezeptors sind aufgrund mehrerer intrazellulär angestoßener Signalkaskaden vielfältig; u.a. kommt es zu einer Aktivierung der Genexpression, wodurch im Neuron zusätzliche Enzyme, Rezeptoren und Ionenkanäle produziert und in die Zellmembran eingebaut werden. Diese Veränderungen bedingen eine dauerhafte Veränderung der synaptischen Übertragung auf das Neuron und damit ihrer Erregbarkeit.

Die absteigenden serotonergen und noradrenergen Bahnsysteme wirken dieser zentralen Sensibilisierung entgegen (Meßlinger 2014).

## Einleitung

Zusammenfassend ergeben sich aus diesen Punkten zwei mögliche Wege für die Entstehung vermehrter Schmerzwahrnehmung: Zum einen ein ‚bottom-up‘-Prozess, bei dem es durch Summation andauernder peripherer C-Faser-vermittelter nozizeptiver Reizung zur Hyperalgesie kommt. Zum anderen ein ‚top-down‘-Prozess, bei dem eine verminderte absteigende Hemmung vorliegt. Kommt es nun hier bspw. gehäuft zu regionalen Schmerzzuständen oder somatischen und psychischen Symptomen, können diese sich über die Zeit aufgrund der verringerten deszendierenden Schmerzmodulation erleichtert generalisieren (Häuser et al. 2015, Phillips und Clauw 2013).

### ***1.2.3. Neuropathische Schmerzen***

Wird ein peripherer Nerv oder eine Nervenwurzel verletzt oder nur kurzzeitig komprimiert, so kommt es zu neurogenen Schmerzen, die im chronischen Zustand als neuropathische Schmerzen bezeichnet werden. Deren Lokalisation betrifft das afferente Versorgungsgebiet des geschädigten Nervs. Eine solche Verletzung führt zu weitreichenden Veränderungen der Genexpression von Neuropeptiden sowie Rezeptorproteinen. Chronifizieren diese Schmerzen, so treten vielfältige Sensibilitätsstörungen auf. Zunächst kommt es meist zu Missempfindungen, die durch Kribbeln, Brennen oder unangenehme Empfindungen gekennzeichnet sind (Parästhesien). Darauf folgt häufig eine übersteigerte Sensibilität für mechanische sowie thermische Reize (Hyperästhesie) mit anschließenden sehr schmerzhaften Missempfindungen (Dysästhesien). Diese Symptome gehen zum Teil mit plastischen Veränderungen der Schmerzbahnen im Rückenmark sowie ggf. höherer Stationen einher (Meßlinger 2014).

Von den hier beschriebenen peripheren neuropathischen Schmerzen können zentrale neuropathische Schmerzen, die durch eine Läsion oder Erkrankung des zentralen somatosensorischen Nervensystems entstehen, unterschieden werden (Loeser et al. 2011).

### 1.3. Fibromyalgie

Die Fibromyalgie ist eine Schmerzerkrankung unklarer Ätiologie, deren Klassifikationskriterien erstmals im Jahr 1990 formuliert wurden (Wolfe et al. 1990). Sie zeichnet sich aus durch die Kernsymptome: chronische Schmerzen in mehreren Körperregionen, Schlafstörungen bzw. nicht-erholsamer Schlaf, Müdigkeit und körperliche und/oder geistige Erschöpfungsneigung (DIVS (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie) 2012).

Wie ein historischer Überblick der letzten 200 Jahre zeigt, wurde stets von einer entzündlichen Bindegewebserkrankung ausgegangen, bis diese Hypothese durch histologische Untersuchungen widerlegt wurde (Schnur 1992).

Bezüglich des klinischen Konzeptes zeigen sich heute, auch im Vergleich verschiedener internationaler Leitlinien, deutliche Übereinstimmungen: Die Fibromyalgie wird weder als klare rheumatologische noch als psychische Erkrankung angesehen; typisch ist das gemeinsame Auftreten mehrerer Symptome, die nicht durch eine andere körperliche Erkrankung erklärt werden können (Fitzcharles et al. 2013).

Von der WHO wird sie im ICD-10 als ‚M79.70 – Fibromyalgie‘ eingestuft. Damit befindet sie sich im Kapitel XIII ‚Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes / Sonstige Krankheiten des Weichteilgewebes, anderenorts nicht klassifiziert‘. Zum Teil finden sich starke Überlappungen der klinischen Charakteristika bei Personen mit chronischen Schmerzen in mehreren Körperregionen ohne spezifischen somatischen Krankheitsfaktor hin zu den Diagnosen ‚F45.40 – Anhaltende somatoforme Schmerzstörung‘ bzw. ‚F45.41 – Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren‘ aus dem Kapitel V ‚Psychische und Verhaltensstörungen / Neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen‘. Sie können jedoch nicht pauschal gleichgesetzt werden (DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information) 2016, DIVS 2012).

Während früher Begriffe wie ‚generalisierte Tendomyopathie‘, ‚Polytendomyopathie‘, ‚Muskelrheumatismus‘ und ‚Fibrositis(-syndrom)‘ synonym verwendet wurden, wird seit den Klassifikationskriterien von 1990 weitestgehend der Begriff der ‚Fibromyalgie‘ verwendet. Zwischenzeitlich wird vermehrt die Bezeichnung ‚Fibromyalgie-Syndrom‘ (FMS) als angemessener angesehen, um den Komplex an Symptomen sowie ihr Kontinuum an Beschwerden zu verdeutlichen (DIVS 2012, Schnur 1992).

## Einleitung

Im klinischen Gebrauch wird häufig zwischen primärem und sekundärem Fibromyalgie-Syndrom differenziert. Während das primäre ohne weitere Schmerz-bedingende (rheumatologische) Erkrankung vorliegt, spricht man bei einem Auftreten im Zusammenhang mit einer rheumatologischen Erkrankung von einer sekundären Fibromyalgie. In der Diagnostik zeigen sich dabei keinerlei Unterschiede, weshalb eine Differenzierung bereits 1990 abgelehnt wurde (Wolfe et al. 1990).

### ***1.3.1. Klassifikations- und diagnostische Kriterien und ihre Entwicklung***

#### ***1.3.1.1. ACR 1990 - Klassifikationskriterien***

Die erstmalige Formulierung von Kriterien für die Klassifizierung einer Fibromyalgie erfolgte 1990 durch ‚The American College of Rheumatology‘ (ACR) nach vierjährigen vergleichenden multizentrischen Untersuchungen. Dabei war ihre Intention die Beschreibung eines klinischen Bildes für den Gebrauch in der Wissenschaft, in Abgrenzung zu entzündlich-rheumatischen oder degenerativen Erkrankungen. Dennoch fanden sie auch in der klinischen Diagnostik breite Anwendung.

Die erarbeiteten Kriterien sind:

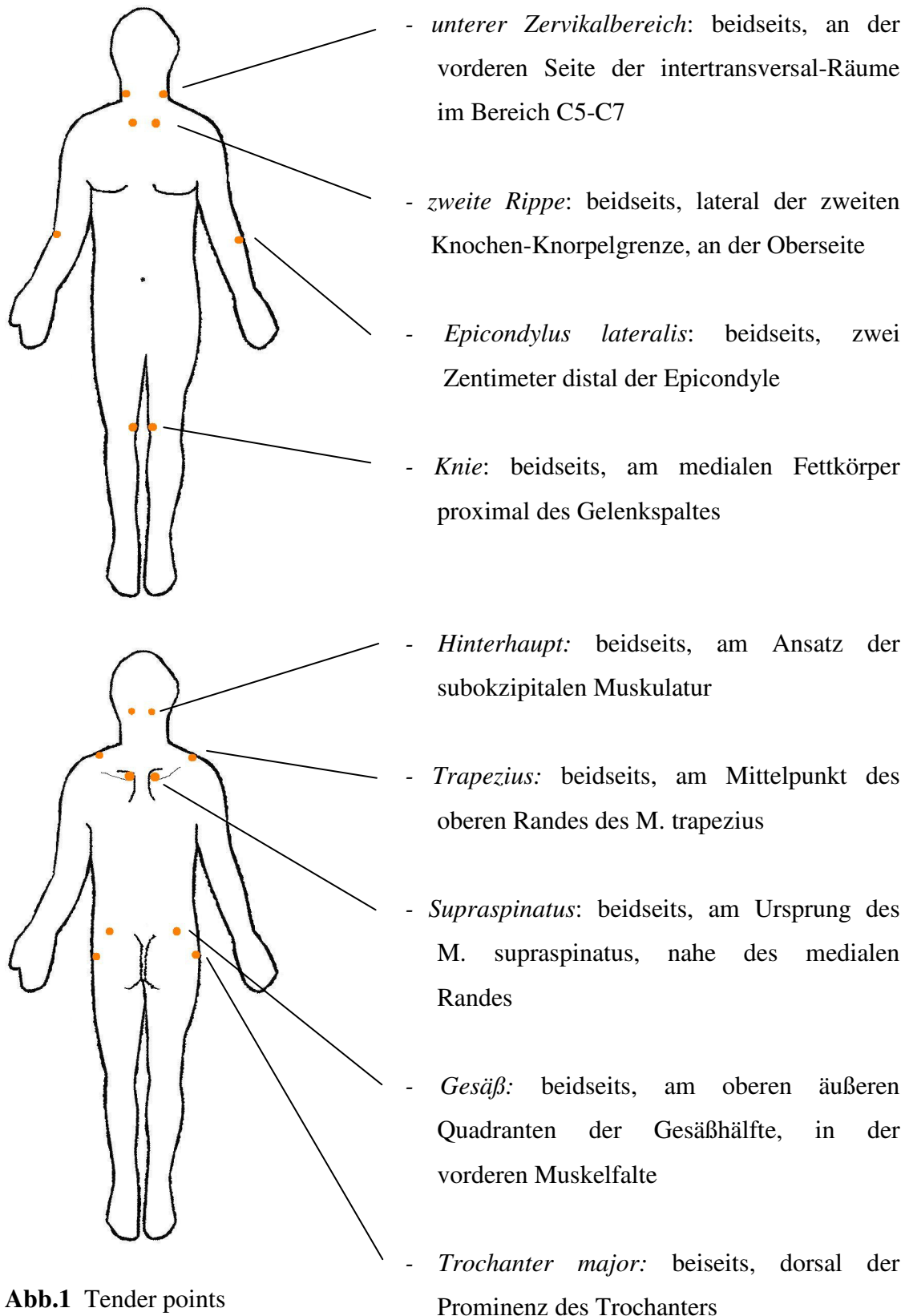
#### ***1. Die Anamnese generalisierter Schmerzen seit mindestens drei Monaten.***

Hierzu müssen Schmerzen sowohl in der rechten und linken Körperhälfte sowie ober- und unterhalb der Taille bestehen; zusätzlich axiale Skelettschmerzen (in der Halswirbelsäule, der vorderen Brustwand, der Brustwirbelsäule oder dem Lumbalbereich). Nach dieser Definition gelten Schmerzen im Bereich der Schultern und des Gesäßes als Schmerzen für beide Seiten; Schmerzen im Lumbalbereich werden der unteren Körperhälfte zugerechnet.

#### ***2. Die Angabe von Schmerzen bei 11 von 18 Druckpunkten, sogenannten ‚tender points‘, durch digitale Palpation.***

Hierbei müssen bei einer mit etwa 4kg/cm<sup>2</sup> ausgeführten Kraft mindestens elf der folgenden 18 Punkte (vgl. Abb. 1) druckdolent sein:

## Einleitung



**Abb.1** Tender points

Bei alleiniger Angabe von ‚Empfindlichkeit‘ darf der Punkt nicht als positiv gewertet werden (Wolfe et al. 1990).

## Einleitung

### 1.3.1.2. ACR 2010 - vorläufige diagnostische Kriterien

Im Jahr 2010 erfolgte durch das ACR die Herausgabe einer vorläufigen modifizierten Ausgabe der ursprünglichen Klassifikationskriterien. Ihr Ziel war es nicht, die vorherigen für die Wissenschaft erarbeiteten Kriterien zu ersetzen, sondern vielmehr Kriterien zu schaffen, die eine größere Praktikabilität für die primärärztliche Versorgung bieten, indem die Diagnosestellung ohne eine (bisher häufig inkorrekt durchgeführte) Untersuchung der tender points ermöglicht wurde; zum anderen sollte der zunehmenden Bedeutung von kognitiven Problemen und somatischen Symptomen Rechnung getragen werden.

Für die Erhebung der Diagnose nach den ACR-2010-Kriterien müssen zwei Scores erhoben werden:

Der ‚*Widespread pain index*‘ (*WPI*) verdeutlicht das Ausmaß der generalisierten Schmerzen. Hierzu werden die Gebiete gezählt, in denen innerhalb der letzten Woche Schmerzen vorlagen. Folgende 19 Areale können einbezogen werden:

Jeweils links und rechts bzgl. Schultergürtel, Oberarm, Unterarm, Hüfte (Gesäßhälfte, Trochanter), Oberschenkel, Unterschenkel sowie Kiefer; zusätzlich Brust, Abdomen, Nacken sowie oberer und unterer Rücken.

Der ‚*Symptom Severity (SS) Scale Score*‘ versucht den Schweregrad der Symptome zu erfassen.

Hierzu wird für die drei Punkte ‚Müdigkeit‘, ‚nicht-erholsamer Schlaf‘ sowie ‚kognitive Symptome‘ der Schweregrad innerhalb der letzten Woche durch Punktezuweisung entsprechend der folgenden Skala ermittelt:

0 = keine Probleme

1 = geringe oder milde Probleme, generell mild oder sporadisch auftretend

2 = mäßige oder bedeutende Probleme, häufig präsent und/oder auf einem mittleren Level

3 = schwerwiegende Probleme, allgegenwärtig, kontinuierlich, das Leben beeinträchtigend

Zu diesen 0-9 möglichen Punkten werden 0-3 Punkte addiert, je nach Gesamteindruck der körperlichen Symptome, ob



## Einleitung

0 = keine Symptome

1 = wenige Symptome

2 = mäßig viele Symptome

3 = viele Symptome

vorliegen.

Als in Betracht kommende körperliche Symptome gelten:

Muskelschmerzen, Reizdarmsyndrom, Müdigkeit/Erschöpfung, kognitive Beeinträchtigung oder Erinnerungsprobleme, Muskelschwäche, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen/-krämpfe, Taubheitsgefühl/Kribbeln, Schwindel, Schlafstörungen, Depression, Obstipation, Oberbauchschmerzen, Übelkeit, Nervosität, Brustschmerzen, verschwommenes Sehvermögen, Fieber, Durchfall, Juckreiz, keuchendes Atmen, Raynaud-Phänomen, Hautausschlag/Nesselsucht/Quaddeln, Tinnitus, Übelkeit, Sodbrennen, orale Aphten, Geschmacksverlust/-veränderungen, Krämpfe, orale und okkuläre Sicca-Symptomatik, Kurzatmigkeit, Appetitverlust, Sonnenempfindlichkeit, Gehörstörungen, Hämatomenneigung, Haarausfall, gehäuftes und schmerzhaftes Wasserlassen, Blasen spasmen.

Mit Hilfe dieser Scores ist bei Erfüllung der folgenden drei Kriterien die Diagnose der Fibromyalgie zu stellen:

- 1) Der Index generalisierter Schmerzen (WPI) ist  $\geq 7$  und die Skala zum Schweregrad der Symptome (SS Scale Score)  $\geq 5$  oder WPI 3-6 und SS  $\geq 9$ .
- 2) Die Symptome sind seit mindestens drei Monaten auf einem ähnlichen Level.
- 3) Der Patient leidet nicht an einer Erkrankung, die die Symptome anderweitig erklären könnte (Wolfe et al. 2010).

### 1.3.1.3. AWMF-Leitlinie - diagnostische Kriterien

Die aktuelle deutsche Leitlinie zur ‚*Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie des Fibromyalgiesyndroms*‘ sieht derzeit drei Optionen für die klinische Diagnosestellung einer Fibromyalgie. Neben dem Heranziehen der beiden ACR-Klassifikationskriterien von 1990 und 2010 ist sie auch nach symptom-basierten Kriterien entsprechend der S3-Leitlinie (AWMF-Kriterien) möglich.

Diese enthält:

## Einleitung

- als obligates Hauptsymptom generalisierte Schmerzen im Sinne der ACR 1990 - Klassifikationskriterien sowie
- als obligate weitere Symptome:
  - körperliche und/oder geistige Müdigkeit und
  - Schlafstörungen und/oder nicht erholsamen Schlaf und
  - Schwellungs- und/oder Steifigkeitsgefühl von Händen, Füßen und/oder Gesicht sowie
- als Ausschlusskriterium das Vorliegen einer körperlichen Erkrankung, die den typischen Symptomkomplex ausreichend erklären kann (DIVS 2012).

### 1.3.1.4. Diagnosestellung

Die Diagnosestellung wird von den Fachgesellschaften durchaus im Bereich der Primärversorgung gesehen. Bei der Erstevaluation wird, ergänzend zu den oben beschriebenen Kriterien, in der aktuellen deutschen Leitlinie Fibromyalgie eine Durchführung der folgenden Maßnahmen empfohlen:

- das Ausfüllen einer Schmerzskizze bzw. Schmerzskala zur Erhebung des generalisierten Schmerzes
- gezielte Anamnese weiterer Kernsymptome (Müdigkeit, Schlafstörungen)
- eine vollständige Anamnese, inkl. Medikamentenanamnese
- eine vollständige körperliche Untersuchung (unter besonderer Beachtung der Haut sowie neurologischer und orthopädischer Befunde)
- Basislabor mit kleinem Blutbild, Entzündungsparameter (CRP und BSG), CK, Ca<sup>2+</sup> und TSH
- weiterführende Diagnostik nur bei Hinweisen auf somatische (Mit-)Ursachen.
- Screening auf vermehrte seelische Symptombelastung (Angst und Depression), beispielsweise durch den Patientenfragebogen zur Gesundheit PHY-4

Generell wird eine Überweisung an einen Psychotherapeuten zur weiteren Untersuchung empfohlen bei Vorliegen von Hinweisen auf: vermehrte seelische Symptombelastung, schwerwiegende psychosoziale Stressoren, schwerwiegende biographische Belastungsfaktoren, psychiatrische Behandlungen in der Vorgeschichte sowie maladaptiver Krankheitsverarbeitung (DIVS 2012).

## Einleitung

Als Zusatz zur limitierten Diagnostik spricht sich der Amerikaner *Clauw* (2014) in einem klinischen Review für die Bestimmung des Vitamin D-Spiegels aus.

### 1.3.1.5. Differenzialdiagnosen

Das Augenmerk auf Differenzialdiagnosen ist entscheidend, sollte jedoch keine übermäßige Diagnostik hervorrufen.

Zu typischen internistischen Erkrankungen zählen hierbei:

- chronisch entzündliche rheumatische Erkrankungen
- chronische Hepatitis C
- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
- Gluten-sensitive Enteropathie
- Osteoporose
- Hyper-/Hypoparathyreoidismus
- Hyper-/Hypothyreose
- Vitamin-D-Mangel

Zu den typischen neurologischen Erkrankungen werden gerechnet:

- Myopathien entzündlicher, metabolischer, degenerativer sowie endokriner Genese
- Myotonien
- Toxische Myalgien
- Myalgien bei seltenen Erkrankungen (z.B. Stiff-Person-Syndrom)
- Myalgien bei Schädigungen des zentralen und peripheren Nervensystems

Besondere Beachtung gilt auch den Nebenwirkungen zahlreicher Arzneimittel, die sich häufig in Form von Muskel- oder Gelenkschmerzen präsentieren; führend sind Statine, Aromatasehemmer und Interferone (DIVS 2012).

### **1.3.2. Epidemiologie**

Eine repräsentative Erhebung an knapp 2500 Personen in Deutschland ergab im Jahr 2012, den diagnostischen Kriterien der ACR 2010 folgend, eine Prävalenz der Fibromyalgie von insgesamt 2,1%. Bei den weiblichen Personen lag sie bei 2,4%, bei den männlichen bei 1,8%. Daraus ergibt sich eine Verteilung zwischen Frauen und

## Einleitung

Männern von 2:1. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz mit dem Alter zunehmend ist. Während sie bei den unter 40-Jährigen bei 0,8% lag, stieg sie bei den über 60-Jährigen auf 3% der Gesamtbevölkerung (Wolfe et al. 2013).

Bei Zuhilfenahme anderer diagnostischer Kriterien werden Prävalenzen zwischen zwei und acht Prozent beschrieben, bei deutlicher Zunahme des Männeranteils seit Einführung der tender point-unabhängigen Kriterien (Clauw 2014).

Eine prospektive Studie über 35 Jahre zur Erhebung der Mortalität zeigte insgesamt unter den FMS-Patienten keinen Anstieg. Jedoch waren die Zahlen für Suizide sowie unfallbedingte Tode größer, ebenso wie für Sepsis, Grippe oder Pneumonie bedingte Sterbefälle. Die Suizide erfolgten bei einem Durchschnittsalter von  $46 \pm 11,4$  Jahren, nach einer Krankheitsdauer von 16,4 Jahren (Wolfe et al. 2011).

### ***1.3.3. Ätiopathogenese***

Während lange Zeit, wie auch der Name noch erkennen lässt, eine entzündliche Bindegewebserkrankung als Ursache der Fibromyalgie-Symptome angenommen wurde, wird heute meist von einer Ursache im zentralen Nervensystem ausgegangen, in Form einer zentralen Sensibilisierung.

Darüber hinaus herrscht jedoch weitgehende Unklarheit über die genaue Ursache und Entstehung der Erkrankung. Sowohl biologische als auch psychosoziale Variablen werden diskutiert für die Prädisposition, Triggerung als auch Verschlimmerung der chronischen Schmerzen. Die aktuelle Herausforderung besteht in der Unterscheidung, welche der zahlreichen bei der Fibromyalgie beschriebenen Veränderungen ursächlich sind und welche lediglich ein Epiphänomen darstellen.

Eine Beteiligung genetischer Veränderung wird aktuell immer mehr gesehen, allerdings ohne dass ihnen bisher größere Effekte zugeschrieben werden konnten. Hierzu zählen mehrere Polymorphismen in den Genen für den Metabolismus und Abbau von Neurotransmittern, die in die Schmerzmodulation involviert sind. Auch Hinweise auf veränderte Genom-weite-Methylierungsmuster liegen vor, im Sinne epigenetischer Beeinflussung.

## Einleitung

Welcher Stellenwert dem Einfluss von Stressoren und Umweltfaktoren zugerechnet werden kann, präsentiert sich bisher ebenso unklar. Während bei vielen Patienten kein spezifischer Trigger für die Manifestation der Symptome gefunden werden kann, gibt es jedoch zahlreiche Berichte von eben solchen: Infektionen (Epstein-Barr-Virus, Parvovirus, Brucellose, Borelliose), langwierige fiebrige Erkrankungen (v.a. wenn sie mit einer ausgiebigen Bettlägerigkeit einhergehen), körperliche Traumata (v.a. die Wirbelsäule betreffend) sowie psychische Traumata (Kindheitstrauma, Kindesmisshandlung, Kontakt mit Krieg, katastrophalen Ereignissen oder Verfolgung).

Zwar wurde die Annahme einer entzündlichen Erkrankung lange verworfen, doch zeichnet sich ein Mitspiel verschiedener Chemokine und Zytokine ab. Der Produktion bspw. von Interleukin-6 und Interleukin-8 durch Gliazellen wird ein Beitrag für die Aufrechterhaltung der zentralen Sensibilisierung und damit der Ursache der chronischen Schmerzen zugeschrieben.

Funktionelle MRT-Aufnahmen konnten messbare Abnormalitäten der Hirnstruktur sowie ihrer Funktion zeigen, vor allem im Bereich der Schmerzverarbeitung. Bei Vorliegen psychischer Komorbiditäten zeigen sich diese Veränderungen sogar weiter verstärkt (Borchers und Gershwin 2015, Häuser et al. 2015).

Dass auch peripheren Faktoren eine ursächliche Rolle zugeordnet werden sollte, zeigen einige neuere Studien.

Durch Üçeyler wurden Hinweise auf eine Beeinträchtigung der ‚small fibres‘ verdeutlicht; sowohl durch einen Fragebogen auf neuropathische Schmerzen als auch durch neurophysiologische Untersuchungen und morphologisch durch Hautbiopsien. In diesen zeigte sich eine Abnahme intraepidermaler unmyelinisierter Nervenfaserbündel (Üçeyler et al. 2013).

Serra konnte in seiner Studie eine Beeinträchtigung der C-Nozizeptor-Funktion bei einer Mehrzahl der Fibromyalgie-Patienten aufzeigen. Während sich die mechanosensitiven Nozizeptoren unauffällig präsentierten, fielen vor allem die ‚silent nociceptors‘ durch eine gesteigerte Erregbarkeit auf, vergleichbar einer small-fibre-Neuropathie. Bei rund einem Drittel der Patienten mit FMS und small-fibre-Neuropathie zeigte sich dabei eine Spontanaktivität der normalerweise ruhenden Nozizeptoren. Als Unterschied zur klassischen small-fibre-Neuropathie erwies sich bei

## Einleitung

der FMS eine stark aktivitätsabhängige Verlangsamung der Nervenleitgeschwindigkeit (Serra et al. 2014).

Eine unter *Albrecht* durchgeführte Studie weist auf Veränderungen im Bereich der peripheren Blutgefäße hin.

Bei FMS-Patienten zeigt sich eine signifikant erhöhte Innervation der kutanen arterio-venösen (AV)-Shunts durch vasodilatorische sensible Nerven, während die vasokonstriktorisches sympathischen Fasern sowie die gesamte Innervation der Arteriolen und Venolen unauffällig sind. Diese starke sensorische Innervation wird als mögliche Quelle der Schmerzen und Anspannung bei FMS-Patienten gesehen.

Zusätzlich sind die AV-Shunts für die Thermoregulation sowie die bedarfsabhängige Durchblutung verschiedener Gewebe, wie auch dem Muskelgewebe, zuständig. Eine Dysregulation der kutanen Blutgefäße könnte somit zu einer Minderversorgung der tiefen Muskulatur führen und damit einen Beitrag zu den generalisierten tief sitzenden Muskelschmerzen leisten (Albrecht et al. 2013).

### **1.3.4. Laborchemische Befunde**

Zur Diagnosestellung der Fibromyalgie gibt es bisher keine laborchemischen Parameter, die herangezogen werden könnten. Jedoch konnten verschiedene Labore veränderte pro- und antiinflammatorische Zytokin-Level aufzeigen; diesen wird eine Rolle in der Bildung und Aufrechterhaltung von Schmerzen zugeschrieben. Ein systematischer Review aus dem Jahr 2011 lässt höhere Serum-Level für Interleukin (IL)-1-Rezeptorantagonist, IL-6 und IL-8 sowie höhere Plasma-Level für IL-8 erkennen, während eine zugehörige Meta-Analyse lediglich erhöhte IL-6-Plasma-Level sowie Hinweise auf erhöhte IL-6-Serum-Level aufweist (Üçeyler et al. 2011). Die insgesamt sehr große Heterogenität der verfügbaren Studien weist darauf hin, dass es Untergruppen bei den Fibromyalgie-Patienten mit individuellen Zytokinprofilen gibt (Borchers und Gershwin 2015).

### **1.3.5. Therapie**

Da die Ursachen des vielfältigen Fibromyalgie-Syndroms bisher kaum erklärt werden können sind auch die Therapiemaßnahmen zur Linderung der Symptome bisher

## Einleitung

überwiegend empirischer Natur. Dabei besteht die Herausforderung v.a. in der individuell, auf die jeweilige klinische Präsentation, abgestimmten Therapie. Zwischenzeitlich existieren mehrere nationale Leitlinien, die gleichermaßen die Wichtigkeit der multimodalen Therapie aus nicht-pharmakologischer und pharmakologischer Therapie betonen, angepasst an die individuellen Symptome. Eine für alle wirksame Standardtherapie existiert nicht (Häuser et al. 2015).

Mit der Diagnosestellung einhergehen sollte stets eine ausführliche Schulung des Patienten über das Wesen der Fibromyalgie: das Fehlen organischer Ursachen, die Versicherung der Legitimität, Information über die Ungefährlichkeit der Beschwerden sowie die Bedeutung der eigeninitiativen Aktivität. Die weitere Therapie sollte dann in Abhängigkeit vom Schweregrad erfolgen. Liegt lediglich eine leichte Form vor, so sollte rein auf eine nicht-pharmakologische Therapie zurückgegriffen werden mit der Ermutigung zu angemessener körperlicher und psychosozialer Aktivierung.

Bei schwereren Verläufen kann neben einer Ausweitung multimodaler Rehabilitationsprogramme das Hinzuziehen einer medikamentösen Therapie notwendig werden, wobei diese möglichst zeitlich befristet erfolgen sollte. Auch die Kombination mit psychologischen/psychotherapeutischen Verfahren sollte erwogen werden. Entscheidend für die Langzeittherapie ist stets ein effektives Selbstmanagement mit einer größtmöglichen Aktivität. *Borchers und Gershwin* schlagen hierzu bspw. das sportliche Aktiv-werden in Gruppen, die Übernahme eines Ehrenamtes oder die Anschaffung eines Tieres vor (DIVS 2012, Macfarlane et al. 2016, Borchers und Gershwin 2015).

Die aktuelle deutsche S3-Leitlinie umfasst eine Reihe an Maßnahmen mit einstimmiger Empfehlung:

Unter der *nicht-pharmakologischen Therapie* ist besonders das Augenmerk auf die körperliche Bewegung zu richten, die bspw. in Form von

- **Ausdauertraining** geringer bis mittlerer Intensität an zwei bis drei Tagen die Woche für mindestens 30 Minuten erfolgen sollte. Hierzu zählen schnelles Spazieren gehen, Aquajogging, Radfahren oder Tanzen.
- **Funktionstraining** wie Trocken- oder Wassergymnastik sollte ebenfalls zweimal die Woche für mindestens 30 Minuten durchgeführt werden.
- **Krafttraining**,

## Einleitung

- **Entspannungsverfahren in Kombination mit aerobem Training,**
- **Kognitive Verhaltenstherapie in Kombination mit aerobem Training** oder
- **Meditative Bewegungstherapien**, wie Tai-Chi, Qi-Gong oder Yoga, können ebenfalls sinnvoll eingesetzt werden.

Als *medikamentöse Therapie* wird ein zeitlich befristeter Einsatz von

- **Amitriptylin** (10-50 mg/d) oder
- **Duloxetin** (60 mg/d) bei komorbidem Vorliegen einer depressiven Störung und/oder einer generalisierten Angststörung empfohlen.

Eine offene Empfehlung besteht für Akupunktur, Biofeedback und Patientenschulung als Monotherapie sowie in zeitlicher Befristung für den medikamentösen Einsatz von Pregabalin (150-400mg/d, wenn Amitriptylin kontraindiziert, nicht wirksam oder unverträglich ist; als off-label use) sowie selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI; Fluoxetin 20-40 mg/d, Paroxetin 20-40 mg/d) bei komorbider depressiver oder Angststörung.

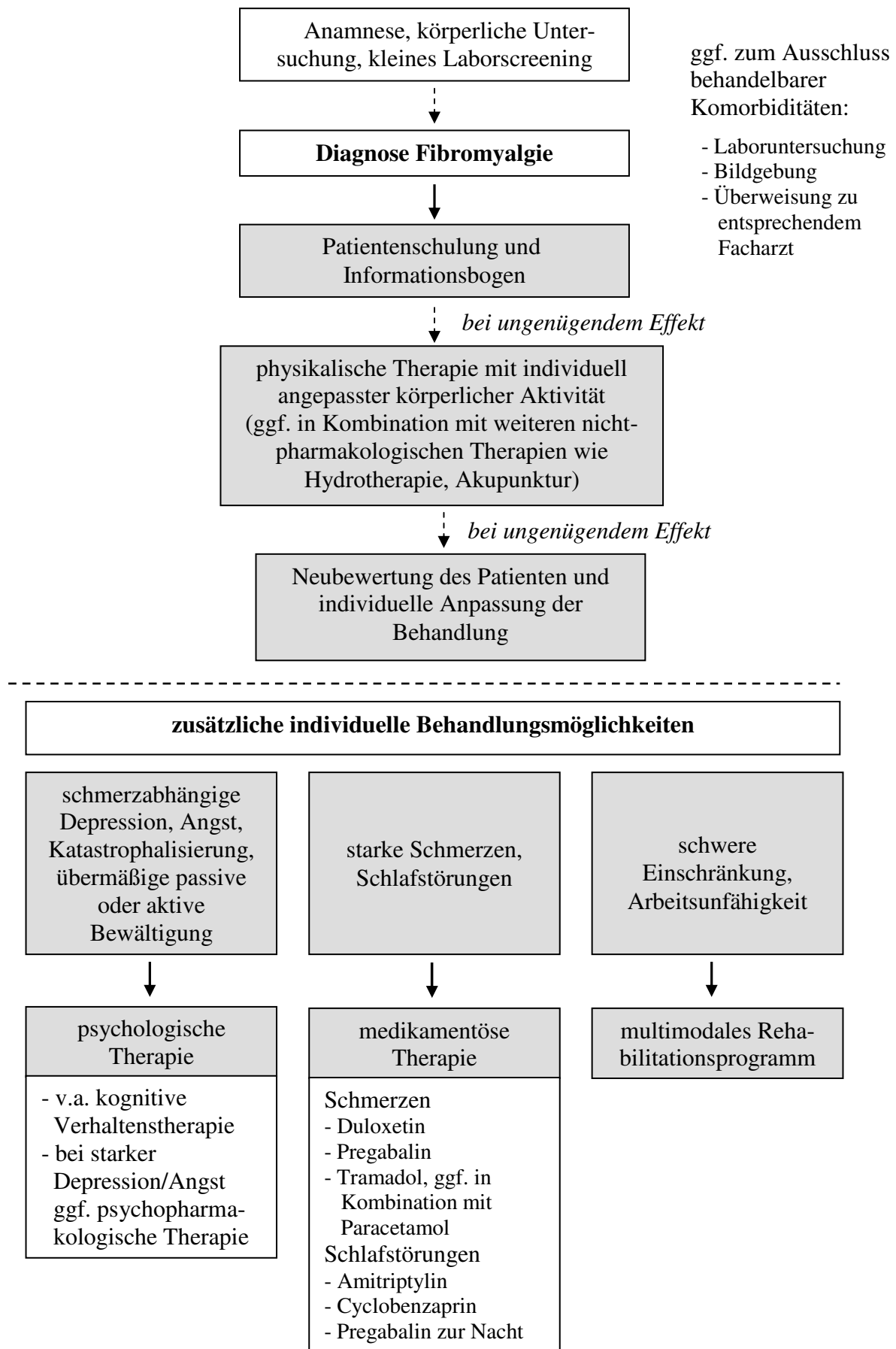
Da sich die Anforderungen an die Evidenz im Jahr 2012 in neuen Kriterien zur Auf- und Abstufung geäußert haben, ist für die Nutzung einer GKKT seither eine negative Empfehlung ausgesprochen. Bisher waren sie offen gehalten (DIVS 2012).

In Anbetracht international bestehender Therapieempfehlungen zeigen sich nur geringe Unterschiede in der jeweiligen Gewichtung. Zudem ist bspw. das zentralwirksame Muskelrelaxanz Cyclobenzaprine in den aktuellen Empfehlungen der ‚European League Against Rheumatism‘ (EULAR) enthalten; in Deutschland ist dieses allerdings nicht erhältlich. Abb. 2 zeigt ein Flussdiagramm zur Behandlung der Fibromyalgie unter Einbezug der EULAR-Empfehlungen von 2016 (Macfarlane et al. 2016).

Generell unterliegt der Einsatz medikamentöser Therapien bei der Fibromyalgie in besonderem Maße der Abwägung zwischen positiven Effekten im Verhältnis zu unerwünschten Nebeneffekten. Am Beispiel des Antidepressivum Amitriptylin zeigt sich dies in günstigen Einflüssen auf Schmerzen, Schlafstörungen sowie Müdigkeit, bei allerdings häufig auftretenden anticholinergen und antihistaminergen Nebeneffekten und einer zusätzlich auftretenden Toleranzentwicklung. Häufig genügen geringere Dosen als durch klinische Studien gezeigt.



## Einleitung



**Abb. 2** Flussdiagramm zur Behandlung der Fibromyalgie unter Einbezug der EULAR-Empfehlungen 2016 (vgl. Macfarlane et al. 2016)

## Einleitung

Als Wirkmechanismus wird bei den Antidepressiva von einer Beeinflussung des absteigenden schmerzmodulierenden Systems bspw. durch Serotonin und Noradrenalin ausgegangen. Bei Antikonvulsiva wird eine Dämpfung neuronaler Erregbarkeit angenommen, sowohl auf peripherer als auch zentraler Ebene.

Zu den weiteren Medikamentenklassen, die für die Therapie unter kontroverser Diskussion in Betracht gezogen werden, zählen Cannabinoide, Dopaminergika, Naltrexon, Beruhigungsmittel und 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten (Häuser et al. 2015).

### ***1.3.6. Auswirkungen der Erkrankung auf das Individuum***

In vergleichenden Studien zeigt sich, dass das subjektive Erleben der Fibromyalgie bedeutend negativer ausfällt, als es bei den meisten anderen Erkrankungen geschieht. Die damit einhergehende deutliche Einschränkung der Lebensqualität zeigt sich zeitlich stabil und bleibt auch trotz therapeutischer Behandlung weitestgehend konstant auf einem niedrigen Level, das sich etwa mit Blindheit oder Nierenversagen vergleichen lässt. Trotz dieser kontinuierlichen Einschränkung zeigen sich in der Symptomatik der Fibromyalgie deutliche Variationen, sodass in prospektiven Studien die Kriterien zur Diagnosestellung nicht immer zu jedem Zeitpunkt gegeben sind (Häuser et al. 2015).

## **2. Fragestellung**

Die Fibromyalgie ist eine Schmerzerkrankung unklarer Ätiologie, die sich neben ausgeprägten chronischen Schmerzen durch eine Vielfalt weiterer Symptome auszeichnet, wie Schlafstörungen, körperliche und geistige Erschöpfungsneigung, Depression oder Angststörungen. Bezüglich der Ätiopathogenese wird neben psychosomatischen Faktoren eine zentrale Sensibilisierung als Ursache angesehen. Neuere Studien der letzten Jahre geben zusätzlich Hinweise auf eine neuropathische Genese. Auch Veränderungen der Zytokinspiegel wurden gezeigt; ihnen wird möglicherweise in der Generierung der Schmerzen eine Rolle zugeschrieben (Ahrens et al. 2012). Insgesamt übt die Fibromyalgie einen starken Einfluss auf das Leben und die Lebensqualität der Erkrankten aus (Häuser et al. 2015). Die bisher zur Verfügung stehenden interdisziplinären, multimodalen Therapieansätze aus den Bereichen Psychiatrie, Psychosomatik, Physiotherapie, Physikalische Therapie sowie pharmakologischer Schmerztherapie erreichen häufig keine langfristigen, zufrieden stellenden Verbesserungen. Unter anderem spiegelt sich dies in einer gesteigerten Suizidrate wider (Wolfe et al. 2011).

Die Ganzkörperkältetherapie ist eine seit 1985 in Deutschland angewendete Methode der physikalischen Medizin. Seither konnte in mehreren Studien ihre Wirksamkeit im multimodalen Einsatz bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen gezeigt werden (Guillot et al. 2014). Obwohl die Schmerzschwelle für Kälte bei Personen mit chronischen Schmerzen verringert (Malmström et al. 2016) und ihr Einsatz damit häufig subjektiv unangenehm ist, erfolgte die empirische Behandlung bei Fibromyalgie-Patienten bereits kurz nach Einführung der Methode (Fricke 1989). Aktuell liegt eine geringe Anzahl an Studien vor, die kurzfristige positive Effekte der Therapie bei einem Teil der Fibromyalgie-Patienten im meist multimodalen Ansatz aufzeigen (z.B. Kurzeja et al. 2003, Metzger et al. 2000, Stratz et al. 1991a). Auch von Seiten der Selbsthilfeorganisationen wird in Form eines Sondervotums innerhalb der aktuellen deutschen Therapieleitlinien von positiven Erfahrungen berichtet. Dennoch ist hier derzeit eine negative Empfehlung ausgesprochen, aufgrund einer ungenügenden Datenlage (DIVS 2012).

## Fragestellung

Eine im Jahr 2007 durchgeführte Pilotstudie (Lange et al. 2008) zur seriellen Anwendung in einem offenen Ganzkörperkältekammer-System bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen konnte neben einer signifikanten Schmerzreduktion und einer Verbesserung von Funktionsscores auch eine signifikante Reduktion proinflammatorischer Zytokine (TNF- $\alpha$  und IL-1) aufzeigen.

Als Fortsetzung dieser Studie soll die Beeinflussbarkeit auf den Gesundheitszustand sowie weitere molekulare Marker durch eine serielle Ganzkörperkälteanwendung in einem offenen System intensiver eruiert werden. Neben den klassischen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen soll dies in dieser Studie auch für die Fibromyalgie erfolgen. Möglicherweise darf es ein kleiner Beitrag zur Stärkung und Verbesserung der aktuell unbefriedigenden Therapiesituation sein. Auch Hinweise auf ihre Wirkweise, gerade im Unterschied zur besser bekannten lokalen Kältetherapie, wären willkommen.

Mit Hilfe der vorliegenden prospektiven Studie zur seriellen Ganzkörperkältetherapie bei Fibromyalgie-Patienten sowie einer gesunden Kontrollgruppe, sollen folgende Fragestellungen genauer untersucht werden:

- Findet eine objektive Verbesserung des Gesundheitszustandes der Fibromyalgie-Patienten (gemessen anhand einer visuellen Analogskala (VAS) sowie dem Fibromyalgia-Impact-Questionnaire (FIQ)) durch eine serielle Ganzkörperkältetherapie statt? Wie lange hält diese ggf. an?
- Lassen sich Veränderungen pro- und antiinflammatorischer Zytokine der FMS-Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe nachweisen?
- Finden sich durch einen Fragebogen (LANSS) Hinweise auf neuropathische Schmerzen? Verändern sich diese durch die Behandlung?
- Wie ist die Akzeptanz der FMS-Probanden gegenüber der Kältebehandlung?
- Finden sich unter Betrachtung der physiologischen Grundlagen Hinweise zur Erklärung der verschiedenen Ergebnisse?

### **3. Patienten, Material und Methoden**

#### **3.1. Studiendesign**

Bei der vorliegenden Studie handelt sich um eine nicht-randomisierte, kontrollierte, prospektive Studie zur Wirkung der seriellen Ganzkörperkältetherapie bei Patienten mit Fibromyalgie sowie einer gesunden Kontrollgruppe.

Untersuchungsort war die Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim, Abteilung für Rheumatologie, Physikalische Medizin und Osteologie.

Die Behandlung umfasste sechs Sitzungen in der Ganzkörperkältekammer innerhalb von zwei bis drei Wochen und wurde an Patienten mit definitiver Diagnose eines primären Fibromyalgie-Syndroms sowie einer gesunden Kontrollgruppe durchgeführt. Es erfolgte maximal eine Anwendung pro Tag. Untersucht wurden parallel zur Intervention Veränderungen von Entzündungsparametern im Blut. Zusätzlich erfolgte am FMS-Kollektiv im Verlauf die Erhebung des subjektiven Schmerzempfindens, der Beeinträchtigungen im Alltag, der Schmerzklassifizierung sowie weiterer subjektiver Parameter. Zur mittelfristigen Verlaufskontrolle der verschiedenen Parameter wurden die Probanden drei Monate nach der letzten Behandlung erneut einbestellt. Bezüglich des Studienablaufes sei auf Abb. 3 verwiesen (Versuchsgruppe).

Die Zustimmung der Ethik-Kommission am Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen lag vor (AZ 09/14). Die Teilnahme erfolgte freiwillig nach vorheriger mündlicher Aufklärung und wurde entsprechend den Bestimmungen der Ethikkommission durch eine schriftliche Einverständniserklärung bestätigt.

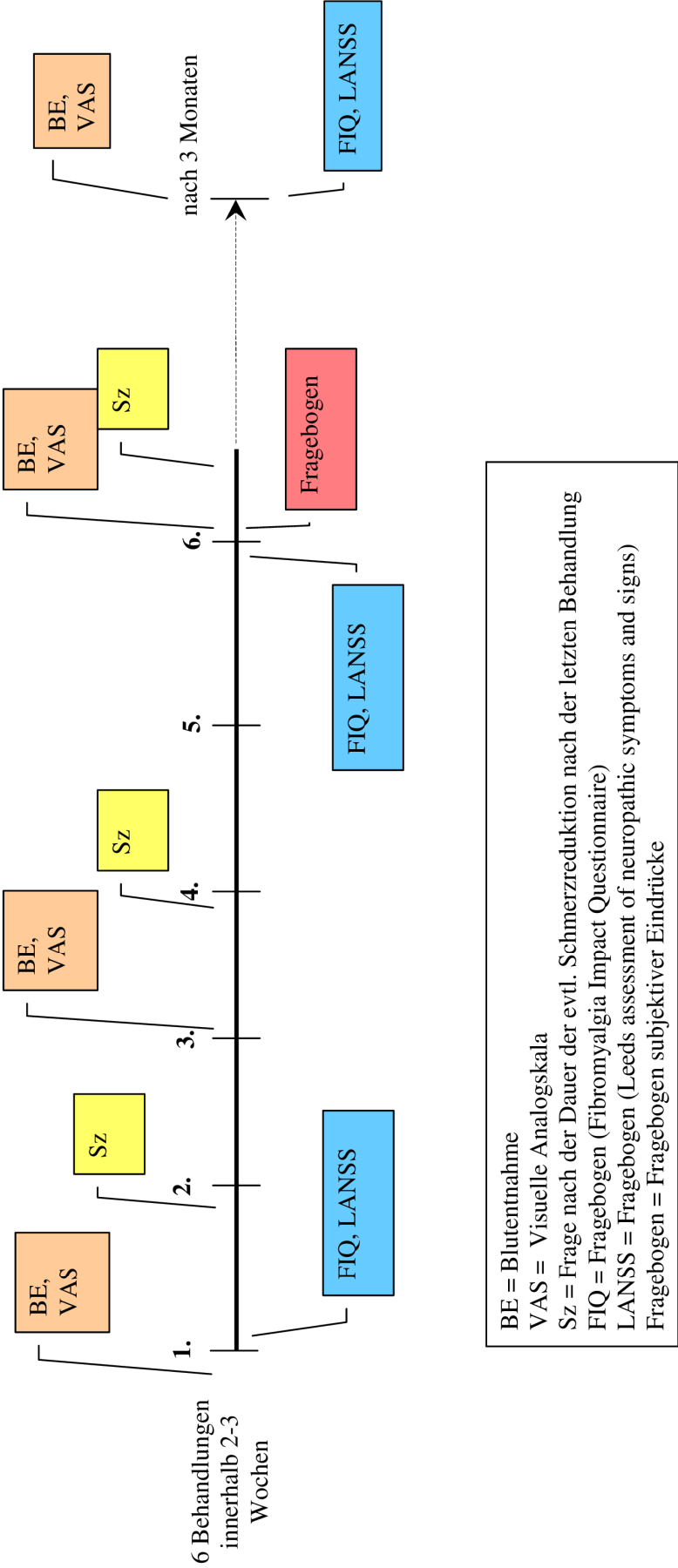


Abb. 3 Übersicht des Behandlungsablaufes der Versuchsgruppe

### 3.2. Die Ganzkörperkältekammer - „Kryosauna ‚SPACE CABIN‘“

Für die Studie zur Verfügung stand die Ein-Personen-Ganzkörperkältekammer „Kryosauna ‚SPACE CABIN‘“ (~230V, 50Hz, Seriennummer 1050, Herstellungsjahr 2013) der Firma Cryomed s.r.o. aus der Slowakei (vgl. Abb. 4-6).

Hierin stellt sich der Patient und wird mittels einer integrierten Hebebühne soweit nach oben gefahren, dass sein Kopf nicht mehr von der Kammer umgeben ist.

Dabei wird die Anlage lediglich mit Unterwäsche oder Badeanzug sowie dicken Socken bekleidet betreten. Die Hände werden zum Schutz vor der Kälte unter die Achselhöhlen verschränkt.

Das Starten der Kühlung sowie die Beobachtung des Patienten erfolgen stets durch eine außen stehende Person, um eventuelle Zwischenfälle abwenden zu können.



**Abb. 4** „Kryosauna ‚SPACE CABIN‘“ in Betrieb



Abb. 5 „Kryosauna ‚SPACE CABIN‘“, Innenraum

Die Temperatureinstellung erfolgt automatisch durch die Anlage. Bei einer standardmäßigen Einstellung von 3-30 [sec] (Stickstoffzufuhr – Pause) werden somit Temperaturen, abhängig von der Dauer der Behandlung sowie dem Füllungsstatus der Dewargefäße, von  $-110$  bis  $-170^{\circ}\text{C}$  erreicht. Im Schnitt lag die Temperatur für die Studie bei  $-130^{\circ}\text{C}$ .

Während der Studie wurde für die erste Behandlung eine Dauer von 90 sec eingestellt; bei den darauf folgenden Sitzungen durfte der Proband entsprechend seinem Empfinden wählen, ob eine Steigerung der Zeit gewünscht ist. Dies erfolgte bis zu max. 180 sec.





**Abb. 6** Einschubkammer zur manuellen Zufuhr

Zur Vorbereitung der Behandlung ist das Einbringen von flüssigem Stickstoff mit Hilfe von Dewargefäßen unter entsprechenden Schutzmaßnahmen nötig. Zusätzlich ist als weitere Sicherheitsmaßnahme während jeder Behandlung der Raumluft-Sauerstoffgehalt mittels eines Oxymeters zu überwachen ( $O_2$  soll  $> 19\%$ ).

### 3.3. Patientenkollektiv

Insgesamt nahmen 53 Personen an der Studie teil. Davon 23 Personen mit gesicherter primärer Fibromyalgie und 30 „Gesunde“ als Kontrolle. Tab. 2 zeigt Alter und Geschlechtsverteilung der beiden Gruppen.

**Tab. 2** Vergleich Versuchsgruppe zu Kontrollgruppe

<u>Versuchsgruppe</u>		<u>Kontrollgruppe</u>	
n =	23	n =	30
Alter:	58,57 ( $\pm 7,92$ ) Jahre	Alter:	34,5 ( $\pm 13,88$ ) Jahre
♂ : ♀	3:20	♂ : ♀	15:15

Für das *Patientenkollektiv mit FMS* fanden sich elf Personen aus der ortsansässigen Selbsthilfegruppe der Rheuma-Liga, zwei erfuhren durch ihre Anstellung an der Klinik von der Studie, zwei konnten von der Ambulanz und Station der Klinik vermittelt werden und weitere elf konnten durch Anschrieb an Probanden einer vorherigen Studie an der Klinik gewonnen werden.

## Patienten, Material und Methoden

Von diesen 26 Personen brachen drei vorzeitig ab. Gründe dafür waren leichte Nebenwirkungen (Verunsicherung durch Schwindel; 3mm große wegdrückbare Makulae distal an den Extremitäten sowie am Stamm), sowie fehlende Zeit durch private Verpflichtungen, sodass die Daten von 23 Personen in die Auswertungen einfließen konnten.

Das Kollektiv der Teilnehmenden bestand aus 20 weiblichen und drei männlichen FMS-Probanden mit einem Alter von 58,57 ( $\pm$  7,92) Jahren. Die Zeit seit Beginn der Schmerzchronifizierung betrug im Schnitt 14,28 ( $\pm$ 8,48) Jahre.

Für die *Kontrollgruppe (KG)* stellten sich 16 weibliche und 15 männliche Personen aus dem Bekanntenkreis sowie den Angestellten der Klinik zur Verfügung. Eine weibliche Probandin schied aufgrund eines akuten Harnwegsinfektes zwischenzeitig aus, sodass die Daten von 30 Personen in die Auswertung aufgenommen werden konnten. Das mittlere Alter der Kontrollgruppe lag bei 34,5 ( $\pm$ 13,88) Jahren.

Als Einschlusskriterien für die Studienteilnahme galten:

- die Einwilligungsfähigkeit des Probanden sowie die Unterzeichnung des Aufklärungsbogens
- männliche oder weibliche Probanden zwischen 18 und 80 Jahren
- das Vorliegen einer gesicherten primären Fibromyalgie, bzw. ihr Ausschluss (für die Kontrollgruppe)

Ausschlusskriterien waren:

- die Einnahme von Medikamenten mit Einfluss auf Zytokine (sogenannte Biologika)
- das Vorliegen einer Erkrankung mit erhöhter Kälteempfindlichkeit (Kälteagglutinerkrankung, Kälteurtikaria, Kälteasthma)
- das Vorliegen einer kryoglobulinämischen Vaskulitis
- das Vorliegen eines Raynaud-Syndroms
- das Vorliegen einer akuten rheumatologischen Erkrankung
- das Vorliegen fortgeschrittener Durchblutungsstörungen
- ein Z.n. Herzinfarkt oder Bypass-Operation
- das Tragen eines Herzschrittmachers
- eine unzureichend eingestellte arterielle Hypertonie ( $>160/100$ mmHg)
- das Vorliegen von akuten Blasen- und Nierenerkrankungen

## Patienten, Material und Methoden

- das Vorliegen einer akuten Infektionskrankheit
- Angstzustände (Klaustrophobie)
- ausgeprägte Sensibilitätsstörungen
- Körpergewicht über 120kg (maximale Traglast der Hebebühne)
- Teilnahme an einer anderen klinischen Studie in den letzten drei Monaten oder geplante Teilnahme an einer anderen Studie im Studienverlauf
- Beteiligung an der Organisation der Studie sowie mit ihnen Verwandte/Verschwägte
- Wiederteilnahme bei einem zuvor ausgeschiedenen Probanden
- Unfähigkeit, das Ziel, den Inhalt und die Durchführung der Studie verstehen zu können.

Die Durchführung der Studie erfolgte von März bis November 2014. Dabei fanden die Therapiesitzungen der Kontrollgruppe innerhalb des ersten Monats statt, die der FMS-Patienten erstreckte sich über die Monate April bis August.

### 3.3.1. Eingenommene Medikamente

Die erfragte Schmerzmedikation bei den FMS-Patienten ist in Tab. 3 gezeigt, inkl. Mehrfachnennungen.

**Tab. 3** Schmerzmedikation der FMS-Patienten

Eingenommene Schmerzmedikation, inkl. Mehrfachnennungen	Anzahl der Patienten, die das Medikament einnehmen (von n=23)
trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin, Doxepin, Trimipramin)	4
SSRI (Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren) (Fluoxetin, Sertralin)	2
SNRI (Selektive Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren) (Duloxetin (Cymbalta®))	3
GABA-Analoga (Gabapentin, Pregabalin (Lyrica®))	5
Myotonolytika (Tolperison, Tetrazepam)	2
Metamizol	4
NSAR (Arcoxia, Ibuprofen, Naproxen, Celebrex)	5
Opioide (Targin, Tramadol, Morphin, Fentanyl-TTS)	5
Paracetamol	1
bei Bedarf zusätzlich NSAR (Ibuprofen, Diclofenac)	2

bei Bedarf zusätzlich Novalgine	2
ohne feste Medikation, bei Bedarf NSAR (Ibuprofen, Diclofenac, Arcoxia)	5
ohne Medikation	4

### 3.4. Erhobene Parameter

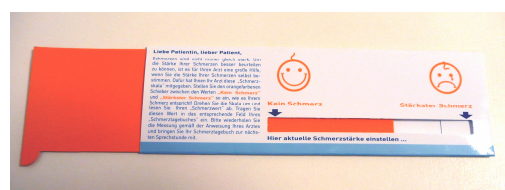
#### 3.4.1. Visuelle Analogskala (VAS)

Die Erhebung der subjektiven Schmerzstärke erfolgte mit Hilfe einer visuellen Analogskala (VAS) direkt vor der ersten Behandlung, nach der dritten und sechsten sowie nach drei Monaten. Dabei erfolgte nach der sechsten Behandlung die Frage sowohl nach dem aktuellen Schmerzempfinden, als auch einem Durchschnittswert der vergangenen Woche.

Die visuelle Analogskala ist ein häufig genutztes und gut validiertes Instrument zur Objektivierung der Schmerzstärke ausgehend vom subjektiven Empfinden einer Person. Grundlage ist eine 10cm lange horizontale Linie deren beiden Enden die Extreme „kein Schmerz“ und „schlimmster vorstellbarer Schmerz“ bilden. Der Patient soll auf diesem Kontinuum wählen, wo seine Schmerzen liegen. Dazu gibt es mittlerweile mehrere gleichwertige praktische Durchführungsmöglichkeiten, die jedoch innerhalb einer Studie konstant sein sollten (Ho et al. 1996).

In der vorliegenden Studie wurde der Einsatz einer Art ‚Rechenschieber‘ (vgl. Abb. 7) gewählt, unter mündlicher Anleitung der Patienten.

Aufgrund der subjektiv variierenden Schmerzbeschreibung eignet sich die Erhebung der Schmerzen mit einer VAS v.a. zur intraindividuellen Verlaufsbeschreibung, weniger als Vergleich der Schmerzstärke verschiedener Personen.



**Abb. 7** Schieber zur Angabe der Schmerzstärke

### **3.4.2. *Fibromyalgia-Impact-Questionnaire (FIQ)***

Am Tag der ersten und letzten Behandlung sowie ca. drei Monate nach dem Behandlungszyklus wurde der *Fibromyalgia-Impact-Questionnaire* (FIQ) von den Patienten ausgefüllt. Der deutsche FIQ ist ein verlässlicher und häufig genutzter Test, spezifisch für das FMS. Er beurteilt die durch die Fibromyalgie hervorgerufenen Einschränkungen der Person. Hierzu nimmt er Bezug auf die Verrichtung alltäglicher körperlicher Arbeit, Ausprägung der Schmerzen, Müdigkeit sowie psychische Faktoren (Offenbaecher et al. 2000). Die Bereitstellung des FIQ im Rahmen der Studie erfolgte kostenlos auf Anfrage bei Mapi Research Trust, Lyon, France (Fragebogen im Anhang).

### **3.4.3. *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS)***

Stets gemeinsam mit dem FIQ wurde der *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs* (LANSS) eigenständig ausgefüllt. Der LANSS ist ein validierter Screeningtest auf neuropathische Schmerzen. Dazu erfasst er typische Schmerzqualitäten und hilft damit das Ausmaß der neuropathischen Komponente abzuschätzen (Bennett et al. 2005).

Aus dem englischen Originalbogen (ebd.) wurden die sieben Fragen zu den Schmerzqualitäten in der deutschen Übersetzung von der Internetseite <http://www.fomt.info/Frageboegen/S-LANNS-deutsche-Version.pdf> (zuletzt geprüft am 22.08.2016) übernommen (Fragebogen im Anhang).

### **3.4.4. *Subjektiver Eindruck***

Zur Erfassung des subjektiven Eindruckes erfolgte zum einen nach der ersten, dritten sowie der sechsten Behandlung die Frage nach der ‚*Dauer der Schmerzreduktion im Anschluss an die Anwendung*‘. Dies wurde mündlich bei der nächsten Anwendung bzw., nach der letzten Sitzung, telefonisch durchgeführt.

Zum anderen wurde die *Zufriedenheit, Wirksamkeit* und *Wichtigkeit* direkt im Anschluss an die letzte Sitzung erhoben; hierzu diente ein Fragebogen in Form einer Likert-Skala. Die Zufriedenheit konnte mit den Schulnoten 1-6 beurteilt werden, während Wirksamkeit und Wichtigkeit als ‚sehr wirksam/wichtig‘, ‚wirksam/wichtig‘, ‚weniger wirksam/wichtig‘ oder ‚unwirksam/unwichtig‘ eingeschätzt werden konnten;

außerdem wurden positive sowie negative *Nebenwirkungen* erfragt (Fragebogen im Anhang).

### **3.4.5. Laboranalysen**

Neben den sechs Behandlungen wurden im Rahmen der Studie zu vier Zeiten Blutproben entnommen: vor der ersten Behandlung, nach der dritten und sechsten Behandlung sowie etwa drei Monate nach dem Behandlungszyklus.

Die Blutentnahme erfolgte mit Hilfe eines konventionellen Blutentnahmesystems (S-MONOVETTE®) in EDTA- (Plasmagewinnung) sowie Serum-Röhrchen.

Zur Optimierung der Ergebnisqualität erfolgten die Zwischenlagerung sowie der Transport zum Labor in einer mit Kühllakkus bestückten Styropor-Box. Außerdem wurde darauf geachtet, und in nahezu allen Fällen erfolgreich umgesetzt, Blutentnahme und Beginn der Zentrifugation innerhalb eines Zeitraumes von max. 30 Minuten durchzuführen.

Die Zentrifugierung fand nach folgendem Plan statt:

Serum	10 min	3500 U/min	15°C
Plasma	15 min	2850 U/min	4°C

Im Anschluss daran erfolgte das Abpipettieren in Eppendorf-Tubes sowie das Einfrieren und Lagern bei ca. -25°C sowie -80°C, je nach Verfügbarkeit, bis zu den auswertenden Tests.

Die Auswertung der laborchemischen Parameter erfolgte im Zentrallabor der Kerckhoff-Klinik mit Hilfe von Quantikine® ELISA der Firma R&D Systems für die Zytokine Human IL-10, Human IL-6, Human TNF- $\alpha$  sowie Human IL-1 $\beta$ /IL-1F2. Die Auswahl der zu messenden Zytokine erfolgte entsprechend vergleichenden Studien mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. Die Durchführung fand entsprechend der mitgelieferten Anleitung statt. Als Lesegerät der microplates diente das SUNRISE der Firma TECAN, Messwellenlänge 450nm.

Alle Ergebnisse wurden aus Serum-Proben erhoben. Zu TNF- $\alpha$  erfolgten zunächst Vergleichsmessungen aus Plasma- sowie Serum-Proben. Aufgrund überwiegend

unterhalb des messbaren Bereichs liegender Werte in der Plasma-Gruppe wurde sich für die alleinige Bestimmung aus Serum-Proben entschieden.

### 3.4.5.1. Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)

Das ELISA-Verfahren ist eine Anfang der 70er-Jahre entwickelte spezifische quantitative analytische Methode mit der sich auch sehr gering konzentrierte Moleküle wie Peptide/Proteinen, Hormone, Vitamine und Arzneimittel nachweisen lassen. Durch Antigen-Antikörper-Bindung verbunden mit enzymatischer Reaktion lässt sich ein konzentrationsabhängiger Farbumschlag hervorrufen, der wiederum mit Hilfe eines Photometers Rückschlüsse auf die ursprüngliche Antigen-Konzentration erlaubt (Aydin 2015).

### 3.4.5.2. Zytokine

Zytokine sind kleine lösliche Proteine oder Peptide die wichtig sind in der Koordinierung der Immunhomöostase. Sie regulieren Entzündungsreaktionen und Wundheilung und sind Teil des neuroimmunologischen Netzwerkes. Ihre systemische Wirkung entsteht, da die Immunzellen, die sie Ausschütten, ubiquitär vorkommen, sowohl innerhalb als auch außerhalb des ZNS. Durch autokrine sowie parakrine Stimulation ist ihr Wirkradius allerdings sehr kurz; ihre lokalen Effekte an spezifischen Zielzellen werden durch Rückkopplungsschleifen reguliert.

Zu chronischen Entzündungen kommt es, wenn es dauerhaft zu einem Zuviel an proinflammatorischen Zytokinen kommt, bspw. durch ein gestörtes Zusammenwirken pro- und antiinflammatorischer Zytokine.

Im Rahmen einer Infektion können bereits gering erhöhte Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine ein typisches Krankheitsverhalten (Fieber, Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Hyperalgesie) hervorrufen.

Auch Schmerzen korrelieren mit einer gestörten Zytokinbalance. Erhöhte Entzündungsmediatoren können durch eine periphere Sensibilisierung Schmerzen hervorrufen (Ahrens et al. 2012).

Von den untersuchten Zytokinen gehören sowohl TNF- $\alpha$  als auch IL-1 und IL-6 zu den proinflammatorischen; IL-10 wird zu den antiinflammatorischen Zytokinen gezählt.

### **3.5. Statistische Auswertung**

Vor der Auswertung wurden die Ergebnisse der Laboruntersuchung so angepasst, dass Messwerte unterhalb des Messbereiches ( $< \min$ ) durch Null ersetzt wurden.

Die deskriptive Darstellung der metrisch skalierten Parameter erfolgte 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%-Quartils, angegeben. Folgende Testverfahren kamen zum Einsatz:

der Mann-Whitney-Test für Gruppenunterschiede zwischen Versuchs- und Kontrollgruppe sowie der Wilcoxon-Test auf Unterschiede zur Baseline. Aufgrund von Mehrfachvergleichen wurden die p-Werte nach Bonferroni-Holm auf Signifikanz geprüft.

Ein  $p < 0,05$  wurde als statistisches Signifikanzniveau gewählt.

Die Auswertung erfolgte mit dem Programm R für Windows Version 3.01.

Die graphische Darstellung der signifikanten Resultate erfolgte in Form von Box-and-Whisker-Plots. Durch eine Box wird der Interquartilsabstand dargestellt, die Linie in der Box stellt den Median dar. Die lineare Erweiterung ober- und unterhalb der Box, die sogenannten Whiskers, stellen den Minimal- und den Maximalwert der jeweiligen Datenreihe dar. Die Abszissenachse (x-Achse) gibt die Messzeitpunkte, die Ordinatenachse (y-Achse) die ermittelten Werte mit entsprechender Skalierung wieder.



## 4. Ergebnisse

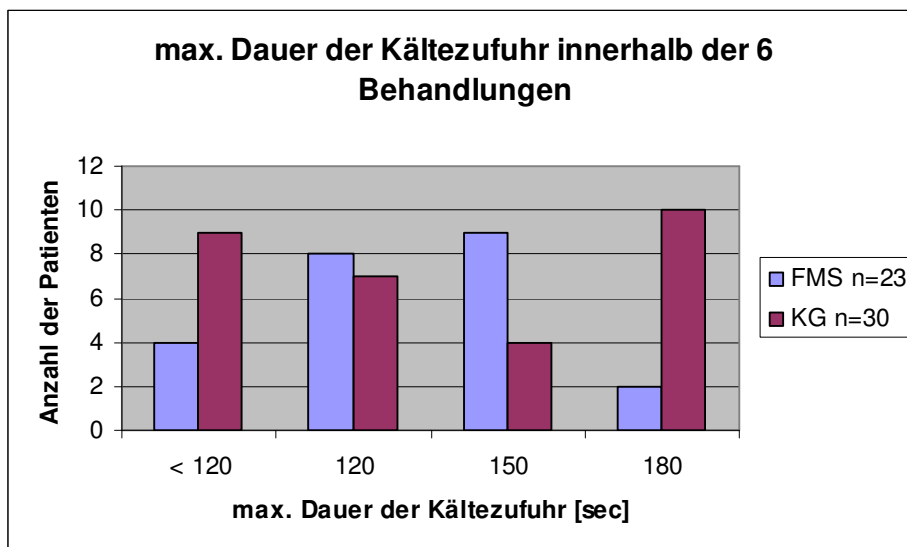
Die sechs Behandlungen wurden bei dem Versuch, sie innerhalb zwei bis maximal drei Wochen durchzuführen in der Kontrollgruppe im Schnitt innerhalb von 9,57 ( $\pm$  2,14) Tagen absolviert, unter den Erkrankten innerhalb von 14,83 ( $\pm$ 3,26) Tagen.

Bei den Blutentnahmen nach drei Monaten lag der Abstand zum letzten Behandlungstermin in der Kontrollgruppe bei 89 ( $\pm$ 11,94) Tagen, innerhalb des FMS-Kollektivs bei 94,13 ( $\pm$ 8,10) Tagen.

### 4.1. Dauer der Anwendungen

Nachdem die erste Behandlung in der Kältekammer stets mit 90 sec durchgeführt wurde, durfte jeder Proband bei den Folgesitzungen über die Dauer (bis zu 180 sec) selbst entscheiden. Während die Kälte von einigen als sehr angenehm empfunden oder ein gewisser Ehrgeiz vorlag und somit lange Behandlungszeiten gewählt wurden, entschieden sich andere unabhängig vom Benefit der Vorbehandlung aufgrund eines unangenehmen Kälteempfindens für kürzere Episoden.

Abb. 8 zeigt die maximal gewählte Kältezufuhr innerhalb der seriellen Anwendung sowohl für die FMS-Patienten wie für die Kontrollgruppe. Es zeigt sich, dass die Probanden der Kontrollgruppe sich überwiegend entweder für die kürzest mögliche Behandlungszeit (<120 sec) entschieden oder das Maximum (180 sec) austesteten. Bei den FMS-Patienten hingegen zeigt sich überwiegend eine maximale Verweildauer von 120-150 sec.



**Abb. 8** Dauer der Kältezufuhr innerhalb der 6 Behandlungen

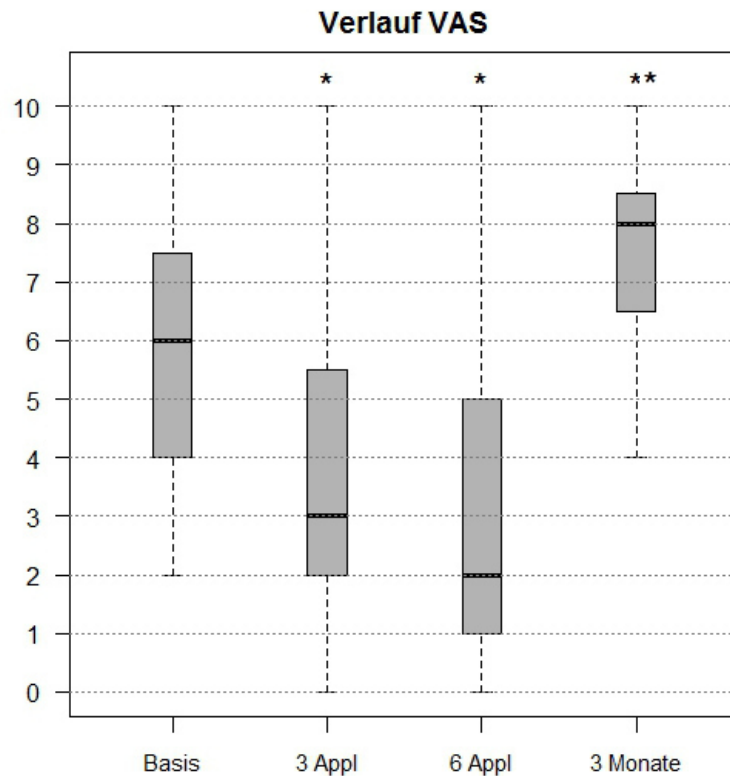
#### 4.2. Visuelle Analogskala

Wie Tab. 4 zeigt, ergibt sich innerhalb der sechs seriellen Anwendungen eine signifikante Reduktion des aktuellen VAS-Wertes zum Ausgangswert. Während vor den Behandlungen ein Mittelwert von 5,91 angegeben wurde, lag dieser nach der dritten Applikation bereits signifikant reduziert bei 4,00 und nach der sechsten Applikation weiter vermindert bei 3,43. Der Durchschnittswert der letzten Tage im Behandlungszeitraum wurde im Schnitt mit knapp 4,74 angegeben. Drei Monate nach der seriellen Applikation zeigte sich der VAS jedoch mit 7,17 signifikant höher als zum Ausgangszeitpunkt. Abb. 9 lässt neben der signifikanten Verbesserung der VAS-Werte konstant bleibende Ausreißer-Werte erkennen. Dies sind fünf Patienten, bei denen sich im gesamten Untersuchungszeitraum keinerlei Verbesserung findet; bis zur dritten Applikation sind es acht.

**Tab. 4** Ergebnisse der Visuellen Analogskala

	MW±SD FMS (n=23)	p-Wert*
VAS_Baseline	5,91 ± 2,33	
VAS_3Appl	4,00 ± 2,76	p < 0,001
VAS_6Appl	3,43 ± 2,86	p < 0,001
VAS_6Appl_Durchschnittswert	4,74 ± 2,32	
VAS_3Monate	7,17 ± 1,9	p < 0,002

\* p-Wert des Wilcoxon-Tests auf Unterschiede zu Baseline.



**Abb. 9** Verlauf der Ergebnisse der Visuellen Analogskala

\* signifikanter Unterschied der Ergebnisse zu Baseline ( $p < 0,001$ )

\*\* signifikanter Unterschied der Ergebnisse zu Baseline ( $p < 0,002$ )

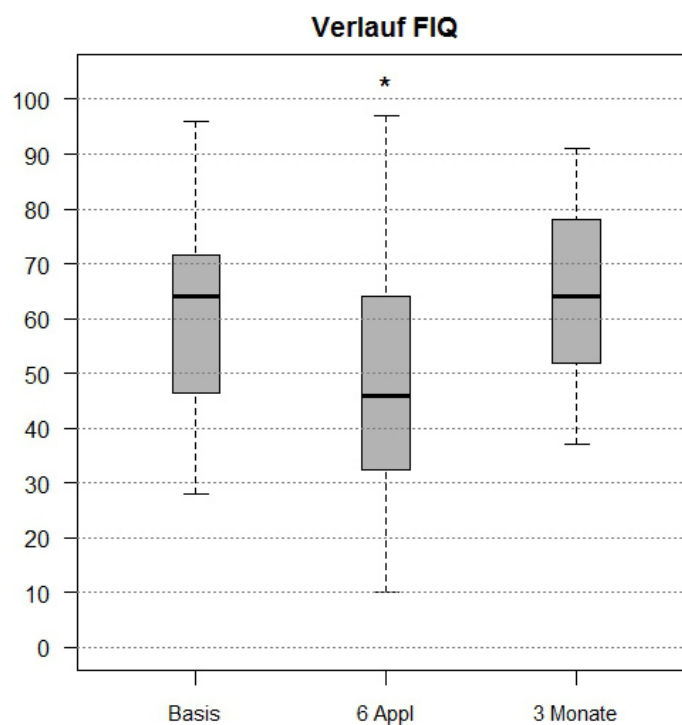
### 4.3. Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)

Die funktionelle Beeinträchtigung im Alltag, gemessen anhand des FIQ, spiegelt ebenfalls im Gesamtkollektiv eine Verbesserung innerhalb des Behandlungszeitraumes wider. Während zu Beginn ein Mittelwert von 60,7 vorlag verbesserte er sich im Verlauf der sechs Behandlungen signifikant auf 48,48. Sechs Probanden erzielten keine durch den Fragebogen messbaren Verbesserungen durch die Behandlung. Nach drei Monaten zeigte sich die alltägliche Beeinträchtigung mit 64,09 leicht verschlechtert zum Ausgangszeitpunkt. Tab. 5 gibt die Ergebnisse wider, Abb. 10 stellt die signifikante Verbesserung nach dem Behandlungszyklus dar.

**Tab. 5** Ergebnisse des Fibromyalgia Impact Questionnaire

	MW±SD <b>FMS (n=23)</b>	p-Wert*
FIQ_Baseline	60,7 ± 18,44	
FIQ_6Appl	48,48 ± 22,98	p < 0,001
FIQ_3Monate	64,09 ± 15,42	p < 0,397

\* p-Wert des Wilcoxon-Tests auf Unterschiede zu Baseline.



**Abb. 10** Verlauf der Ergebnisse des Fibromyalgia Impact Questionnaire

\* signifikanter Unterschied der Ergebnisse zu Baseline (p<0,001)

#### 4.4. Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS)

Die Ergebnisse des Fragebogens zur Erfassung neuropathischer Schmerzen zeigten sich im Verlauf recht konstant; sie sind in Tab. 6 abgebildet. Ein Wert von  $\geq 12$  und damit der Hinweis auf neuropathische Schmerzen ergaben sich vor den Behandlungen bei 15 Patienten, nach den Behandlungen bei 11 Patienten und nach drei Monaten bei 16 Patienten. Die Mittelwerte lagen zu Beginn bei 14,61. Insgesamt ließen sich hier im Beobachtungszeitraum keine signifikanten Veränderungen zu Baseline objektivieren.

**Tab. 6** Ergebnisse des Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs

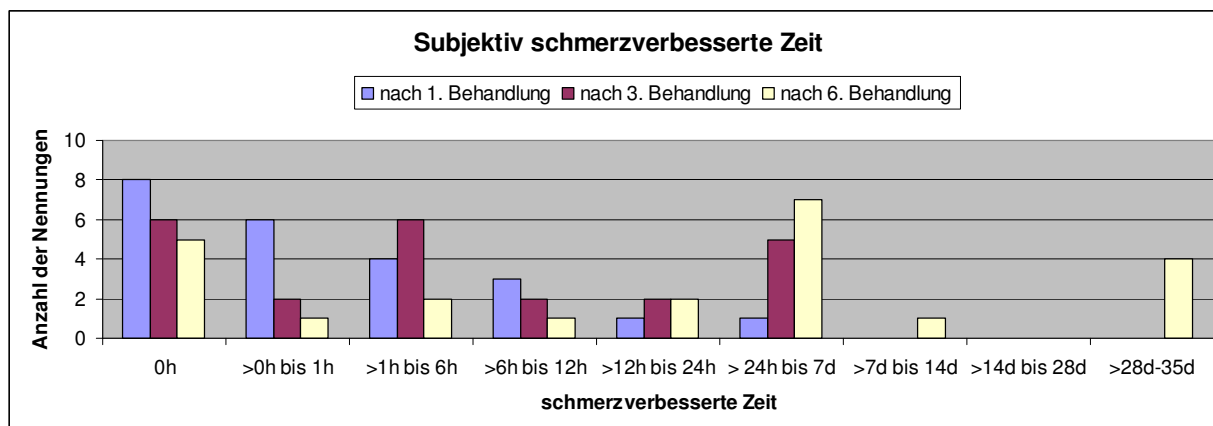
	MW±SD <b>FMS (n=23)</b>	p-Wert*
LANSS_Baseline	14,61 ± 6,71	
LANSS_6Appl	12,26 ± 7,62	p < 0,080
LANSS_3Monate	14,48 ± 6,69	p < 0,791

\* p-Wert des Wilcoxon-Tests auf Unterschiede zu Baseline.

#### 4.5. Subjektiver Eindruck

##### 4.5.1. Subjektiv geschätzte Zeit der Schmerzreduktion

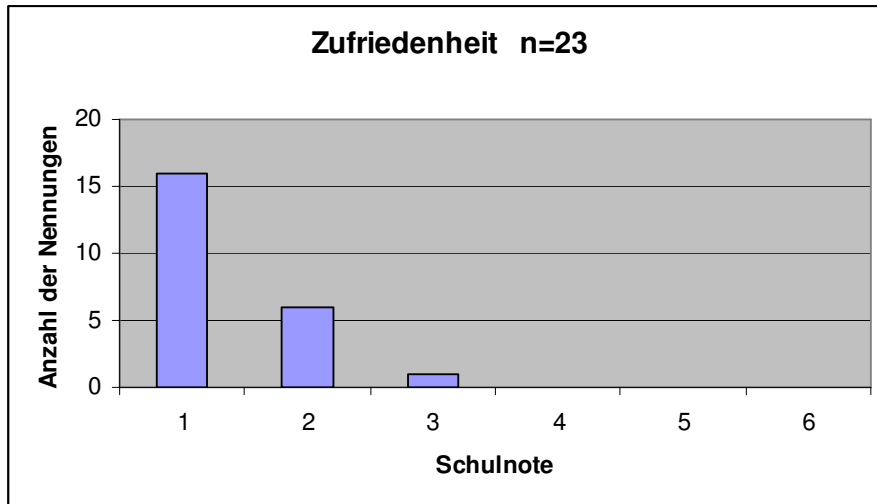
Die subjektiv eingeschätzte Zeit der Verbesserung der Schmerzen nach den jeweiligen Behandlungen ist in Abb. 11 aufgezeigt. Es zeigt sich mit ansteigender serieller Behandlung eine Zunahme der schmerzverbesserten Zeit. Während nach der ersten Behandlung acht der 23 FMS-Probanden keine Verbesserung angaben waren es nach der sechsten Behandlung noch fünf. Hingegen stieg die Anzahl der Patienten, die mehr als 24 Stunden von der Behandlung profitierten, von einem bei der ersten Behandlung auf zwölf nach der sechsten Behandlung.



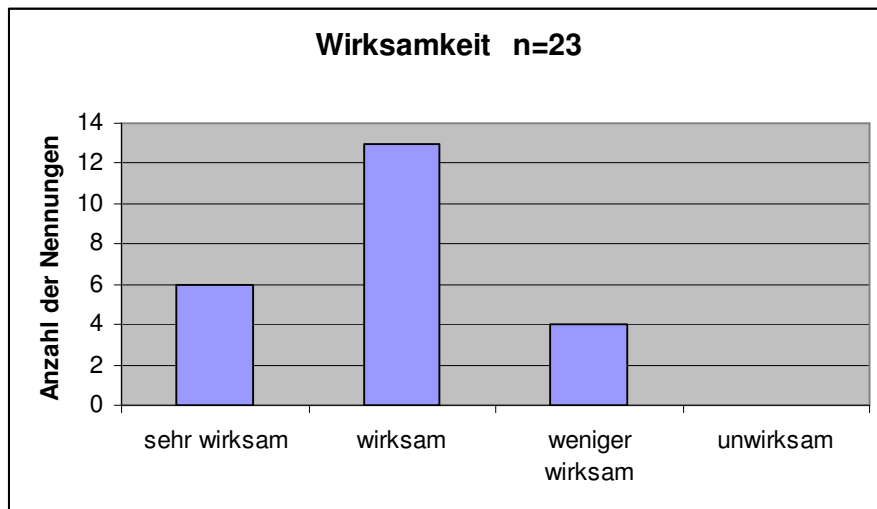
**Abb. 11** Subjektiv schmerzverbesserte Zeit

##### 4.5.2. Zufriedenheit, Wirksamkeit, Wichtigkeit

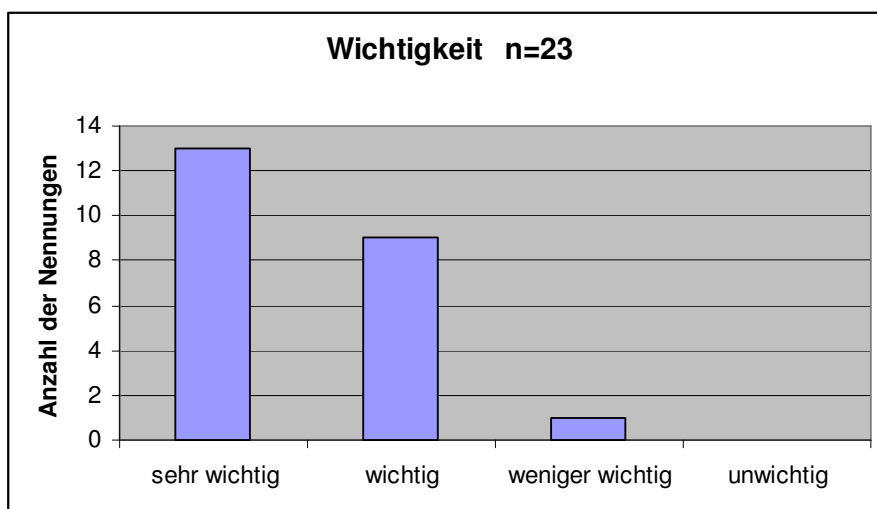
Die mit Beendigung des Behandlungszyklus erfragte subjektive Einschätzung des Verfahrens ist in den Abb. 12 bis 14 dargestellt. Insgesamt zeigt sich eine deutliche Zufriedenheit mit dem Verfahren bei einer akzeptablen Wirksamkeit. Die Wichtigkeit im Rahmen der bestehenden Therapiemaßnahmen wurde durchaus hoch eingeschätzt.



**Abb. 12** Zufriedenheit mit der Behandlung



**Abb. 13** Einschätzung der Wirksamkeit



**Abb. 14** Einschätzung der Wichtigkeit innerhalb der bestehenden Therapiemaßnahmen

### **4.5.3. Anamnestisch erhobene Nebenwirkungen**

Die offene Erfragung der Nebenwirkungen ergab ein eher buntes Bild subjektiver Patienteneindrücke.

- Acht Probanden gaben eine meist nur einmalige temporäre Schmerzverstärkung an.
- Zwei Patienten berichteten von kurzzeitigen makulopapulösen Exanthenen.
- Vier Patienten gaben nebenbefundlich eine deutliche Besserung ihres Schlafes und/oder Allgemeinzustandes durch die Kältebehandlung an.

### **4.6. Laboranalysen**

Die laborchemische Analyse ergaben sowohl für die FMS- wie für die KG-Gruppe niedrige Zytokin-Werte, die insbesondere bei IL-1 und TNF- $\alpha$  häufig auch unterhalb des messbaren Bereiches lagen. Zwischen den beiden Gruppen zeigten sich lediglich für IL-6 signifikante Unterschiede mit höheren Werten bei den FMS-Patienten.

Der intra-Gruppenvergleich mit Veränderungen zu Baseline ergab keine signifikanten Unterschiede. Leichte Tendenzen stellen sich jedoch heraus:

So zeigt sich in der Kontrollgruppe für jedes proinflammatorische Zytokin ein Abfall der Konzentration bei Vergleich des Ausgangswertes (Baseline) zur Blutprobe nach der sechsten Behandlung (6. Appl.). So sinkt er bei IL-1 von 0,07 pg/ml auf 0,03 pg/ml ( $p < 0,625$ ), bei IL-6 von 0,87 pg/ml auf 0,57 pg/ml ( $p < 0,112$ ) und TNF- $\alpha$  von 12,1 pg/ml auf 7,16 pg/ml ( $p < 0,274$ ). Das antiinflammatorische Zytokin IL-10 hingegen steigt adäquat von 8,95 pg/ml auf 11,85 pg/ml ( $p < 0,181$ ) an.

Innerhalb der FMS-Gruppe zeigen sich gleiche Tendenzen für IL-1 sowie IL-6 (IL-1 sinkt von 0,35 pg/ml auf 0 pg/ml ( $p < 0,250$ ); IL-6 sinkt von 4,35 pg/ml auf 4,02 pg/ml ( $p < 0,432$ )).

Anders als man es für ein entzündungshemmendes Geschehen jedoch erwarten würde, kommt es bei den FMS-Patienten zum Abfall der antiinflammatorischen IL-10-Werte. Diese fallen von 13,94 pg/ml auf 10,25 pg/ml ( $p < 0,635$ ) und bis zur Drei-Monatskontrolle auf 6,97 pg/ml ( $p < 0,273$ ). TNF- $\alpha$  zeigt eine Tendenz zum Anstieg (0,56 pg/ml auf 0,62 pg/ml ( $p < 0,762$ )).

Tab. 7 gibt alle statistisch erhobenen Ergebnisse zu den Laboranalysen wieder. Abb. 15 verdeutlicht die signifikanten Unterschiede der IL-6-Werte für die FMS-Probanden im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Ergebnisse

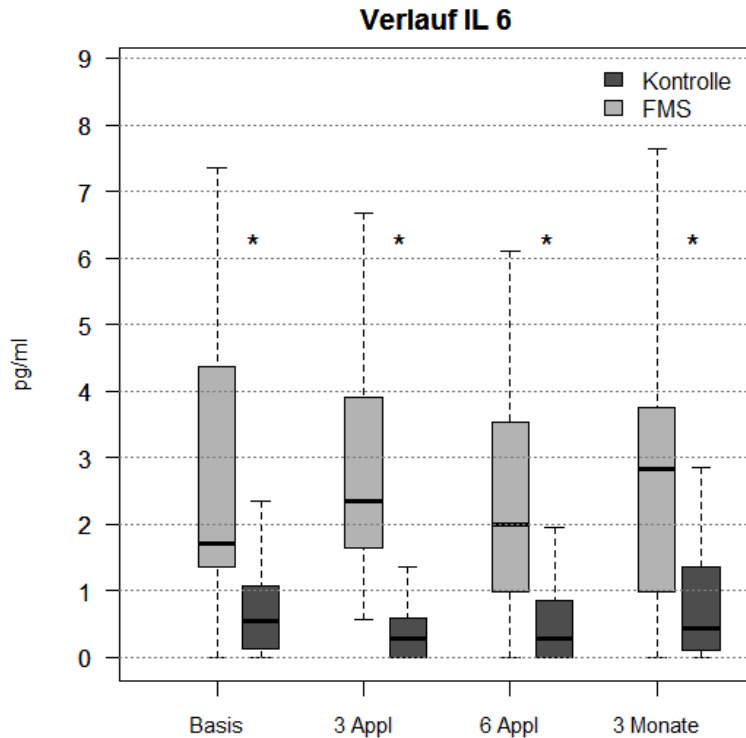
**Tab. 7** Ergebnisse der Laboruntersuchung als arithmetischer Mittelwert sowie Ergebnisse der statistischen Berechnungen

	MW±SD [pg/ml]		p-Wert #	p-Wert*	
	FMS (n=23)	KG (n=30)	Gr. KG vs FMS	FMS	KG
IL1_baseline	0,35 ± 1,22	0,07 ± 0,3	p = 0,672		
IL1_nach 3.Appl.	0,09 ± 0,45	0,02 ± 0,11	p = 0,754	p = 0,250	p = 0,875
IL1_nach 6.Appl.	0 ± 0,02	0,03 ± 0,12	p = 0,457	p = 0,250	p = 0,625
IL1_nach 3 Mo.	0,12 ± 0,4	0,01 ± 0,04	p = 0,958	p = 0,625	p = 0,531
IL6_baseline	4,35 ± 6,19	0,87 ± 1	p < 0,001		
IL6_nach 3.Appl.	4,65 ± 6,69	0,68 ± 1,11	p < 0,001	p = 0,372	p = 0,123
IL6_nach 6.Appl.	4,02 ± 5,69	0,57 ± 0,71	p < 0,001	p = 0,432	p = 0,112
IL6_nach 3 Mo.	3,77 ± 5,3	0,86 ± 1,04	p < 0,001	p = 0,463	p = 0,874
IL10_baseline	13,94 ± 19,67	8,95 ± 11,97	p = 0,649		
IL10_nach 3.Appl.	9,47 ± 14,09	14,31 ± 24,37	p = 0,752	p = 0,426	p = 0,495
IL10_nach 6.Appl.	10,25 ± 14,72	11,85 ± 13,73	p = 0,421	p = 0,635	p = 0,181
IL10_nach 3 Mo.	6,97 ± 13,29	7,2 ± 9,81	p = 0,407	p = 0,273	p = 0,066
TNFα_baseline	0,56 ± 0,92	12,1 ± 62,98	p = 0,537		
TNFα_nach 3.App	0,71 ± 1,37	14,25 ± 75,37	p = 0,786	p = 0,688	p = 0,865
TNFα_nach 6.App	0,62 ± 1,25	7,16 ± 35,81	p = 0,795	p = 0,762	p = 0,274
TNFα_nach 3 Mo.	1,23 ± 2,13	2,54 ± 8,85	p = 0,751	p = 0,226	p = 0,495

# p-Wert des Mann-Whitney-Tests auf Gruppenunterschiede zwischen der KG und FMS.

\* p-Wert des Wilcoxon-Tests auf Unterschiede zu Baseline.





**Abb. 15** Verlauf der Ergebnisse der IL-6-Messungen im Vergleich FMS- zu Kontrollgruppe

\* signifikanter Unterschied zwischen FMS zur Kontrolle ( $p < 0,001$ )

#### 4.7. Unerwartete Beobachtungen

Neben den standardisiert erhobenen Parametern ließen sich einige unerwartete Aspekte unklarer Bedeutung beobachten.

- Sieben Patienten war diese Behandlungsmethode bereits von vorherigen Reha-Aufenthalten bekannt. Trotz mehrmonatigem Zurückliegen dieser Behandlungen sprachen diese Patienten häufig frühzeitiger mit einer Schmerzreduktion an als Erstanwender.
- Der Ort des häufig klar abzugrenzenden Gebietes des stärksten Kälteempfindens variierte deutlich (Oberschenkel hinten/vorne, Kniekehlen, Waden).
- Die Temperaturgrenze, bei der Probanden häufig äußerten, dass sie ab dort die Wirkung der Kälte „so richtig“ spüren, lag bei  $-130^{\circ}\text{C}$ .
- Es zeigten sich deutliche Unterschiede bzgl. des Aufsteigens des Stickstoffes über das Gerät hinaus, was stets als unangenehm erlebt wurde und bei einzelnen Personen verstärkt auftrat. Mit fülligen Körperproportionen ließ es sich jedoch

## Ergebnisse

nicht eindeutig wiederholt in Zusammenhang bringen. Auch bzgl. der eingebrachten Hautfeuchtigkeit zeigte sich kein offensichtlicher Zusammenhang.

- Sehr häufig wurde von einem insgesamt fitteren Wohlbefinden während dem Behandlungszyklus berichtet sowie einer deutlich besseren Schlafqualität.
- Einige berichteten v.a. nach der ersten Anwendung von einer kurzen Schmerzverschlimmerung einige Stunden später.
- Der Grad des „Stresspegels“, mit dem ein Patient zur Behandlung kam, schien die anschließende Zeit der Schmerzreduktion negativ zu beeinflussen.

### **4.8. Zusammenfassung der Ergebnisse**

Durch die serielle Ganzkörperkältebehandlung zeigte sich in der FMS-Gruppe

- > eine signifikante Besserung der Schmerzen anhand der Visuellen Analogskala im Zeitraum der Behandlung.
- > eine signifikante Verschlechterung der Schmerzen anhand der Visuellen Analogskala drei Monate nach der Behandlung, d.h. keine mittelfristig anhaltende Schmerzlinderung.
- > eine signifikante Verbesserung der alltäglichen Beeinträchtigung (FIQ) im Zeitraum der Behandlung.
- > ein nicht-Ansprechen, gemessen anhand FIQ und VAS, bei etwa einem Achtel für beide Tests (3 Pers.), und einem weiteren Fünftel (5 Pers.) für nur einen Test.
- > keine signifikanten Veränderungen der molekularen Zytokinspiegel.

Als Laborparameter erwies sich bei den FMS-Patienten lediglich IL-6 signifikant höher im Vergleich zur Kontrollgruppe.

## **5. Diskussion**

### **5.1. Allgemeine Therapieprobleme, Vor- und Nachteile der durchgeführten Studie**

Die Symptome der Fibromyalgie, häufig bestehend aus generalisierten Schmerzen, Schlafstörungen und verminderter Leistungsfähigkeit, bilden einen Komplex, der in seiner Konsequenz auf Lebensqualität und Lebensfreude nicht unterschätzt werden darf. Dabei stellt sich die Therapie aufgrund der offensichtlichen Heterogenität dieses Syndroms nach wie vor als sehr schwierig dar. Sowohl medikamentöse wie auch physikalische Therapieoptionen zeigen in der Mehrzahl eine ungenügende Wirksamkeit. Akzeptable Behandlungserfolge eröffnen sich daher meist erst durch ein polymodales, interdisziplinäres Therapiekonzept. Dieses muss dabei stets individuell auf den Patienten abgestimmt werden, da die Symptome unterschiedlich auf die gleiche Therapie ansprechen.

Aus einer kleinen Anzahl an Studien zur Ganzkörperkältebehandlung beim Fibromyalgie-Syndrom leiten sich positive Therapieergebnisse bei einzelnen Patienten ab. In der Gesamtschau, und unter Anbetracht gewisser negativer Erfahrungen, haben diese jedoch bisher nicht zur weiten Verbreitung dieser therapeutischen Möglichkeit geführt. Die Ergebnisse dieser Studie reihen sich in jenes Bild der nur vereinzelt guten Wirksamkeit ein.

Ausgehend von der Pilotstudie unter *Lange* (Lange et al. 2008) wurden, um möglichst signifikante Ergebnisse durch diese Studie erzielen zu können, 30 Personen in die Kontrollgruppe aufgenommen, während für das Untersuchungskollektiv 23 Personen gewonnen werden konnten. Die alters-, geschlechts- sowie zahlenmäßigen Unterschiede zwischen Versuchs- und Kontrollgruppe waren deutlich, mit entsprechender Einschränkung der Vergleichbarkeit. Eine Randomisierung war in diesem Rahmen nicht gegeben. Da ausschließlich die Wirkung einer seriellen Kälteanwendung im Alltags-Setting untersucht wurde, wären bei einer Fibromyalgie-Kontrollgruppe allerdings auch keine Veränderungen zu erwarten. Gleichzeitig ergibt sich eine wesentliche Limitation für sämtliche Schlussfolgerungen der Ergebnisse. Gleiches gilt für die fehlende Verblindung, die bei dieser Therapiemethode äußerst schwierig erscheint. Die Idee geringere Temperaturen als Kontrollgruppe einzusetzen erscheint, aus der Erfahrung, dass einige Patienten erst bei deutlicher Kälte (etwa  $-130^{\circ}\text{C}$ ) die spontane Angabe eines

## Diskussion

Wirkungsgefühls angeben, wenig sinnvoll. Eine weitere Schwäche zur Erlangung eines möglichst objektiven Bildes stellt die Selektion des Patientenkollektives dar. Eingeschlossen sind nur Fibromyalgie-Patienten, die sich auf eine Anfrage hin für diese Studie gemeldet haben. Das Kollektiv zeigt also ein höheres Maß an Eigeninitiative und Neugier für neue Therapiemaßnahmen sowie eine fehlende Abschreckung durch die Ankündigung des Einsatzes von Kälte, als es bei einer Reihenanfrage im Rahmen einer stationären Behandlung zu erwarten wäre. Als Stärken dieser Studie kann ihr prospektives, teilweise mit einer gesunden Kontrolle vergleichendes Setting sowie ihre gute Wiederholbarkeit angesehen werden.

Der Einsatz eines *offenen Kältekammersystems* in der Pilotstudie von *Lange* erwies sich als effektiv, sodass ihr Einsatz in dieser Studie wiederholt wurde. In einer vergleichenden Studie an gesunden jungen Männern unter *Hauswirth et al.* im Jahr 2013 zeigte sich die offene bzw. partielle Kältekammertherapie dem geschlossenen System jedoch leicht unterlegen bzgl. der Senkung der Hauttemperatur und Herzfrequenz sowie dem Anstieg des Norepinephrins. Die Behaglichkeit wurde demgegenüber in der geschlossenen Kammer etwas negativer erlebt.

Auffallend in der vorliegenden Studie ist die Vielfalt der *eingegenommenen Schmerzmedikamente* unter den Fibromyalgie-Patienten, die dabei häufig nicht den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien entsprechen (vgl. Kapitel 1.3.5 – *Fibromyalgie, Therapie*). Gerade der Einsatz klassischer Schmerzmedikamente, von denen ausschließlich Paracetamol in den Leitlinien Erwähnung findet, erfolgt häufig. Als Erklärung für die abweichende Behandlung kann unter anderem ein gewisses Maß an Therapieversuchen bei insgesamt schlechtem Ansprechen auf therapeutische Maßnahmen vermutet werden.

### **5.2. Verbesserung des Gesundheitszustandes**

Die zur Erhebungen des aktuellen Gesundheitszustandes durchgeführten Methoden (VAS und FIQ) zeigen im Mittel eine deutliche Verbesserung jeweils im Anschluss an die Behandlung, welche sich in der seriellen Anwendung zunehmend steigert. Dabei fällt auf, dass einige Ausreißer konstant schlechte Werte beibehalten, während der Mittelwert aller Probanden signifikant absinkt. Etwa ein Viertel der Teilnehmenden

## Diskussion

könnte demnach als therapierefraktär bezeichnet werden, während überwiegend kurze positive Effekte auftreten.

Die zunehmenden Verbesserungen durch die serielle Anwendung spiegeln sich auch in den Ergebnissen auf die Frage nach der subjektiv geschätzten Zeit der Schmerzreduktion wider, welche in Abb. 11 aufgezeigt ist. Insgesamt lassen sich auch diese Daten in dem Sinne deuten, dass wenige Probanden deutlich von den Anwendungen profitieren mit einer Verbesserung ihrer Schmerzen von bis zu 35 Tagen, während ein anderer Teil keinerlei Gewinn erfährt. Die Tatsache, dass nur etwa die Hälfte der Behandelten durch die sechs Anwendungen mehr als 24 Stunden eine Verbesserung wahrnimmt, verdeutlicht jedoch den insgesamt betrachtet nur limitierten Nutzen des Therapieverfahrens.

Beide Messmethoden ergaben nach Ablauf von drei Monaten nach dem Anwendungszyklus eine Verschlechterung der Gesundheit im Vergleich zum Ausgangswert. Dies wirft die Frage eines möglicherweise langfristigen negativen Effektes durch die Kälteanwendung auf. Als am wahrscheinlichsten lässt sich eine überschießende Reaktion aufgrund des Wegfalls des „Reizes“ auf die zunächst stattgefundenen Schmerzverbesserung im Rahmen der Adaptation durch die GKKT annehmen. Dies würde die These stützen, den Einsatz einer erfolgreichen physikalischen Therapiemaßnahme auf Dauer anzustreben. Alternativ könnte die Verschlechterung jahreszeitlichem Einfluss unterliegen, der subjektiv häufig berichtet wird. Die Kontrolluntersuchung erfolgte von August bis November.

Weiterhin lässt sich hinterfragen, ob die hier durchgeführten „Reizserien“ bei den nicht ansprechenden Patienten möglicherweise noch zu kurz waren um eine Adaptation zu erzielen.

Für den *Vergleich der Auswirkungen* einer Ganzkörperkältetherapie bei Fibromyalgie-Patienten steht nur eine kleine Anzahl veröffentlichter Studien zur Verfügung, welche zudem nur eine mäßige bis geringe Qualität aufweisen. Das Vorhandensein einer Kontrollgruppe, einer Randomisierung sowie einer großen Studienpopulation ist häufig nicht gegeben, sodass nur eine empirische Interpretation möglich ist.

## Diskussion

Die erste veröffentlichte Pilotstudie findet sich im Jahr 1990 von *Stratz* (Stratz et al. 1991a); es ist eine nicht-kontrollierte prospektive Studie innerhalb einer 4-wöchigen stationären Behandlung (inklusive GKKT) deren Erfolge bei zehn Patienten evaluiert wurden. Signifikante Veränderungen finden sich sowohl für ihre analgetische Wirkung als auch für den Rückgang vegetativer und funktioneller Symptome. Bereits hier bietet sich eine deutliche Unterscheidung bzgl. der Ansprechrate und daraus abgeleitet eine Einteilung in Responder und Non-Responder im Verhältnis sechs zu vier. Vier Wochen nach der Therapie konnte bei den Respondern sogar ein weiterer Abfall der Schmerzen gemessen werden.

*Samborski* (Samborski et al. 1992) untersuchte bei 34 Patienten in zwei Einzelanwendungen im Cross-over-Design die kurzfristigen analgetischen Auswirkungen zwischen einer GKKT und einer Wärmebehandlung in Form einer Rücken-bedeckenden Fango-Anwendung. Während durch die Fango-Behandlung kaum ein Benefit objektivierbar war, zeigte die einmalige GKKT hochsignifikante Verbesserungen, die über zwei Stunden anhielten.

Zu berücksichtigen ist hier, dass bereits lediglich durch die Unterscheidung in lokale und Ganzkörperapplikation differente Resultate zu erwarten sind.

Ebenfalls in Form von Einzeluntersuchungen erfolgten die Studien unter *Gutenbrunner* (Gutenbrunner et al. 1999a, Gutenbrunner et al. 1999b), allerdings lediglich mit einer Kälte von  $-67^{\circ}\text{C}$ . In einem intraindividuellen Vergleich bei 17 Patienten prüfte er die Auswirkungen durch eine GKKT, ein thermoindifferentes Schwefelbad sowie eine 60-minütige Ruhephase als Kontrolluntersuchung in einem Mindestabstand von sieben Tagen. Auch hier findet sich eine signifikante Verbesserung durch die GKKT bzgl. Schmerzen und Wohlbefinden, wobei die Ergebnisse des Schwefelbades noch ausgeprägter sind.

Eine größere Studie mit insgesamt 120 Patienten, von denen 41% die Diagnose einer Fibromyalgie aufwiesen, erfolgte wiederum als nicht-kontrollierte Studie im Rahmen einer vierwöchigen stationären Rehabilitation (Metzger et al. 2000). Neben der erneut gezeigten signifikanten analgetischen Wirkung wird von häufigen Therapieabbrüchen, v.a. unter den Fibromyalgie-Patienten, berichtet, bei einer insgesamt positiven subjektiven Einschätzung der Behandlung durch die Probanden.

## Diskussion

Eine hohe Abbruchrate von 53% wird ebenfalls in der Studie von *Kurzeja* dargestellt (Kurzeja et al. 2003). Diese an 66 Patienten im Rahmen einer drei- bis vier-wöchigen Rehabilitation durchgeführte Studie erfolgte nach Randomisierung zur GKKT (n=38) oder wechselnden Wärmetherapieverfahren (Moorbad, Heißluft im täglichen Wechsel; n=28) in Kombination mit intensiver Bewegungstherapie. Nach Abzug der zahlreichen drop-outs innerhalb der GKKT (n=18) zeigte sich für beide Verfahren innerhalb der multimodalen Therapie eine signifikante analgetische Wirkung bei einer deutlich besseren Gesamteinschätzung in der GKKT-Gruppe.

2013 erfolgte unter *Bettoni* (Bettoni et al. 2013) eine serielle kontrollierte Studie an 100 FMS-Patienten, bei der innerhalb von drei Wochen 15 Anwendungen in Kombination mit einem 30-minütigen Sportprogramm durchgeführt wurden. Neben der analgetischen Nachweiserbringung konnten durch Fragebögen positive Effekte auf die Lebensqualität gezeigt werden.

Ausgehend von den konsequent signifikanten Verbesserungen der mittleren VAS-Werte in allen bisher zur Verfügung stehenden Studien festigt auch diese Untersuchung, mit entsprechenden Ergebnissen, die Annahme der analgetischen Wirksamkeit der GKKT bei Fibromyalgie-Patienten.

Für die Frage nach dem *Maß der Verbesserungen*, sei ein Blick auf die Differenzen der VAS-Werte durch die Behandlung geworfen. Insgesamt betrachtet finden sich VAS-Abfälle von im Mittel 1,5 - 5 Punkten auf der Skala. Dabei werden nach einer einmaligen Anwendung Besserungen von 1,74 bzw. 3,56 bei *Samborski*, 1,5 bei *Gutenbrunner* und 3 bei *Metzger* berichtet. Nach drei- bis vier-wöchiger multimodaler Therapie inkl. GKKT finden sich Differenzen von 1,5 bzw. 2,6 (Responder) bei *Stratz*, die sich nach weiteren vier Wochen bis auf 4,4 weiter verbessern; *Kurzeja* zeigt ein Benefit von etwa 2, während *Metzger* von 4 berichtet. Die von *Bettoni* präsentierte Differenz von etwa 5 passt bei relativer Betrachtung aufgrund erhöhter Ausgangswerte (9 statt sonst ca. 6) ebenfalls ins vorliegende Bild einer konsequenten Schmerzreduktion von etwa 2 bis 3 Punkten auf der Visuellen Analogskala.

Ein verändertes Bild der Wirksamkeit stellt sich bei der differenzierten Beobachtung der Resultate dar. Die in dieser Studie offenbarten Unterschiede zwischen therapie-

## Diskussion

refraktären sowie gut ansprechenden Patienten durch VAS und FIQ bestätigen sich durch die bereits 1990 durch *Stratz* vollzogene *Einteilung in Responder und Non-Responder*. Gestützt wird diese Abstufung ebenfalls durch die hohen Abbruchraten wie sie von *Kurzeja* berichtet werden, mit dem Hinweis, dass deren Ursache überwiegend in Unwirksamkeit oder Schmerzzunahme liegt.

Denkbar als Erklärung für diese verschiedenen gute Ansprechbarkeit der Patienten sind divergierende pathogenetische Mechanismen in der Entstehung des Krankheitsbildes sowie die eingangs geschilderten allgemeinen Therapieprobleme der Fibromyalgie.

Die Besserung des global testenden FIQ in dieser Studie stützt die Aussagen über die positiven Entwicklungen *vegetativer und funktioneller Symptome, der Schlafqualität sowie Angst- und Befindlichkeit*, wie sie von *Stratz* aus dem stationären Setting berichtet werden; ebenso die von *Bettoni* vorgelegte Zunahme der *Lebensqualität*.

Ein Vergleich lässt sich auch mit der Studie von *Rymaszewska* (*Rymaszewska et al. 2008*) ziehen, in der positive Effekte von 15 Kälteanwendungen über drei Wochen bei Patienten mit Depression und Angststörung gezeigt werden. Die Besserung dieser häufig mit der Fibromyalgie eng verknüpften Symptome lässt, unabhängig der analgetischen Wirkungen, den Versuch der GKKT als additive Therapie bei komorbiden psychischen Symptomen in Erwägung ziehen.

Positive Effekte der GKKT finden sich ebenfalls in der Studie von *Szczepańska-Gieracha* (*Szczepańska-Gieracha et al. 2014*) bei Schmerzerkrankungen peripherer sowie spinaler Genese. Zwar zeigt sich ihr größter Nutzen bei einem schlechten mentalen Status, doch auch insgesamt wird von einer Hebung der Stimmung und des Wohlbefindens, und damit folglich der Lebensqualität berichtet. Der Einsatz muss sich demnach nicht auf das Vorliegen manifester psychischer Erkrankungen beschränken um Verbesserungen des Wohlbefindens hervorzurufen.

Die Erhebung von *Langzeiteffekten* über den Zeitraum der Anwendungen hinaus findet sich ausschließlich bei *Stratz*. Hier wurden die VAS-Werte nach vier Wochen erneut erhoben. Während sich bei den Respondern ein weiterer Abfall findet, präsentiert er sich im Gesamtkollektiv wieder leicht verschlechtert, allerdings weiterhin noch unter Anfangsniveau. Hieraus lässt sich vermuten, dass der Zeitraum von drei Monaten, wie er in dieser Studie als Nachbeobachtungszeitraum gewählt wurde, zu lange ist um noch positive Effekte aufweisen zu können. Berichte von Verschlechterungen, wie sie sich in



## Diskussion

dieser Studie nach drei Monaten zeigen, geben Anlass zur Wiederholung der Kontrolle der Nach-Therapie-Zeit.

Bemerkenswert sind die Unterschiede bezüglich der *Abbruchraten*. Während in den Studien von *Metzger* und *Kurzeja* von Abbrüchen um die 50% unter den FMS-Patienten durch GKKT-Anwendungen berichtet wird, werden in den übrigen Studien kein vorzeitiges Ausscheiden und keine Nebenwirkungen beschrieben. Die von *Kurzeja* berichteten Gründe, die stets innerhalb der ersten drei Behandlungen zum Abbruch führten, sind Schmerzzunahme (bis zu 24 Stunden), Unwirksamkeit, ausgeprägte Angst/Panik sowie Hautveränderungen.

Als *Ursachen oder Störquellen* der variierenden Angaben zum Einfluss bzw. der Wirksamkeit der GKKT mögen die verschiedenen Studien-Voraussetzungen gesehen werden: das eingesetzte Verfahren (offen vs. geschlossenes System), die verwendete Temperatur, die Anzahl der täglichen Anwendungen, die Dauer der Anwendungen, die Länge des Zeitraums der Anwendungen, zusätzlich durchgeführte Therapiemaßnahmen oder schlicht die individuelle Ansprechbarkeit der Patienten.

Diese Studie ist vermutlich die erste, die den Einsatz eines offenen Kammersystems bei FMS-Patienten untersucht; der Vergleich der VAS-Werte lässt dabei von einem entsprechenden Nutzen zum geschlossenen System ausgehen.

Die mehrmals tägliche Anwendung der GKKT, wie sie bei *Metzger* und *Stratz* erfolgt ist, oder der Einsatz einer zusätzlichen multimodalen Therapie (vgl. *Bettoni, Metzger, Kurzeja, Stratz*) erbringt möglicherweise eine zusätzliche Schmerzreduktion oder Verbesserung des Gesamtzustandes. Eine akzeptable Wirksamkeit konnte jedoch in der vorliegenden Studie auch ohne diese erweiterten Maßnahmen erzielt werden, sodass auch der Einsatz im Alltags-Setting als sinnvolle Therapiemaßnahme erscheint.

### **5.3. Veränderungen der Laborparameter**

Ausgehend von der 2007 unter *Lange* durchgeführten Pilotstudie (Lange et al. 2008), die eine Reduktion der pro-inflammatorischen Zytokine IL-1 und TNF- $\alpha$  bei entzündlich-rheumatischen Krankheitsbildern aufzeigen konnte, sowie unter dem Wissen, dass auch die Fibromyalgie mit gewissen erhöhten Zytokin-Leveln einhergeht,

## Diskussion

wäre auch in dieser Studie ein Abfall der Zytokine im Laufe des Behandlungszyklus denkbar. Als Ergebnis präsentiert sich jedoch ausschließlich ein konstant signifikant höheres IL-6-Level bei den Fibromyalgie-Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Dieses entspricht den Resultaten einer Meta-Analyse aus dem Jahr 2011 (Üçeyler et al. 2011) zu Zytokin-Spiegeln bei FMS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Unter einer Vielzahl divergierender Ergebnisse stellt sich dort lediglich das IL-6 im Plasma signifikant erhöht dar, IL-6 im Serum zeigt Tendenzen ( $p < 0,06$ ).

Auffallend ist, dass sich in der vorliegenden Studie alle Mittelwerte der Kontrollgruppe, zwar nur in leichter Tendenz, dafür aber über alle Messbereiche konsequent, in einem Abfall für die proinflammatorischen Zytokine verhalten, während das antiinflammatorische IL-10 ansteigt. Als eindeutigen Hinweis auf einen leichten entzündungshemmenden Effekt der GKKT, wie es sich auch in der Pilotstudie bei entzündlich-rheumatisch erkrankten Patienten präsentiert hat, kann es jedoch kaum gesehen werden. Hierzu erweisen sich die statistischen Untersuchungen deutlich zu gering. Dass sich auch die Laboranalysen der FMS-Probanden in ähnlich leichter Tendenz wie bei der Kontrollgruppe für die beiden proinflammatorischen Zytokine IL-1 und -6 verhalten, beim antiinflammatorischen IL-10 aber sinken, reiht sich in gleicher Weise als interessantes, aber statistisch kaum tragbares Ergebnis ein. Sollte ihm eine Bedeutung beigemessen werden, könnte es als Hinweis auf eine krankheitsbedingte Fehlsteuerung der Zytokine oder, im Sinne einer Reiz-Reaktions-Therapie, als Adaptationsprozesse gedeutet werden.

Der Nachweis einer signifikanten Besserung des Gesundheitszustandes in dieser Studie ohne signifikante Änderungen der Zytokinparameter lässt vermuten, dass Zytokine nicht der wesentliche Angriffspunkt in der Wirkweise der GKKT bei Fibromyalgie-Patienten sind. Möglicherweise kann es auch ein Hinweis darauf sein, dass diese Zytokine nur mit Vorsicht als zentrale Mediatoren in der Schmerzgenese der Fibromyalgie angesehen werden sollten (vgl. Üçeyler und Sommer 2008, Häuser et al. 2015) und damit vorrangig als Begleitphänomen zu deuten sind. Vergleichende Studien finden sich bisher nicht.

## Diskussion

Insgesamt fielen die Laborauswertungen durch niedrige Messergebnisse auf. Dies kann die tatsächlich niedrigen Zytokin-Level widerspiegeln, oder aber durch mangelnde Präanalytik und Auswertungsfehler bedingt sein.

Zusammenfassend lassen sich durch die Ganzkörperkältebehandlung sowohl bei den FMS-Patienten wie auch in der Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede der Zytokin-Parameter eruieren. Es ergeben sich also keine Hinweise darauf, dass eine Beeinflussung des Zytokinmilieus entscheidend für eine Verbesserung des Gesundheitszustandes der Fibromyalgie-Patienten ist.

### **5.4. Fragebogen auf neuropathische Schmerzen**

Die Frage nach einer neuropathischen Genese im Zusammenhang mit der Fibromyalgie stellt sich spätestens seit der Studie von *Üçeyler* im Jahr 2013 mit hierfür typischen Untersuchungsbefunden sowie der Entdeckung von Veränderungen im Bereich der peripheren C-Fasern im darauf folgenden Jahr durch *Serra* (*Üçeyler et al. 2013, Serra et al. 2014*).

Der LANSS-Fragebogen wies in dieser Studie bei knapp zwei Drittel der Patienten positive Ergebnisse auf. Damit ergeben sich, wie auch aus den Erhebungen von *Üçeyler* durch den Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI-G), Hinweise auf eine neuropathische Schmerzsache. Dies wiederum stützt die Vermutung einer peripheren Beteiligung in der Pathogenese und kann somit als möglicher Ansatzpunkt in der Wirkung der GKKT diskutiert werden. Die Konstanz der Testergebnisse trotz Therapie entspricht den Erwartungen eines Testes zur Diagnosefindung einer chronischen Gesundheitsstörung. Augenscheinliche Korrelationen zwischen einem positiven LANSS-Fragebogen und einem Ansprechen auf Kälte wurden nicht beobachtet; eine statistische Überprüfung wurde aufgrund der geringen Gruppengröße in der vorliegenden Untersuchung nicht durchgeführt.

### **5.5. Akzeptanz der FMS-Probanden**

Die Frage nach der Akzeptanz durch die Patienten stellt sich, gerade bei einer Therapiemethode, bei der die Abwägung zwischen positiven und negativen Ergebnissen entscheidend ist, interessant dar. Im Rahmen dieser Studie lässt sich eine insgesamt gute

## Diskussion

bis sehr gute Zufriedenheit mit der Behandlung im Ganzen erkennen, obwohl vier der Probanden die Therapie als weniger wirksam einstufen. Dies lässt eine gute Verträglichkeit der Maßnahme auch bei fehlenden subjektiven Verbesserungen vermuten. Auffallend ist die Anzahl von 13 Patienten, die diese Behandlungen als sehr wichtig im Gesamtkonzept ihrer bestehenden Therapiemaßnahmen auffasst, obwohl sie nur sechs Personen als sehr wirksam bezeichnen. Entsprechendes gilt für nur eine Person, die die Therapie als weniger wichtig in ihrer Gesamttherapie ansieht, während vier Personen sie als weniger wirksam einstufen. Dies lässt ein insgesamt positives Erleben der Behandlung diskutieren sowie im Vergleich mit den übrigen Therapiemaßnahmen eine verhältnismäßig gute Wirksamkeit. Gleichzeitig geben die Angaben zur Wirksamkeit, wie sie Abb. 13 zeigt, klar zu erkennen, dass nicht allgemein von herausragend guten Therapieerfolgen gesprochen werden kann. Ähnliche Patienteneinschätzungen finden sich in der Pilotstudie von *Metzger* (Metzger et al. 2000). In diesem intensiveren Behandlungskonzept erfolgt die Bewertung allerdings noch positiver in der Differenzierung ‚sehr wirksam/wirksam‘ bzw. ‚sehr wichtig/wichtig‘.

Die anamnestisch erhobenen Nebenwirkungen verdeutlichen, dass sich in der Studie keine bedeutenden negativen Effekte hervorgetan haben. Gleichwohl zeigt die Angabe von meist einmaligen temporären Schmerzverstärkungen bei etwa einem Drittel der Probanden, dass von geringen unerwünschten Effekten ausgegangen werden muss. Einen wesentlichen Grund für die geringeren Nebenwirkungen und therapiebedingten Abbrüche von nur zwei aus 26 Probanden, im Vergleich zu den einzelnen bereits erläuterten hohen Abbruchraten (vgl. Metzger et al. 2000, Kurzeja et al. 2003) sowie die hohe Akzeptanz, mag die Verwendung eines offenen GKKT-Systems darstellen. Als ursächlich kann die durch die offene Bauweise möglicherweise verminderte Entwicklung von Angst oder Panik angesehen werden sowie das bereits von *Hausswirth* (Hausswirth et al. 2013) berichtete geringere Auftreten von Unbehagen.

Als Schwachpunkt dieser Studie äußert sich hier im speziellen die Selektion des FMS-Kollektives, da bei einem wie hier erfolgten offenen Aufruf von einer höheren Anzahl die GKKT befürwortender Patienten auszugehen ist.

Zusammenfassend ist die GKKT als ein Verfahren zu sehen, das sich für einen Teil der FMS-Patienten als unwirksam erweist; eine kurzfristige Schmerzverschlimmerung, Panik oder vorübergehende Hautveränderungen müssen als relativ häufig auftretende Nebenwirkungen einkalkuliert werden. Demgegenüber erfährt ein weiterer Teil der Probanden eine signifikant nachweisbare Besserung ihrer Beschwerden, sodass diese sich die Möglichkeit der Behandlung sehr wünschen. Als Konsequenz aus diesen zwei Polen erwächst das Bewusstsein des Vorteils einer möglichst weiten Verbreitung der Kältekammer, um profitierenden Patienten den Zugang zu dieser Behandlung auch im Alltag ermöglichen zu können. Es könnte als ein Beitrag zu den wenigen Möglichkeiten der individuellen positiven Schmerzbeeinflussung von FMS-Patienten angesehen werden. Ein offenes Kammersystem erscheint aufgrund der geringeren Nebenwirkungen günstiger für FMS-Patienten. Die Motivation zum „Ausprobieren“, ob die GKKT individuell eine Wirkung erzielt, erscheint gerechtfertigt unter Beobachtung des möglichen Therapiegewinns, der erträglichen Nebenwirkungen sowie der insgesamt unbefriedigenden Therapiealternativen. Eine erneute Untersuchung der Langzeitfolgen der GKKT sollte jedoch erfolgen um zu zeigen, ob sich die negativen Effekte, wie sie sich in dieser Studie offenbart haben, wiederholen, bzw. zügig normalisieren können. In diesem Zusammenhang sollte eine mit FMS-Patienten kontrollierte Studie erfolgen, um den jahreszeitlichen Einfluss auszuschließen.

### **5.6. Erklärungsversuch einzelner Ergebnisse unter Betrachtung der physiologischen Grundlagen**

Beim Blick auf die therapeutischen Möglichkeiten der GKKT im Gegensatz zur lokalen Kälteanwendung, findet sich für die verschiedenartige Wirksamkeit eine mögliche Erklärung bei der differenzierten Betrachtung von Körperkern sowie thermischer Schale (vgl. Kapitel 1.1.2 - *Allgemeine Auswirkungen von Kälte auf den Körper* bzw. Senn 1985). Durch den ‚Rückzug‘ des thermischen Kerns in Ruhe kann eine lokale Kälteapplikation der Extremitäten ohne weitere systemische Reaktion toleriert werden. Demgegenüber ruft ein Einbezug des Rumpfes in die kältetherapeutische Anwendung eine systemische Aktivierung der Temperaturregelung hervor und kann damit Grund der zentralen Beeinflussung sein. Der insgesamt moderate systemische Effekt lässt sich durch die geringe Eindringtiefe der trockenen Kälte erklären. Die Ausschüttung von Katecholaminen, wie sie bei gesunden Probanden durch eine GKKT gezeigt wurde

## Diskussion

(Stratz et al. 1991b, Hausswirth et al. 2013), kann das laborchemische Korrelat darstellen.

Stützt man sich auf die von *Hausswirth* und *Savic* (Hausswirth et al. 2013, Savic et al. 2013) gezeigten Hauttemperaturen von etwa 17-25°C durch eine GKKT (vgl. Kapitel 1.1.4 – *Die Ganzkörperkälteherapie*) und betrachtet die Aktivitätsbereiche der Kälte- und Schmerzrezeptoren, so ist von einer vorrangigen Leitung des Kältereizes über A $\delta$ -Fasern auszugehen (vgl. Kapitel 1.1.2. – *Allgemeine Auswirkungen von Kälte auf den Körper*).

Als Erklärungsmodell für die *analgetische Wirksamkeit* findet sich die Gate-control-Theorie von *Melzack* und *Wall* (1965) für die Dominanz des A $\delta$ -Inputs durch die starke Kälte unter Blockade des C-Faser-Systems; zusätzlich auch die Ausarbeitungen von *Senn* (1985) zur gegenseitigen Modulation von A $\delta$ - und C-Faser-Reizen, wie sie in Kapitel 1.2.1 - *Physiologie des Schmerzes* erläutert sind.

Darauf bezogen stellt sich der Gedanke des „Offenhalten des Gates“ passend zur Fibromyalgie dar: Aufgrund der von *Üçeyler* und *Serra* (*Üçeyler et al. 2013, Serra et al. 2014*) beschriebenen ‚small fibre‘-Pathologie kommt es wohl zur andauernden C-Faser-Reizung und durch den positiven Feedback-Mechanismus zu dieser schlecht verstandenen Schmerzerkrankung. Der starke kältetherapeutische A $\delta$ -Input kann als ‚Schließer des Gates‘ betrachtet werden. Als weiterer Schließer ist eine Reduzierung der von *Serra* gezeigten Spontanaktivität der normalerweise ruhenden Nozizeptoren mit resultierendem vermindertem C-Faser-Input denkbar. Ebenso könnte eine Einschränkung der Transduktion mit vorübergehender Deaktivierung der pathologischen C-Fasern ursächlich sein. Als Auslöser hierzu kommt ein direkter Kälteeinfluss in Frage, wie es für die lokale Kälteanwendung von *Algaflly* und *George* (2007) in Form der Herabsetzung der Nervenleitgeschwindigkeit beschrieben ist.

Bestätigung der Gate-control-Theorie findet sich in diesem Zusammenhang zusätzlich durch die Beschreibungen von *McKemy* (2013), der eine deutliche Zunahme der aktivierten Neurone bei verstärkter Kälte aufzeigt. Dies kann als die Grundlage des Anstieges des A $\delta$ -Inputes interpretiert werden.

## Diskussion

Die gleichzeitige lokale und zentrale Beeinflussung der Schmerzgenerierung bzw. –empfindung bei der Fibromyalgie kann, im Sinne von *Häuser* (Häuser et al. 2015), als Beeinflussung der Schmerzzentralisierung sowohl auf ‚top-down‘- wie auch ‚bottom-up‘-Prozesse gedeutet werden.

Die zunehmende Analgesie durch eine serielle Anwendung könnte durch mit ihr einhergehender Desensibilisierung erklärt werden, im Bereich der Transformation, Ausschüttung von Neuropeptiden sowie der Beeinflussung der Schmerzweiterleitung und zentralen Schmerzverarbeitung (vgl. Kapitel 1.2.1 – *Physiologie des Schmerzes*).

Ein denkbarer Grund für die deutlich *variierende Ansprechbarkeit* der FMS-Patienten lässt sich möglicherweise von den TRP-Kanälen der Kälterezeptoren ableiten (vgl. Kapitel 1.1.2 - *Allgemeine Auswirkungen von Kälte auf den Körper*). Ihre individuell definierten Temperaturbereiche unter Modulation der Temperaturgrenzen durch verschiedene Mediatoren mögen in entscheidenden interindividuellen Unterschieden resultieren. Eine vorrangige Aktivierung des für schmerzhaftes Kälteempfinden zuständigen TRPA1-Kanals (etwa bei unter 17°C) könnte bspw. für die verhältnismäßig häufig beschriebene Nebenwirkung der kurzfristigen Schmerzverschlimmerung, wie sie in dieser Studie oder auch bei *Kurzeja* (Kurzeja et al. 2003) und *Metzger* (Metzger et al. 2000) beschrieben ist, ursächlich sein. Auch könnte sie aufgrund der zentralen Sensibilisierung bei Fibromyalgie-Patienten ausgeprägter sein und daher eine gehäufte Nebenwirkung in dieser Patientengruppe darstellen.

Für die verschieden gute Verträglichkeit von geschlossener gegenüber der offenen Kältekammer ergibt sich eine weitere Überlegung. Sie betrifft das Maß der Reizung der Kälterezeptoren, welche durch eine leicht veränderte Kälteübertragung auf den Körper bedingt sein könnte. Anders als mit Eintritt in eine auf die gewünschte Temperatur gekühlte geschlossene Kältekammer erfolgt die Temperaturabsenkung im offenen System mit jeder Behandlung aufs Neue. Die zur Erlangung der erwünschten Temperatur abgegebenen „Stickstoff-Kälte-Stöße“ erzielen dabei eine stufenweise, kleinschrittige Abkühlung der Kammer mit entsprechend resultierender Einwirkung auf den Körper. Da die Temperaturdifferenz den eigentlichen Reiz der Thermorezeptoren darstellt (vgl. Kapitel 1.1.2. - *Allgemeine Auswirkungen von Kälte auf den Körper*), lässt sich vermuten, dass diese kleinstufige Reizung zu einer länger andauernden Reaktion

## Diskussion

der Thermorezeptoren führt mit entsprechender Fortleitung über die A $\delta$ -Fasern. Die Stärke des Reizes lässt sich dabei aufgrund der niedrigeren Temperaturdifferenzen pro Kühlstufe als geringer annehmen. Eine solche veränderte Kälteperzeption führt möglicherweise zu einer verbesserten Verträglichkeit der GKKT im offenen Kammer-System gegenüber dem geschlossenen, bei vergleichbarer Wirksamkeit.



## **6. Zusammenfassung**

**Hintergrund:** Seit 1980 besteht die Möglichkeit zur Ganzkörperkältetherapie (GKKT), die heute sowohl in geschlossenen wie auch offenen Kammersystemen durchgeführt werden kann. Als Indikationen gelten v. a. rheumatische Erkrankungen. Die Fibromyalgie stellt eine chronische Schmerzerkrankung mit beachtlicher Heterogenität bzgl. ihrer Symptome, biomedizinischen Parameter sowie Therapieantworten dar. Gut 2% der Bevölkerung sind dadurch in ihrer Lebensqualität stark eingeschränkt. Die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen müssen stets individuell in einem interdisziplinären Konzept ausgewählt werden. Hierbei konnte auch die GKKT vereinzelt erfolgreich eingesetzt werden. Die Auswirkungen dieser zu evaluieren sowie zu überprüfen, ob die in einer Pilotstudie bei rheumatischen Erkrankungen beobachteten Veränderungen von Zytokinen auf die Fibromyalgie übertragbar sind, war Ziel der vorliegenden Studie.

**Methoden:** 23 Fibromyalgie-Patienten sowie 30 gesunde Kontrollen wurden innerhalb von zwei bis drei Wochen sechs Mal in einer offenen Kältekammer bei durchschnittlich  $-130^{\circ}\text{C}$  behandelt. Zu drei Zeitpunkten während des Behandlungszyklus sowie drei Monate danach erfolgte eine Befragung der Schmerzen mittels VAS sowie eine Blutentnahme zur Untersuchung der Zytokine IL-1, -6, -10 und TNF- $\alpha$ . Diese erfolgte anschließend durch ein ELISA-Verfahren. Zusätzlich wurde anhand von Fragebögen (u.a. FIQ, LANSS) der Gesundheitszustand, neuropathische Schmerzen sowie die Akzeptanz des Verfahrens eruiert.

**Ergebnisse:** Im Mittel verbesserte sich der Gesundheitszustand durch die Anwendungen, gemessen anhand VAS und FIQ, signifikant zum Ausgangswert ( $p < 0,001$ ). In den laborchemischen Analysen zeigten sich keine Veränderungen durch die Behandlung. Dabei war die Akzeptanz durchaus positiv, obwohl das Ausmaß der Effekte deutliche Unterschiede aufwies. Eine mittelfristige Schmerzlinderung wurde nicht beobachtet.

**Schlussfolgerungen:** Bei einer Mehrzahl der Fibromyalgie-Patienten kann eine serielle GKKT zur Verbesserung ihres Gesundheitszustandes führen, während andere keinerlei Veränderungen erfahren. Dabei scheint ein offenes Kältekammersystem eine bessere Verträglichkeit zu bieten, als es von geschlossenen berichtet wird. Ihre weitere Verbreitung, um die Möglichkeit dieser Therapie auch im Alltag auszuweiten, wäre daher wünschenswert. Ein Ansatzpunkt zur Erklärung der Wirkweise der GKKT bei Fibromyalgie findet sich wohl nicht im Bereich der Zytokine.

### 6.1. Summary

**Background:** Since 1980 it is possible to partake in a whole-body cryotherapy (WBC), which nowadays is feasible in a closed as well as an open cryo-chamber system. Indications are primarily rheumatic diseases. Fibromyalgia is a chronic pain disorder displaying a considerable heterogeneity regarding its symptoms and biomedical parameters as well as responses to therapy. Approximately 2% of the population suffer from severe limitations in their quality of life due to this illness. Therapy options are to be carefully chosen and individually selected, taking into account interdisciplinary opportunities at hand. It is in this context the WBC was successfully applied in a small number of cases. The aim of this study was the evaluation of the aforementioned as well as examining, whether the changes of cytokines as seen in a pilot study concerning rheumatic diseases were transferable onto fibromyalgia.

**Method:** 23 fibromyalgia-patients and a control group of 30 healthy individuals received six treatments within a time span of two to three weeks in an opened cryo-chamber with an average temperature of  $-130^{\circ}\text{C}$ . Participants were questioned three times during the treatment cycle as well as after a three month break succeeding the completed therapy using a visual analogue scale (VAS) to monitor pain levels. Additionally, blood samples were examined in regard to cytokines IL-1, -6, -10 and TNF- $\alpha$ . An ELISA-technique was chosen for the latter. Furthermore, the health status, neuropathic pain and the therapy's overall compatibility were determined via questionnaires (i.a. FIQ, LANSS).

**Results:** On average, patients' health status significantly improved with treatment ( $p < 0,001$ ), this being determined using VAS and FIQ. Laboratory parameters did not change throughout the therapy. Nonetheless, the overall acceptance of the therapy was quite good, although the magnitude of effects varied very widely. A medium-term pain relief however could not be noted.

**Conclusion:** For the majority of fibromyalgia-patients, serial WBC improves their health status, whereas others do no benefit from it. Hereby an open chamber system seems of higher tolerability as opposed to what has been reported on closed ones.

Further expansion of this therapy is desirable in order to one day enable its application in everyday life. However, the answer to the question of how exactly WBC affects fibromyalgia cannot be found within the range of cytokines.

## 7. Abkürzungsverzeichnis

<min	unter Minimum	DIVS	Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie
°C	Grad Celsius		
Abb.	Abbildung		
ACR	The American College of Rheumatology	ebd.	ebenda
Appl	Applikation	EDTA	Ethylendiamintetraacetat
ATP	Adenosintriphosphat	ELISA	Enzyme-linked Immunsorbent Assay
AV-Shunt	arterio-venöser-Shunt	et al.	et alii, -ae, -a (und andere)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften	EULAR	European League Against Rheumatism
AZ	Aktenzeichen	evtl.	eventuell
b.B.	bei Bedarf	FIQ	Fibromyalgia-Impact- Questionnaire
BE	Blutentnahme	FMS	Fibromyalgie-Syndrom
BSG	Blutsenkungs- geschwindigkeit	GABA	γ-Aminobuttersäure
bspw.	beispielsweise	ggf.	gegebenenfalls
bzgl.	bezüglich	GKKT	Ganzkörperkältetherapie
bzw.	beziehungsweise	Gr.	Gruppenunterschiede
Ca <sup>2+</sup>	Calzium	h	Stunde
ca.	cirka	HT	Hydroxytryptamin
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide	HWS	Halswirbelsäule
CK	Kreatinkinase	Hz	Hertz
cm	Zentimeter	IASP	International Association for the Study of Pain
CRP	C-reaktives Protein	ICD	International Classification of Diseases
D	Tag	IL	Interleukin
d.h.	das heißt	inkl.	inklusive
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information	ISG	Ileosakralgelenk
		J.	Jahr
		Kap.	Kapitel
		KG	Kontrollgruppe

## Abkürzungsverzeichnis

kg	Kilogramm		Reuptake-Inhibitoren
LANSS	Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs	SS	Symptom Severity
LWS	Lendenwirbelsäule	SSRI	selektive Serotonin- Reuptake-Inhibitoren
m	männlich	Sz	Schmerz
M.	Musculus (Muskel)	Tab.	Tabelle
max.	maximal	TEP	totale Endoprothese
mg	Milligramm	TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
min	Minute	TNnr.	Teilnehmernummer
ml	Milliliter	Tr.	Tropfen
mm	Millimeter	TRP	thermo-transient receptor potentials
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule	TRPA1	TRP ankyrin 1
Mo.	Monat	TRPM8	TRP melastin 8
MRT	Magnetresonanztomographie	TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
MW	Mittelwert	TTS	transdermales therapeutisches System
n	Anzahl der Merkmalsausprägungen	U	Umdrehung
n.	nach	u.a.	unter anderem
nm	Nanometer	V	Volt
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat	v. Chr.	vor Christus
NPSI	Neuropathic Pain Symptom Inventory	v.a.	vor allem
NSAR	nichtsteroidales Antirheumatikum	VAS	visuelle Analogskala
o.g.	oben genannt	vgl.	vergleiche
O <sub>2</sub>	Sauerstoff	vs.	versus (gegenüber)
OP	Operation	w	weiblich
Pers.	Personen	WBC	whole body cryotherapy
pg	Pikogramm	WHO	World Health Organization
S.	Seite	Wo.	Woche
SD	standard deviation	WPI	Widespread pain index
sec	Sekunde	z.B.	zum Beispiel
SNRI	Selektive Noradrenalin-	Z.n.	Zustand nach
		ZNS	Zentrales Nervensystem

## 8. Literaturverzeichnis

- 1) Ahrens, C.; Schiltenswolf, M.; Wang, H. (2012): Zytokine im psychoneuroendokrino-immunologischen Kontext unspezifischer muskuloskeletaler Schmerzen. In: *Schmerz* 26 (4), S. 383–388.
- 2) Albrecht, P. J.; Hou, Q.; Argoff, C. E.; Storey, J. R.; Wymer, J. P.; Rice, F. L. (2013): Excessive peptidergic sensory innervation of cutaneous arteriole-venule shunts (AVS) in the palmar glabrous skin of fibromyalgia patients: Implications for widespread deep tissue pain and fatigue. In: *Pain Medicine* 14, S. 895–915.
- 3) Algafly, A. A.; George, K. P. (2007): The effect of cryotherapy on nerve conduction velocity, pain threshold and pain tolerance. In: *British Journal of Sports Medicine* 41, S. 365–369.
- 4) Aydin, S. (2015): A short history, principles, and types of ELISA, and our laboratory experience with peptide/protein analyses using ELISA. In: *Peptides* 72, S. 4–15.
- 5) Banfi, G.; Lombardi, G.; Colombini, A.; Melegati, G. (2010): Whole-body cryotherapy in athletes. In: *Sports Medicine* 40 (6), S. 509–517.
- 6) Bennett, M. I.; Smith, B. H.; Torrance, N.; Potter, J. (2005): The S-LANSS score for identifying pain of predominantly neuropathic origin: Validation for use in clinical and postal research. In: *The Journal of Pain* 6 (3), S. 149–158.
- 7) Bettoni, L.; Bonomi, F. G.; Zani, V.; Manisco, L.; Indelicato, A.; Lanteri, P.; Banfi, G.; Lombardi, G. (2013): Effects of 15 consecutive cryotherapy sessions on the clinical output of fibromyalgic patients. In: *Clinical Rheumatology* 32, S. 1337–1345.
- 8) Borchers, A. T.; Gershwin, M. E. (2015): Fibromyalgia: A critical and comprehensive review. In: *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* 49, S. 100–151.

## Literaturverzeichnis

- 9) Braun, K.-P.; Brookman-Amisshah, S.; Geissler, K.; Ast, D.; May, M.; Ernst, H. (2009): Ganzkörperkryotherapie bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. Eine prospektive Studie. In: *Medizinische Klinik* 104 (3), S. 192–196.
- 10) Brenke, R. (2009): 8 Physikalische Therapien. In: K. Niemier und W. Seidel (Hg.): *Funktionelle Schmerztherapie des Bewegungssystems*. Springer Medizin Verlag Heidelberg. S. 93-104
- 11) Clauw, D. J. (2014): Fibromyalgia. A clinical review. In: *JAMA (The Journal of the American Medical Association)* 311 (15), S. 1547–1555.
- 12) Collins, N. C. (2008): Is ice right? Does cryotherapy improve outcome for acute soft tissue injury? In: *Emergency Medicine Journal* 25, S. 65–68.
- 13) Costello, J. T.; Baker, P. R.A.; Minett, G. M.; Bieuzen, F.; Stewart, I. B.; Bleakley, C. (2015): Whole-body cryotherapy (extreme cold air exposure) for preventing and treating muscle soreness after exercise in adults (Review). In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* Issue 9 (Art. No.: CD010789).
- 14) DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information) (Hg.) (2016): ICD-10-GM; Systematisches Verzeichnis. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification. *Online Version einsehbar unter: [www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2016/index.htm](http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2016/index.htm)*, zuletzt geprüft am 15.11.2016.
- 15) DIVS (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie) (Hg.) (2012): Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie des Fibromyalgiesyndroms. aktualisierte S3-Leitlinie (04/2012). In: *AWMF online*. AWMF-Register Nr. 041/004
- 16) Drez, D.; Faust, D. C.; Evans, J. P. (1981): Cryotherapy and nerve palsy (Abstract). In: *The American Journal of Sports Medicine* 9(4), S. 256–257.

- 17) Ehmke, H. (2014): 6.7.4 Kreislauffunktion bei thermischer Belastung. In: Pape, H.-C.; Kurtz, A.; Silbernagl, S. (Hg.): *Physiologie*. 7. Aufl., Thieme Verlagsgruppe, Stuttgart, New York, Delhi, Rio. S. 257-258.
- 18) Ernst, E.; Fialka, V. (1994): Ice Freezes Pain? A review of the clinical effectiveness of analgesic cold therapy. In: *Journal of Pain and Symptom Management* 9 (1), S. 56–59.
- 19) Fitzcharles, M.-A.; Shir, Y.; Ablin, J. N.; Buskila, D.; Amital, H.; Henningsen, P.; Häuser, W. (2013): Classification and clinical diagnosis of fibromyalgia syndrome: Recommendations of recent evidence-based interdisciplinary guidelines. In: *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* Volume 2013, Article ID 528952
- 20) Fricke, R. (1989): Ganzkörperkältetherapie in einer Kältekammer mit Temperaturen um  $-110^{\circ}\text{C}$ . In: *Zeitschrift für Physikalische Medizin, Balneologie, Med. Klimatologie* 18, S. 1–10.
- 21) Gekle, M.; Singer, D. (2014): 13.8. Hyperthermie, Hypothermie und Fieber. In: Pape, H.-C.; Kurtz, A.; Silbernagl, S. (Hg.): *Physiologie*. 7. Aufl., Thieme Verlagsgruppe, Stuttgart, New York, Delhi, Rio. S. 580-583
- 22) Guillot, X.; Tordi, N.; Mourot, L.; Demougeot, C.; Dugué, B.; Prati, C.; Wendling, D. (2014): Cryotherapy in inflammatory rheumatic diseases: a systematic review. In: *Expert Review of Clinical Immunology* 10 (2), S. 281–294.
- 23) Gutenbrunner, C.; Englert, G.; Neues-Lahusen M.; Gehrke, A. (1999a): Analgetische Wirkungen von natürlichen Schwefelbädern und Kältekammerexpositionen bei Fibromyalgie. In: *Physikalische Medizin, Rehabilitationsmedizin, Kurortmedizin* 9, S. 56–62.
- 24) Gutenbrunner, C.; Englert, G.; Neues-Lahusen M.; Gehrke, A. (1999b): Kontrollierte Studie über Wirkungen von Kältekammerexpositionen ( $-67^{\circ}\text{C}$ , 3 min) bei Fibromyalgiesyndrom. In: *Aktuelle Rheumatologie* 24, S. 77–84.

## Literaturverzeichnis

- 25) Gutenbrunner, C. (2007): 3.8 Wärme- und Kälteträgertherapie. In: Gutenbrunner, C.; Glaesener, J.-J. (Hg.): *Rehabilitation, Physikalische Medizin und Naturheilverfahren*. Springer Medizin Verlag Heidelberg. S. 75-80
- 26) Häuser, W.; Ablin, J.; Fitzcharles, M.-A.; Littlejohn, G.; Luciano, J. V.; Usui, C.; Walitt, B. (2015): Fibromyalgia. In: *Nature Reviews | Disease Primers* 1, S. 1–16.
- 27) Hausswirth, C.; Schaal, K.; Le Meur, Y.; Bieuzen, F.; Filliard, J.-R.; Volondat, M.; Louis, J.; Lucia, A. (2013): Parasympathetic activity and blood catecholamine responses following a single partial-body cryostimulation and a whole-body cryostimulation. In: *PLoS ONE* 8 (8), e72658.
- 28) Hermann, J. (2009): Kryotherapie. In: *Zeitschrift für Rheumatologie* 68 (7), S. 539–542.
- 29) Hirvonen, H. E.; Mikkelsen, M. K.; Kautiainen, H.; Pohjolainen, T.H. (2006): Effectiveness of different cryotherapies on pain and disease activity in rheumatoid arthritis. A randomised single blinded controlled trial. In: *Clinical and Experimental Rheumatology* 24, S. 295–301.
- 30) Ho, K.; Spence, J.; Murphy, M. F. (1996): Review of pain-measurement tools. In: *Annals of Emergency Medicine* 27, S. 427–432.
- 31) Hollensteiner, B. (2003): Analgetische Wirkung einer Ganzkörperkältetherapie - 110°C, 3min. Dissertation. Westfälische Wilhelms – Universität Münster. Weserlandklinik Bad Seebruch, Vlotho.
- 32) Joch, W.; Jonas, L.; Nöcker, K.; Papenfuß, W.; Samborski, W.; Savalli, L.; Schwenke, G.; Smuk, L.; Sobieska, M.; Teuber, J.; Ückert, S.; Werner, J. (2006): Konsensus – Erklärung zur Ganzkörperkältetherapie (GKKT). Anlässlich des Zweiten Österreichischen Symposiums zur GKKT am 17. und 18. 02. 2006 im Kurzentrum Bad Vöslau. Online einsehbar unter: [http://www.multiple-sklerose-abensberg.de/aktuelles/konsensus\\_papier\\_gkkt.html](http://www.multiple-sklerose-abensberg.de/aktuelles/konsensus_papier_gkkt.html), zuletzt geprüft am 29.07.2016



## Literaturverzeichnis

- 33) Kurzeja, R.; Gutenbrunner, C.; Krohn-Grimberghe, B. (2003): Primäre Fibromyalgie: Vergleich der Kältekammertherapie mit zwei klassischen Wärmetherapieverfahren. In: *Aktuelle Rheumatologie* 28, S. 158–163.
- 34) Lake, N. C. (1917): Report upon an investigation into the effects of cold upon the body. In: *The Lancet* Oct.13, S. 557–562.
- 35) Lange, U.; Uhlemann, C.; Müller-Ladner, U. (2008): Serielle Ganzkörperkältetherapie im Criostream bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. Eine Pilotstudie. In: *Medizinische Klinik* 103 (6), S. 383–388.
- 36) Loeser, J. D.; Arendt-Nielsen, L.; Baron, R.; Basbaum, A., Bond, M., Breivik, H.; Clauw, D.; De Laat, A.; Dworkin, R.; Giamberardino, M. A.; Goadsby, P.; Haanpaa, M.; Okifuji, A.; Paice, J.; Woda, A. (IASP Taxonomy Working Group, *International Association for the study of Pain*) (2011): Part III. Pain Terms. A current list with definitions and notes on usage. Selektiv aktualisiertes Kapitel (online) aus: Merskey, H.; Bogduk, N. (Hg.) (1994): *Classification of Chronic Pain*, Second Edition, IASP Task Force on Taxonomy, IASP Press, Seattle.
- 37) Lubkowska, A.; Suska, M. (2011): The increase in systolic and diastolic blood pressure after exposure to cryogenic temperatures in normotensive men as a contraindication for whole-body cryostimulation. In: *Journal of Thermal Biology* 36 (5), S. 264–268.
- 38) Lundgren, C.; Muren, A.; Zederfeldt, B. (1959): Effect of cold-vasoconstriction on wound healing in the rabbit. In: *Acta chirurgica Scandinavica* 118, S. 1–4.
- 39) Macfarlane, G. J.; Kronisch, C.; Dean, L. E.; Atzeni, F.; Häuser, W.; Fluß, E.; Choy, E.; Kosek, E.; Amris, K.; Branco, J.; Dincer, F.; Leino-Arjas, P.; Longley, K.; McCarthy, G. M.; Makri, S.; Perrot, S.; Sarzi-Puttini, P.; Taylor, A.; Jones, G. T. (2016): EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. In: *Annals of Rheumatic Diseases* 2016, Jul 4. annrheumdis-2016-209724 [Epub ahead of print]

## Literaturverzeichnis

- 40) Malmström, E.-H.; Stjerna, J.; Högestätt, E.; Westergren, H. (2016): Quantitative sensory testing of temperature thresholds: Possible biomarkers for persistent pain? In: *Journal of Rehabilitation Medicine* 48 (1), S. 43–47.
- 41) McKemy, D. D. (2013): The molecular and cellular basis of cold sensation. In: *ACS Chemical Neuroscience* 4, S. 238–247.
- 42) Melzack, R.; Wall, P. D. (1965): Pain mechanisms: A new theory. In: *Science* 150 (3699), S. 971–979.
- 43) Melzack, R.; Katz, J. (2013): Pain. In: *WIREs Cognitive Science* 4 (1), S. 1–15.
- 44) Meßlinger, K. (2014): 17 Somatoviszzerale Sensibilität. In: Pape, H.-C.; Kurtz, A.; Silbernagl, S. (Hg.): *Physiologie*. 7. Aufl., Thieme Verlagsgruppe, Stuttgart, New York, Delhi, Rio. S. 701-733
- 45) Metzger, D.; Zwingmann, C.; Protz, W.; Jäckel W. H. (2000): Die Bedeutung der Ganzkörperkältetherapie im Rahmen der Rehabilitation bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen. Ergebnisse einer Pilotstudie. In: *Rehabilitation* 39, S. 93–100.
- 46) Offenbaecher, M.; Waltz, M.; Schoeps, P. (2000): Validation of a German version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ-G). (Abstract). In: *The Journal of Rheumatology* 27 (8), S. 1984–1988.
- 47) Papenfuß, W. (2011): Zum gegenwärtigen Stand der Erforschung und Nutzung von Ganzkörperkälteanwendungen. Eine selektive Literaturstudie, November 2011. Online verfügbar unter [http://www.physio-110.de/wp-content/uploads/2013/07/Papenfuss\\_Lit-Studie\\_GKKt\\_2011.pdf](http://www.physio-110.de/wp-content/uploads/2013/07/Papenfuss_Lit-Studie_GKKt_2011.pdf), zuletzt geprüft am 29.07.2016.
- 48) Phillips, K.; Clauw, D. J. (2013): Central pain mechanisms in the rheumatic diseases. Future directions. In: *Arthritis & Rheumatism* 65 (2), S. 291–302.

- 49) Rymaszewska, J.; Ramsey, D.; Chładzińska-Kiejna, S. (2008): Whole-body cryotherapy as adjunct treatment of depressive and anxiety disorders. In: *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis* 56 (1), S. 63–68.
- 50) Samborski, W.; Stratz, T.; Sobieska, M.; Mennet, P.; Müller, W.; Schulte-Mönting, J. (1992): Intraindividuellem Vergleich einer Ganzkörperkältetherapie und einer Wärmebehandlung mit Fangopackungen bei der generalisierten Tendomyopathie (GTM). In: *Zeitschrift für Rheumatologie* 51, S. 25–31.
- 51) Savic, M.; Fonda, B.; Sarabon, N. (2013): Actual temperature during and thermal response after whole-body cryotherapy in cryo-cabin. In: *Journal of Thermal Biology* 38, S. 186–191.
- 52) Schnur, S. (1992): Das primäre Fibromyalgiesyndrom - eine Diagnosenstatistik aus der primärärztlichen Praxis. In: *Zeitschrift für Rheumatologie*. 51, S. 115–120.
- 53) Senn, E. (1985): Kältetherapie. Eine Analyse der therapeutischen Wirkungen - die Formulierung von Hypothesen zur Wirkungsweise. In: *Therapiewoche* 35, S. 3609–3616.
- 54) Serra, J.; Collado, A.; Solà, R.; Antonelli, F.; Torres, X.; Salgueiro, M.; Quiles, C.; Bostock, H. (2014): Hyperexcitable C nociceptors in fibromyalgia. In: *Annals of Neurology* 75 (2), S. 196–208.
- 55) Stratz, T.; Mennet, P.; Knarr, D.; Müller, W. (1991a): Ganzkörperkältetherapie - Eine neue Möglichkeit im Therapiekonzept der generalisierten Tendomyopathie (GTM). In: Müller, W. (Hg.): *Generalisierte Tendomyopathie (Fibromyalgie). Vorträge anlässlich des Symposiums über Generalisierte Tendomyopathie (Fibromyalgie), 27. - 30. Juni 1990 in Bad Säckingen (D)/ Rheinfelden (CH)*. Darmstadt: Steinkopff Verlag, S. 317–323.
- 56) Stratz, T.; Schlegel, P.; Mennet, P.; Müller, W. (1991b): Biochemische und hormonelle Reaktionen unter der Ganzkörperkältetherapie. In: Müller, W. (Hg.): *Generalisierte Tendomyopathie (Fibromyalgie). Vorträge anlässlich des*

*Symposions über Generalisierte Tendomyopathie (Fibromyalgie), 27. - 30. Juni 1990 in Bad Säckingen (D)/ Rheinfelden (CH).* Darmstadt: Steinkopff Verlag, S. 299–306.

- 57) Szczepańska-Gieracha, J.; Borsuk, P.; Pawik, M.; Rymaszewska, J. (2014): Mental state and quality of life after 10 session whole-body cryotherapy. In: *Psychology, Health & Medicine* 19 (1), S. 40–46.
- 58) Taghawinejad, M.; Fricke, R.; Duhme, L.; Heuermann, U.; Zagorny, J. (1989): Telemetrisch-Elektrokardiographische Untersuchungen bei Ganzkörperkältetherapie (GKKT). In: *Zeitschrift für Physikalische Medizin, Balneologie, Med. Klimatologie* 18, S. 31–36.
- 59) Üçeyler, N.; Sommer, C. (2008): Cytokine regulation in animal models of neuropathic pain and in human diseases. In: *Neuroscience Letters* 437, S. 194–198.
- 60) Üçeyler, N.; Häuser, W.; Sommer, C. (2011): Systematic review with meta-analysis: cytokines in fibromyalgia syndrome. In: *BMC Musculoskeletal Disorders* 12:245.
- 61) Üçeyler, N.; Zeller, D.; Kahn, A.-K.; Kewenig, S.; Kittel-Schneider, S.; Schmid, A.; Casanova-Molla, J.; Reiners, K.; Sommer, C. (2013): Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome. In: *Brain* 136 (6), S. 1857–1867.
- 62) Vacariu, G.; Schuhfried, O.; Korpan, M. (2013): Physikalische Therapie und Rehabilitation bei Schmerzsyndromen am Bewegungsapparat. Kryotherapie. In: Fialka-Moser, V. (Hg.): *Kompendium physikalische Medizin und Rehabilitation. Diagnostische und therapeutische Konzepte.* 3. Aufl. Springer-Verlag /Wien. S. 355-356
- 63) Vay, L.; Gu, C.; McNaughton, P. A. (2012): The thermo-TRP ion channel family: properties and therapeutic implications. In: *British Journal of Pharmacology* 165, S. 787–801.

- 64) Wolfe, F.; Smythe, H. A.; Yunus, M. B.; Bennett, R. M.; Bombardier, C.; Goldenberg, D. L.; Tugwell, P.; Campbell, S. M.; Abeles, M.; Clark, P.; Fam, A. G.; Farber, S. J.; Fiechtner, J. J.; Franklin, C. M.; Gatter, R. A.; Hamaty, D.; Lessard, J.; Lichtbroun, A. S.; Masi, A. T.; McCain, G. A.; Reynolds, W. J.; Romano, T. J.; Russell, I. J.; Sheon, R. P. (1990): The American College of Rheumatology 1990. Criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the multicenter criteria committee. In: *Arthritis and Rheumatism* 33 (2), S. 160–172.
- 65) Wolfe, F.; Clauw, D. J.; Fitzcharles, M.-A.; Goldenberg, D. L.; Katz, R. S.; Mease, P. Russell, A. S.; Russell, I. J.; Winfield, J. B.; Yunus, M. B. (2010): The American College of Rheumatology. Preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. In: *Arthritis Care and Research* 62 (5), S. 600–610.
- 66) Wolfe, F.; Hassett, A. L.; Walitt, B.; Michaud, K. (2011): Mortality in fibromyalgia: A study of 8,186 patients over thirty-five years. In: *Arthritis Care and Research* 63 (1), S. 94–101.
- 67) Wolfe, F.; Brähler, E.; Hinz, A.; Häuser, W. (2013): Fibromyalgia prevalence, somatic symptom reporting, and the dimensionality of polysymptomatic distress: Results from a survey of the general population. In: *Arthritis Care and Research* 65 (5), S. 777–785.
- 68) Yamauchi, T. (1986): Whole body cryo-therapy is method of extreme cold -175°C treatment initially used for rheumatoid arthritis. In: *Zeitschrift für Physikalische Medizin, Balneologie, Med. Klimatologie* 15, S. 311.
- 69) Zalewski, P.; Buszko, K.; Zawadka-Kunikowska, M.; Słomko, J.; Szrajda, J.; Klawe, J. J.; Tafil-Klawe, M.; Sinski, M.; Newton, J. (2014): Cardiovascular and autonomic responses to whole-body cryostimulation in essential hypertension. In: *Cryobiology* 69, S. 249–255.

## 9. Anhang

### Fibromyalgia-Impact-Questionnaire (FIQ)

#### FRAGEBOGEN ZUR AUSWIRKUNG DER FIBROMYALGIE (FIQ)

Nachname: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_ Alter: \_\_\_\_\_ Aktuelles Datum: \_\_\_\_\_  
 Dauer der Fibromyalgie-Symptome (Jahre): \_\_\_\_\_ Jahre seit der Diagnose von Fibromyalgie: \_\_\_\_\_

**Vorgehensweise:** Für die Fragen 1-11 kreuzen Sie bitte jeweils die Antwort an, die Ihren Zustand während der *letzten 7 Tage* am besten beschreibt. Falls Sie irgendeine der aufgeführten Tätigkeiten normalerweise nicht ausführen, kreuzen Sie bitte das Kästchen „nicht zutreffend“ an.

Waren Sie in der Lage:	immer	meistens	gelegentlich	nie	nicht zutreffend
1. einkaufen zu gehen?	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
2. Wäsche mit Waschmaschine und Trockner zu erledigen?	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
3. Essen vorzubereiten?	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
4. Geschirr mit der Hand zu waschen?	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
5. einen Teppichvorleger staubzusaugen?	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
6. Betten zu machen?	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
7. um einige Häuserblocks zu gehen?	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
8. Freunde oder Verwandte zu besuchen?	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
9. Hof- oder Gartenarbeit zu erledigen?	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
10. Auto zu fahren?	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
11. Treppen zu steigen?	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>Zwischensumme Punkte</b> (nur zur internen Verwendung)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Gesamtsumme</b> (nur zur internen Verwendung)	<input type="checkbox"/>				

12. An wie vielen der letzten 7 Tage haben Sie sich wohl gefühlt?

<sub>0</sub> <sub>1</sub> <sub>2</sub> <sub>3</sub> <sub>4</sub> <sub>5</sub> <sub>6</sub> <sub>7</sub> **Punktwert**

13. An wie vielen der letzten 7 Tage konnten Sie aufgrund Ihrer Fibromyalgie nicht Ihrer Arbeit, einschließlich Hausarbeit, nachgehen?

<sub>0</sub> <sub>1</sub> <sub>2</sub> <sub>3</sub> <sub>4</sub> <sub>5</sub> <sub>6</sub> <sub>7</sub> **Punktwert**

(Fortsetzung folgt)

(Fortsetzung)

**Vorgehensweise:** Bei den folgenden Fragen markieren Sie bitte jeweils die Stelle auf der Linie, die Ihren Zustand während der letzten 7 Tage am besten beschreibt.

14. Wie stark haben Schmerzen oder andere Symptome Ihrer Fibromyalgie Ihre Fähigkeit zur Arbeit, einschließlich Hausarbeit, eingeschränkt?

Keine Probleme bei der Arbeit

15. Wie ausgeprägt waren Ihre Schmerzen?

Keine Schmerzen

16. Wie müde sind Sie gewesen?

Nicht müde

17. Wie haben Sie sich am Morgen beim Aufwachen gefühlt?

Gut ausgeruht aufgewacht

18. Wie schlimm war Ihre Steifigkeit?

Keine Steifigkeit

19. Wie nervös oder beunruhigt haben Sie sich gefühlt?

Nicht beunruhigt

20. Wie deprimiert oder niedergeschlagen haben Sie sich gefühlt?

Nicht deprimiert

**sample copy, do not use without permission**  
*contact information and permission to use:*  
Mapi Research Trust, Lyon, France.  
E-mail: PROinformation@mapi-trust.org - Internet: www.proqolid.org

Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS)

Folgender Fragebogen gewährt uns einen besseren Einblick über die Art Ihrer Schmerzen.

> Bitte denken Sie darüber nach, wie sich die Schmerzen **über die letzte Woche** angefühlt haben. Bitte markieren Sie diejenigen Antworten, die am besten Ihre Schmerzen beschreiben.

> Unabhängig davon, wie stark Ihre Schmerzen sind, können die Beschreibungen zutreffen oder nicht zutreffen.

> Kreuzen Sie bitte nur die Antworten an, die Ihre Schmerzen beschreiben.

Name:

Datum:

1. **In dem Gebiet, in dem Sie die Schmerzen haben, verspüren Sie dort auch ungewöhnliche Gefühlsstörungen wie Ameisenlaufen, Kribbeln oder ein Gefühl wie Nadelstiche?**
  - a) NEIN – ich verspüre keine Gefühlsstörungen in dem Gebiet (0)
  - b) JA – ich habe diese Gefühlsstörungen oft (5)
  
2. **Verändert sich die Hautfarbe im schmerzhaften Gebiet (sieht sie vielleicht röter aus oder marmoriert/gefleckt) wenn der Schmerz besonders stark ist?**
  - a) NEIN – die Schmerzen beeinflussen nicht die Hautfarbe (0)
  - b) JA – mir ist aufgefallen, dass die Schmerzen dazu führen, dass die Hautfarbe anders aussieht als normal (5)
  
3. **Reagiert die Haut im betroffenen Gebiet durch die Schmerzen ungewöhnlich empfindlich auf Berührung? Es kann zum Beispiel sein, dass leichte Berührung der Haut zu unangenehmen Gefühlen oder Schmerzen führt.**
  - a) NEIN – Die Schmerzen machen meine Haut im betroffenen Gebiet nicht ungewöhnlich empfindlich auf Berührung (0)
  - b) JA – Meine Haut im betroffenen Gebiet ist besonders empfindlich auf Berührung (3)
  
4. **Kommen Ihre Schmerzen plötzlich und ohne erkennbaren Grund wenn Sie sich nicht bewegen? Beschreibungen für diese Art von Schmerz könnten z.B. sein: „anfallsartig“, „wie ein Stromschlag“ oder „vor Schmerz aufspringend“.**
  - a) NEIN – mein Schmerz fühlt sich eigentlich nicht so an (0)
  - b) JA – diese Art von Empfindung habe ich oft (2)
  
5. **Fühlt sich in dem Gebiet, in dem Sie Schmerzen haben, die Haut ungewöhnlich heiß an, wie ein brennender Schmerz?**
  - a) NEIN – Ich habe keinen brennenden Schmerz (0)
  - b) JA – ich habe oft brennenden Schmerz (1)
  
6. **Reiben Sie vorsichtig eine Stelle im betroffenen, schmerzhaften Gebiet mit Ihrem Zeigefinger und reiben Sie dann ebenso eine Stelle in einem nicht-betroffenen Gebiet (z.B. eine Stelle weiter weg vom betroffenen Gebiet oder auf der gegenüberliegenden Seite des betroffenen Gebiets). Wie fühlt sich dieses Reiben im betroffenen Gebiet an?**
  - a) Die Stelle im schmerzhaften Gebiet fühlt sich nicht anders an als die im nicht-schmerzhaften Gebiet (0)
  - b) Die Stelle im schmerzhaften Gebiet fühlt sich unangenehm an, wie Nadelstiche, Kribbeln oder Brennen, das Gefühl unterscheidet sich von der Stelle im nicht-schmerzhaften Gebiet. (5)
  
7. **Drücken Sie vorsichtig mit Ihrer Fingerspitze auf eine Stelle im betroffenen Gebiet und drücken Sie dann auf die gleiche Art auf die nicht-betroffenen Stelle. Wie fühlt sich dieses Drücken im betroffenen Gebiet an?**
  - a) Die Stelle im schmerzhaften Gebiet fühlt sich nicht anders an als die im nicht-schmerzhaften Gebiet (0)
  - b) Ich spüre eine Taubheit oder Empfindlichkeit im schmerzhaften Gebiet, die anders ist als im nicht-schmerzhaften Gebiet (3)



Anhang

Fragebogen zu subjektivem Eindruck

*Serielle Behandlung in der Ganzkörperkältekammer bei FMS*

Wie **zufrieden** waren Sie mit der Kältekammer-Behandlung?

Geben Sie eine (Schul-) Note von 1- 6 an:

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

Wie schätzen Sie die **Wirksamkeit** ein?

sehr wirksam	wirksam	weniger wirksam	unwirksam
--------------	---------	-----------------	-----------

Wie **wichtig** ist Ihnen die Behandlung innerhalb Ihrer Therapiemaßnahmen?

sehr wichtig	wichtig	weniger wichtig	unwichtig
--------------	---------	-----------------	-----------

Welche **Nebenwirkungen** (negative und positive) sind bei Ihnen aufgetreten?


Listen der Ergebnisse

*Fibromyalgie*

## Messdatenliste Ganzkörper-Kältekammer-Untersuchung 2014

TNr.	erfolgte Untersuchungen												
	1 - Datum	Zeit [sec]	VAS	FIQ	LANSS	2 - Datum	Zeit [sec]	Sz verbesserte Zeit nach 1 (in [h])	3 - Datum	Zeit [sec]	VAS	4 - Datum	
1	FMS 1	22.4.	90	4	62	11	24.4.	120	8	25.4.	150	3	28.4.
2	FMS 2	22.4.	90	3	53	21	24.4.	90	5	25.4.	100	2	28.4.
3	FMS 3	25.4.	90	3	62	3	28.4.	120	0	29.4.	120	4	30.4.
4	FMS 4	25.4.	90	7	75	9	26.4.	120	4	28.4.	150	0	29.4.
5	FMS 5	25.4.	90	8	66	13	26.4.	120	7,5	28.4.	120	6	30.4.
6	FMS 6	25.4.	90	9	64	18	26.4.	120	3	28.4.	120	7	30.4.
7	FMS 7	29.4.	90	5	67	17	2.5.	120	10	3.5.	120	2	8.5.
8	FMS 8	29.4.	90	3	33	11	30.4.	90	1	8.5.	100	3	9.5.
9	FMS 9	13.5.	90	4	28	15	15.5.	120	5	17.5.	120	1	19.5.
10	FMS 11	3.6.	90	7	70	24	5.6.	120	1	6.6.	150	5	10.6.
11	FMS 12	5.6.	90	4	53	8	6.6.	90	0	11.6.	120	4	12.6.
12	FMS 13	10.6.	90	6	46	12	11.6.	120	0	17.6.	150	3	18.6.
13	FMS 15	26.6.	90	4	45	22	30.6.	120	48	1.7.	120	0	4.7.
14	FMS 16	15.7.	90	9	65	24	21.7.	120	24	22.7.	120	2	28.7.
15	FMS 17	26.6.	90	8	73	13	1.7.	90	0,75	4.7.	90	1	8.7.
16	FMS 18	27.6.	90	9	94	23	30.6.	120	0	2.7.	150	9	8.7.
17	FMS 20	14.7.	60	7	70	13	15.7.	90	1	16.7.	90	7	31.7.
18	FMS 21	15.7.	90	10	96	24	21.7.	120	0	22.7.	120	10	25.7.
19	FMS 22	21.7.	90	7	81	11	22.7.	120	1	29.7.	120	3	2.8.
20	FMS 23	4.8.	90	4	47	3	5.8.	120	1	8.8.	150	3	18.8.
21	FMS 24	28.7.	90	7	75	18	29.7.	120	0	4.8.	120	8	5.8.
22	FMS 25	29.7.	90	2	35	19	2.8.	100	0	5.8.	90	4	6.8.
23	FMS 26	6.8.	90	6	36	4	8.8.	120	0	11.8.	120	5	15.8.

Zeit [sec]	Sz verbesserte Zeit nach 3 (in [h])	5 - Datum	Zeit [sec]	6 - Datum	Zeit [sec]	VAS Schnitt der letzten Tage	VAS direkt nach 6	FIQ	LANSS
180	24	29.4.	180	7.5.	150	3	2	31	6
100	48	29.4.	110	1.5.	100	2	1	18	21
150	1 plus längeres Entspannungsgefühl	1.5.	150	8.5.	150	2	1	40	3
150	2	9.5.	130	10.5.	150	5	1	56	13
120	2 besser, dann Verschlechterung	1.5.	120	2.5.	120	5	3	56	13
120	5	1.5.	120	9.5.	120	7	5	64	18
120	12	13.5.	120	15.5.	120	4	1	57	8
110	9	10.5.	120	13.5.	120	2	1	16	11
150	48 plus (anhaltend)	20.5.	150	22.5.	150	1	0	10	0
150	1,5	12.6.	150	13.6.	150	6	5	64	24
120	3,5	13.6.	120	17.6.	120	4	1	44	10
150	5	23.6.	150	24.6.	150	5	3	46	12
120	48	7.7.	120	11.7.	120	3	2	27	0
120	144 plus (durchgehend)	29.7.	120	5.8.	150	3	1	45	19
115	0,75	10.7.	110	11.7.	90	6	2	68	10
150	0 nächster Tag besser	10.7.	150	15.7.	180	9	8	92	24
90	0	1.8.	90	2.8.	90	6	7	65	9
150	0	28.7.	150	29.7.	150	10	10	97	24
120	0	4.8.	120	5.8.	120	3	7	23	11
150	72	19.8.	150	20.8.	150	5	2	47	0
120	0	6.8.	150	8.8.	150	8	8	76	18
90	24 plus	8.8.	90	11.8.	90	4	3	39	19
120	0	18.8.	120	19.8.	120	6	5	34	9

Zufriedenheit	Wirksamkeit	Wichtigkeit	Nebenwirkungen
1	1	1	viel besser geschlafen; besser aufgestanden (fast keine Schmerzen)
2	2	2	leichte Kreislaufbeschwerden während Behandlung, leichte Erkältung, Kopfschmerz?; verbesserte Schlafqualität
1	2	1	kurzzeitig leichter Schwindel; längere Belastung mit weniger Schmerzen möglich (gehen, stehen); wacher, motivierter
1	2	2	-
2	3	1	-
1	2	2	-
2	2	2	-
1	1	2	Schmerzmedikation reduziert, Morphinpflasterwirkung länger; positiver Einfluss auf Beine (Faszienverklebung)
1	2	1	insgesamt fitter, wärmere Extremitäten (sonst immer kalt), viel besserer Schlaf
1	1	1	-
1	2	1	-
2	2	1	-
1	1	1	-
1	1	1	Allgemeinzustand deutlich besser
2	2	1	-
1	1	1	-
1	3	2	-
1	3	1	-
1	3	3	nach 3. Behandlung Schmerzen der Beine + Kreislaufbeschwerden
1	2	2	-
1	2	2	-
3	2	1	Kreislaufprobleme (1 1/2 h)
2	2	2	während niedrigen Außentemperaturen stärkere Kälteempfindlichkeit; wenig Sz.reduktion, aber kurzzeitige Steigerung des Wohlbefindens

Schmerzverbesserte Zeit nach 6. Behandlung ( [h] oder [d])	nach 3Mo. - Datum	VAS	FIQ	LANSS
14d	4.8.	7	79	14
31d	6.8.	4	59	16
3,5d	11.8.	4	44	3
2d	2.8.	6	65	3
3-4h besser, danach kurzzeitige Verschlimmerung	6.8.	8	56	16
7d	6.8.	9	58	23
7d	17.9.	7	75	17
1d	18.8.	3	46	8
3d	19.8.	8	59	7
1h	24.9.	7	69	24
	16.9.	8	52	14
2,5d	16.9.	7	43	17
gut 35d	10.10.	6	52	15
35d	13.11.	9	84	24
20min besser, dann kribbeln	10.10.	7	80	10
5-6d	14.10.	9	91	24
	5.11.	8	66	16
	28.10.	10	88	24
tendenziell schlechter in der Woche danach	5.11.	8	78	13
ca. 30d	20.11.	4	37	5
6h etwas besser; insgesamt gutes Gefühl; würde Anwendungen fortsetzen	13.11.	9	78	18
	13.11.	9	64	14
24h	20.11.	8	51	8

Patienteninformationen			Nebenerkrankungen
Geburtsjahr	Geschlecht	Krankheitsdauer	
1952	w	11 Jahre	-
1964	w	10 Jahre	Polyarthrose, mehrere Bandscheibenvorfälle, diverse Lebensmittelunverträglichkeiten, Magen-Darm-Probleme
1967	w	10 Jahre	2 Bandscheibenvorfälle, Osteochondrose, Facettengelenksarthrose, ISG-Arthrose, Bursitis der Hüftgelenke
1942	w	26 Jahre	Reflux, chronische Bronchitis, Coxarthrose (TEP-Indikation)
1948	w	7 Jahre	Hashimoto, Heuschnupfen, Polyarthrose, Psoriasis vulgaris, Prurigo nodularis
1941	w	8 Jahre	Hypertonie, Hashimoto, Osteochondrose, Schilddrüsenknoten, schwerste Facettenarthrosen untere LWS
1953	w	10 Jahre	Thalassämia, Herzschwäche, Arthrose, Schilddrüsenkrankung, Bandscheibenvorfall, Zervikalsyndrom
1944	w	15-20 Jahre	Polyneuropathie, Hypertonie, Faszienverengung
1951	w	35 Jahre	Polyneuropathie
1954	w	19 Jahre	-
1952	w	20 Jahre	Skoliose, Schilddrüsenkrankung, Mammakarzinom, Syringomyelie
1957	w	20 Jahre	Hypertonie, Hashimoto, Heuschnupfen, Coxarthrose, Rizarthrose
1962	w	9 Jahre	Vaskulitis, Asthma bronchiale
1951	w	20-30 Jahre	Hypertonie, Rheumatoide Arthritis (Diagnose vor 1 J.)
1966	w	1 Jahr	Hashimoto
1959	w	20 Jahre	Tinnitus, Depression, Arthrose, Hashimoto
1962	m	10 Jahre	LWS-, HWS- Syndrom, Bandscheibenvorfälle, Hypertonie, Raynaud-Syndrom
1963	m	5-6 Jahre	Trigeminusneuralgie, LWS-, HWS-Syndrom
1969	w	2 Jahre	Schilddrüsenunterfunktion, Hypertonie
1960	m	15-18 Jahre	Diabetes mellitus, Hypertonie, Depression
1957	w	25 Jahre	Hypertonie
1950	w	13 Jahren	3 Diskusprolaps mit OP (L3, L4, L5, S1), Struma
1951	w	8 Jahre	Hypercholesterinämie, Tachykardie

<b>Schmerzmedikationsanamnese bei 1. Anwendung</b>	
Ibuprofen b.B.	
-	
Lyrica, Tetracepam, Targin 20/10, Fluoxetin 40, b.B. Novamin + Katadolon	
-	
Tramadol 100-0-150	
Arcoxia 90mg	
-	
Schmerzpfaster, Morphin, Novaminsulfon, Botox, Cymbalta 60mg, Gabapentin	
Volataren resinat b.B.	
Amitriptylin, Voltaren b.B.	
Ibuprofen 600mg b.B.	
Doxepin	
-	
Tramal, Ibuprofen, Novalgine, Prednison, MTX	
Sertralin 100, Trimipramin, Novalgine 40 Tr. b.B. (ca. 4x(Wo.)), Ibu b.B.,	
Cymbalta, Saroten, (Fentanyl vor 2 Wo. abgesetzt)	
Tramagil 100, Lyrica, Mydocalm, MTX	
Gabapentin, Novalgine, Ibuprofen, Cymbalta	
Novaminsulfon, Paracetamol	
Lyrica, Naproxen	
Celebrex	
Ibuprofen 600 b.B.	
Arcoxia b.B. (selten)	

## Laboranalyse mittels Quantikine ELISA

## IL-1

	FMS 1	FMS 2	FMS 3	FMS 4	FMS 5	FMS 6	FMS 7	FMS 8	FMS 9	FMS 11	FMS 12	FMS 13	FMS 15	FMS 16	FMS 17	FMS 18
baseline	0	0	0,202	0	0	0	0	0	0	0	0	5,429	0	0	0	0
n. 3 Appl.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
n. 6 App.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
n. 3 Monaten	1,278	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

## IL-6

	FMS 1	FMS 2	FMS 3	FMS 4	FMS 5	FMS 6	FMS 7	FMS 8	FMS 9	FMS 11	FMS 12	FMS 13	FMS 15	FMS 16	FMS 17	FMS 18
baseline	5,29	1,707	0,285	1,992	2,276	26,94	0	10,282	4,81	3,13	7,361	1,633	1,089	16,614	3,65	1,633
n. 3 Appl.	3,13	1,423	3,13	1,707	1,992	31,466	0,569	15,051	3,13	2,846	6,667	1,497	2,041	9,722	3,26	4,95
n. 6 App.	2,846	1,992	0	1,992	0,569	22,704	0	18,112	4,09	1,138	8,056	1,769	2,314	8,472	2,994	0,544
n. 3 Monaten	3,37	0,854	2,561	3,37	1,138	25,647	0,854	3,61	3,85	4,33	7,639	3,65	1,769	9,722	2,994	0

## IL-10

	FMS 1	FMS 2	FMS 3	FMS 4	FMS 5	FMS 6	FMS 7	FMS 8	FMS 9	FMS 11	FMS 12	FMS 13	FMS 15	FMS 16	FMS 17	FMS 18
baseline	0	51,707	0	41,993	15,6	27,434	0	0	0	0	32,623	44,716	3,64	26,945	1,04	7,28
n. 3 Appl.	0	0	20,979	24,207	16,676	25,283	13	17,214	0	0	13,8	60,366	1,04	10,2	4,16	3,64
n. 6 App.	0	13	0	48,469	14,733	40,914	0	12,133	0	0	33,334	31,911	5,2	13,2	7,28	0
n. 3 Monaten	14,733	0	0	0	17,214	37,676	0	0	0	0	11,4	52,541	3,12	6,76	9	0,52

TNF- $\alpha$ 

	FMS 1	FMS 2	FMS 3	FMS 4	FMS 5	FMS 6	FMS 7	FMS 8	FMS 9	FMS 11	FMS 12	FMS 13	FMS 15	FMS 16	FMS 17	FMS 18
baseline	1,56	3,12	0	0	0	0	0	0	0	1,357	0	0	0	1,809	0	0
n. 3 Appl.	3,12	0,26	0	0	0	0	0	0	0	4,974	0	0	0,678	0	0	0
n. 6 App.	1,04	3,64	0	0	0	0	0	0	0	4,522	0	0,452	0	0	0	0
n. 3 Monaten	4,42	1,3	0	0	0	1,3	0	0	8,667	1,809	0	3,617	0	0	0	0



FMS 20	FMS 21	FMS 22	FMS 23	FMS 24	FMS 25	FMS 26
2,409	0	0	0	0	0	0
2,179	0	0	0	0	0	0
0,115	0	0	0	0	0	0
1,491	0	0	0	0	0	0

FMS 20	FMS 21	FMS 22	FMS 23	FMS 24	FMS 25	FMS 26
1,497	0,88	1,663	0,783	1,369	3,91	1,369
0,953	1,858	1,956	1,565	1,174	4,534	2,348
2,041	1,956	2,054	0,88	1,076	6,094	0,783
0,136	2,837	0,782	0,293	1,272	4,066	1,858

FMS 20	FMS 21	FMS 22	FMS 23	FMS 24	FMS 25	FMS 26
7,28	60,345	0	0	0	0	0
7,28	0	0	0	0	0	0
15,6	0	0	0	0	0	0
6,76	0,596	0	0	0	0	0

FMS 20	FMS 21	FMS 22	FMS 23	FMS 24	FMS 25	FMS 26
0	1,902	1,142	1,902	0	0	0
0	2,663	2,663	1,902	0	0	0
0	1,522	2,283	0	0,761	0	0
0	4,185	0,38	0,38	0	1,142	1,142

*Kontrollgruppe***Messdatenliste Ganzkörper-Kältekammer-Untersuchung 2014**

	TNr.	erfolgte Untersuchungen							
		1 - Datum	Zeit [sec]	2 - Datum	Zeit [sec]	3 - Datum	Zeit [sec]	4 - Datum	Zeit [sec]
1	KG 1	6.3	90	7.3	120	8.3	120	10.3	150
2	KG 2	6.3	90	12.3	90	13.3	90	17.3	90
3	KG 3	6.3	90	12.3	90	13.3	90	14.3	120
4	KG 4	7.3	90	8.3	90	10.3	90	11.3	90
5	KG 5	8.3	90	10.3	90	11.3	90	12.3	90
6	KG 6	10.3	90	11.3	90	12.3	90	13.3	90
7	KG 7	10.3	90	11.3	90	12.3	90	13.3	90
8	KG 8	11.3	90	12.3	90	14.3	90	17.3	120
9	KG 9	14.3	90	17.3	90	18.3	90	19.3	90
10	KG 10	14.3	90	17.3	90	18.3	120	20.3	90
11	KG 11	14.3	90	17.3	120	18.3	150	20.3	120
12	KG 12	17.3	90	18.3	90	19.3	90	21.3	90
13	KG 13	18.3	90	19.3	120	21.3	180	24.3	180
14	KG 14	18.3	90	19.3	120	21.3	120	26.3	120
15	KG 15	25.3	90	26.3	90	31.3	90	1.4	90
16	KG 16	26.3	90	27.3	120	28.3	120	31.3	150
17	KG 17	26.3	90	27.3	90	28.3	90	31.3	90
18	KG 18	27.3	90	28.3	120	31.3	150	1.4	120
19	KG 20	1.4	90	2.4	120	4.4	120	7.4	120
20	KG 21	1.4	90	2.4	90	3.4	120	4.4	120
21	KG 22	7.4	90	8.4	120	9.4	150	10.4	150
22	KG 23	7.4	90	8.4	90	9.4	90	10.4	90
23	KG 24	7.4	90	8.4	90	9.4	90	10.4	90
24	KG 25	7.4	90	8.4	120	9.4	150	10.4	150
25	KG 26	7.4	90	7.4	120	9.4	150	14.4	150
26	KG 27	7.4	90	7.4	120	9.4	120	14.4	120
27	KG 28	7.4	90	10.4	120	11.4	120	14.4	150
28	KG 29	7.4	90	8.4	90	9.4	120	10.4	150
29	KG 30	9.4	90	10.4	120	11.4	150	14.4	120
30	KG 31	9.4	90	10.4	90	11.4	120	14.4	150

Anhang

					Patienteninformationen	
5 - Datum	Zeit [sec]	6 - Datum	Zeit [sec]	nach 3Mo - Datum	Geburtsjahr	Geschlecht
11.3	180	12.3	90	9.6	1986	m
18.3	120	21.3	180	17.6	1993	w
17.3	90	18.3	120	17.6	1989	w
12.3	90	13.3	90	9.6	1991	w
17.3	90	19.3	90	12.6	1988	w
18.3	90	19.3	90	8.7	1983	m
14.3	90	17.3	90	12.6	1988	w
18.3	120	19.3	120	xxx	1986	m
24.3	90	26.3	90	20.6	1990	w
21.3	120	25.3	120	27.6	1985	w
24.3	180	25.3	180	27.6	1986	m
24.3	90	25.3	90	24.6	1988	w
25.3	180	26.3	180	29.6	1979	m
27.3	120	28.3	120	21.6	1990	w
2.4	90	3.4	90	21.6	1992	w
1.4	150	2.4	120	xxx	1987	m
1.4	90	2.4	90	21.6	1988	w
3.4	120	4.4	120	16.7	1984	w
8.4	120	10.4	150	24.6	1986	m
7.4	120	8.4	120	2.7	1989	w
11.4	150	14.4	180	26.6	1956	m
11.4	90	14.4	90	16.7	1950	m
11.4	90	14.4	120	27.6	1975	m
11.4	150	12.4	180	5.7	1978	m
15.4	150	16.4	150	5.7	1947	m
15.4	120	16.4	120	5.7	1948	w
15.4	180	16.4	180	8.7	1986	m
11.4	180	14.4	180	16.7	1964	m
16.4	180	17.4	180	22.7	1970	m
16.4	180	17.4	150	27.8	1963	w

## Laboranalyse mittels Quantikine ELISA

## IL-1

	KG 1	KG 2	KG 3	KG 4	KG 5	KG 6	KG 7	KG 8	KG 9	KG 10	KG 11	KG 12	KG 13	KG 14	KG 15	KG 16
<b>baseline</b>	0	0	0	0	0,336	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1,606	0
<b>n. 3 Appl.</b>	0	0	0	0	0,605	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>n. 6 App.</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>n. 3 Monaten</b>	0	0	0,202	0	0	0	0	0,007	0	0	0	0	0	0	0	0,007

## IL-6

	KG 1	KG 2	KG 3	KG 4	KG 5	KG 6	KG 7	KG 8	KG 9	KG 10	KG 11	KG 12	KG 13	KG 14	KG 15	KG 16
<b>baseline</b>	0,854	1,138	3,13	4,09	0	1,423	0	0	0,569	0,854	0,544	0,544	0,953	2,314	0,136	0,136
<b>n. 3 Appl.</b>	0,285	0,854	0,569	0,285	0	3,85	0,569	0	0	4,81	0,136	0,408	0,68	0,408	0,272	0
<b>n. 6 App.</b>	1,423	0,854	0	0,569	0,285	0,285	0	0	1,4227	0	0	0,817	0,136	0,544	0	0
<b>n. 3 Monaten</b>	0,854	2,846	0,285	1,423	0	0,285	0	0,891	0	0	0,408	1,089	0,544	0,272	0,136	0,891

## IL-10

	KG 1	KG 2	KG 3	KG 4	KG 5	KG 6	KG 7	KG 8	KG 9	KG 10	KG 11	KG 12	KG 13	KG 14	KG 15	KG 16
<b>baseline</b>	17,214	40,914	21,517	13	0	25,821	23,669	0	0	0	37,602	9,6	25,527	15,6	5,2	13,8
<b>n. 3 Appl.</b>	13,867	75,521	67,708	26,359	11,267	12,133	22,055	0	0	0	33,334	0,52	13,2	4,68	5,2	31,2
<b>n. 6 App.</b>	10,4	38,755	14,733	26,897	21,517	13	23,131	13	0	0	45,427	10,2	26,945	13,2	1,56	22,691
<b>n. 3 Monaten</b>	16,676	30,662	20,441	10,4	0	17,752	11,267	7,449	0	0	38,314	14,4	14,4	7,8	0	7,449

TNF- $\alpha$ 

	KG 1	KG 2	KG 3	KG 4	KG 5	KG 6	KG 7	KG 8	KG 9	KG 10	KG 11	KG 12	KG 13	KG 14	KG 15	KG 16
<b>baseline</b>	3,64	2,34	0	0	0	0	0	0	0	0,761	2,035	0,226	0	0	4,07	0,678
<b>n. 3 Appl.</b>	5,2	2,08	0	0	0	0	0	0	0	0,761	3,165	0	0	0	0	1,357
<b>n. 6 App.</b>	2,08	1,04	0	0	0	0	0	0	0	1,522	2,713	0	6,557	1,583	2,035	0
<b>n. 3 Monaten</b>	4,94	1,04	0	5,2	0	0	0	2,626	0	2,283	2,713	0	0	0	0,226	2,626

KG 17	KG 18	KG 20	KG 21	KG 22	KG 23	KG 24	KG 25	KG 26	KG 27	KG 28	KG 29	KG 30	KG 31
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,183	0	0	0
0	0	0	0,061	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0,061	0	0	0	0,061	0	0	0,67
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

KG 17	KG 18	KG 20	KG 21	KG 22	KG 23	KG 24	KG 25	KG 26	KG 27	KG 28	KG 29	KG 30	KG 31
0,272	0	0	0,293	0,587	1,076	1,076	0,391	2,054	2,348	0,293	0,685	0,489	0
0,272	0	0	0,293	0,88	0	0,293	0,587	2,348	1,369	0	0,391	0,196	0,587
0,272	0	0	0,88	2,641	0,978	0,391	0,391	1,956	2,25	0,196	0,391	0,196	0,293
0,272	0	0	2,837	2,445	3,91	0,391	0,489	1,369	2,348	0	0,489	1,369	0,098

KG 17	KG 18	KG 20	KG 21	KG 22	KG 23	KG 24	KG 25	KG 26	KG 27	KG 28	KG 29	KG 30	KG 31
7,8	6,24	3,64	1,458	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7,8	3,12	5,72	94,96	0,596	0	0	0	0	0	0	0	0	0
18,436	9,6	3,64	41,961	0,452	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2,6	2,6	9	1,314	0,596	2,894	0	0	0	0	0	0	0	0

KG 17	KG 18	KG 20	KG 21	KG 22	KG 23	KG 24	KG 25	KG 26	KG 27	KG 28	KG 29	KG 30	KG 31
0	0	0	1,142	1,902	0	0,38	0,38	0	0	0	0	345,52	0
0	0	0,226	0	0	0	1,522	0	0	0	0	0	413,26	0
0,226	0	0	0	0	0	0,38	0	0	0	0	0	196,65	0
1,583	0	0	0	0	3,044	1,142	0	0	0	0	0	48,72	0

## 10. 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

## **11. Danksagung**

Einen herzlichen Dank an alle, die mich auf meinem Weg zum Arztsein begleitet und unterstützt haben. Hier ganz besonders meinen Eltern, für ihr so wunderbares Mittragen all meiner Entscheidungen.

Herrn Prof. Lange gilt der Dank für die Bereitstellung dieses interessanten Themas sowie die überaus schnelle Beantwortung meiner Fragen.

Frau Tinz aus der Physikalischen Abteilung sowie Frau Gissel aus dem Zentrallabor vielen Dank für die Unterstützung bei der Vorbereitung bzw. Auswertung.

Ebenso allen wachen Augen beim Korrekturlesen dieser Arbeit herzlichen Dank.