

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

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Michael Paul Oehler

aus Jerusalem

Gießen 2017

Aus der

Kerckhoff-Klinik

Abteilung Rheumatologie, Klinische Immunologie, Osteologie, Physikalische Medizin

Professur für Internistische Rheumatologie, Osteologie, Physikalische Medizin der

Justus-Liebig-Universität Gießen

Univ.-Prof. Dr. med. Uwe Lange

Gutachter: Prof. Dr. U. Lange

Gutachter: Prof. Dr. G. Schwetlick

Tag der Disputation: 09.04.2018

# Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b> .....	1
1.1	Zielsetzung .....	1
1.2	Theoretische Einführung in die Thematik .....	4
1.2.1	Geschichte der Ganzkörperkältetherapie .....	4
1.2.2	Möglichkeiten der Kälteanwendungen.....	5
1.2.3	Grundlagen und Definition der Spondyloarthritiden (SpA) .....	6
1.2.4	Epidemiologie .....	9
1.2.5	Genetik und Umwelteinflüsse.....	10
1.2.6	Krankheitsverlauf und Prognose .....	11
1.2.7	Klassifikations- und Diagnosekriterien.....	12
1.2.8	Bildgebende Diagnostik .....	16
1.2.9	Differentialdiagnosen .....	21
1.2.10	Therapiemöglichkeiten .....	21
1.3	Entzündungsmediatoren .....	29
1.3.1	Pro- und antiinflammatorische Zytokine und Akut-Phase-Proteine .....	29
1.3.2	Interleukine .....	29
1.3.3	Tumornekrosefaktor(TNF)- $\alpha$ .....	30
1.3.4	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit.....	30
1.4	Ganzkörperkältetherapie.....	31
1.4.1	System der Ganzkörperkältetherapie und Behandlungshinweise .....	31
1.4.2	Indikationen einer Ganzkörperkältetherapie .....	32
1.4.3	Kontraindikationen der Ganzkörperkältetherapie (GKKT).....	33
1.4.4	Nebenwirkungen der GKKT .....	34
1.4.5	Auswirkungen der Kältetherapie auf den Organismus.....	36
1.4.6	Ganzkörperkältetherapie als Bestandteil der multimodalen rheumatologischen Komplextherapie (MRKT) .....	38
1.5	Fragestellung .....	39
<b>2.</b>	<b>Methodik</b> .....	41

2.1	Patientenkollektiv .....	41
2.2	Gesunde .....	42
2.3	Messparameter .....	42
2.4	Laborchemische Analysen .....	43
2.4.1	Analysierte Entzündungsparameter und zugehörige Normwerte .....	44
2.5	Kryosauna „SPACE CABIN®“ .....	45
2.6	Studienform.....	50
2.7	Ethikvotum .....	50
2.8	Statistische Datenauswertung.....	51
2.9	Fragebögen.....	51
2.10	Funktionskapazität und Bewegungsmaß.....	54
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>56</b>
3.1	Laborchemische Analysen .....	56
3.1.1	Pro- und antiinflammatorische Zytokine sowie BSG .....	56
3.2	Ergebnisse der Fragebögen und Funktionsparameter.....	61
3.2.1	Subjektives Schmerzempfinden (Visuelle Analogskala, VAS) .....	61
3.2.2	Funktionsfragebogen Hannover (FFbH).....	63
3.2.3	Health Assessment Questionnaire (HAQ) .....	64
3.2.4	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) .....	65
3.2.5	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI).....	67
3.2.6	Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI).....	69
3.2.7	Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score (BAS-G).....	72
3.3	Bewegungsmaß und Funktionskapazität.....	74
3.4	Medikamente .....	85
3.4.1	Medikamenteneinnahme der Interventionsgruppe.....	85
3.4.2	Medikamenteneinnahme der Kontrollgruppe.....	86
3.4.3	Rheumamedikation der beiden Patientengruppen.....	88
3.5	Patientenzufriedenheit, Wirksamkeit und Wichtigkeit der Ganzkörperkältetherapie.....	88
3.5.1	Patientenzufriedenheit .....	88

3.5.2	Einschätzung der Wirksamkeit .....	90
3.5.3	Einschätzung der Wichtigkeit .....	91
3.6	Nebenwirkungen .....	91
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>93</b>
<b>5.</b>	<b>Schlussfolgerung und Ausblick</b> .....	<b>103</b>
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>104</b>
<b>7.</b>	<b>Summary</b> .....	<b>106</b>
<b>8.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>108</b>
<b>9.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>111</b>
<b>10.</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>113</b>
<b>11.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>115</b>
<b>12.</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>125</b>
12.1	Fragebögen .....	125
12.2	Zusammenfassende Darstellung aller erhobenen Daten .....	137
12.3	Publikation .....	139
12.4	Erklärung zur Dissertation .....	140
12.5	Danksagung .....	141

# 1. Einleitung

## 1.1 Zielsetzung

Die Spondyloarthritiden (SpA) wurden früher aufgrund des negativen Rheumafaktors im Serum als seronegative Spondylarthropathien bezeichnet. Bei den Spondyloarthritiden handelt es sich um eine Gruppe chronisch-entzündlicher rheumatischer Erkrankungen mit charakteristischen Gemeinsamkeiten, bei denen die Wirbelsäule und die Iliosakralgelenke Hauptmanifestationsorte sind, so dass häufig Rückenschmerzen, die sich als Sakroiliitis, Spondylitis, Spondylodiszitis und Spondyloarthritis äußern, mit der Krankheitsentität einhergehen (Lange 2016); (Braun und Sieper 2014); (Gran und Husby 1993); (Arnett 1987). Darüber hinaus sind weitere artikuläre und extraartikuläre Manifestationen möglich (Braun et al. 1998); (Dougados et al. 1995). Eine genetische Disposition ist außerdem für die SpA typisch. Dies geht neben einer familiären Häufung mit einer hohen Assoziation mit dem MHC Klasse I Antigen HLA B27 einher (Köhler und Zeidler 2007). Durch den chronischen, häufig schubweisen Verlauf der Erkrankung entsteht für Patienten<sup>1</sup> mit SpA ein hoher Leidensdruck. Die auf die Entzündung folgende Destruktion der Gelenke und Gewebsstrukturen führt zu schmerzhaften Einschränkungen in der Beweglichkeit in den Gelenken und Funktionsdefiziten an Sehnen und extraartikulären Strukturen. Daraus resultiert bei den Betroffenen eine Beeinträchtigung der funktionalen und funktionellen Gesundheit. Wegen des schleichenden Beginns, des chronischen Verlaufs und der zumeist erst deutlich später sichtbaren radiologischen Veränderungen durch die Erkrankung bleiben die SpA häufig über Jahre unerkannt. So beträgt die Verzögerung vom Auftreten der ersten Symptome bis zur endgültigen Diagnosesicherung bei der ankylosierenden Spondylitis, der Hauptvertreterin der SpA, 5-10 Jahre (Feldtkeller et al. 2003). Vermehrte Arztwechsel, Unzufriedenheit der Patienten und eine zeitliche Verschleppung einer sinnvollen Therapie um die Beschwerdesymptomatik und knöchernen Beteiligung zu behandeln sind typische anamnestische Konstellationen. Ist eine korrekte Diagnosestellung erfolgt, kann ein schnelles Fortschreiten der Erkrankung mit Hilfe von wirkungsvollen Medikamenten (z.B. Nichtsteroidale Antirheumatika [NSAR], disease-modifying antirheumatic drugs [DMARDs], Kortikosteroide und Tumor-Nekrosis-Faktor[TNF]- $\alpha$  -Blocker) verhindert oder zumindest eingeschränkt werden. Allerdings geht die Anwendung der oben genannten Medikamente und Medikamentengruppen oftmals mit zahlreichen Nebenwir-

---

<sup>1</sup> In der vorliegenden Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Die Formulierungen beziehen sich jedoch auf Angehörige aller Geschlechter, sofern nicht ausdrücklich auf ein Geschlecht Bezug genommen wird.

kungen einher. Insbesondere die neuen Therapieoptionen, sogenannte Biologika (TNF- $\alpha$ -Blocker wie Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Certolizumab pegol und Golimumab) haben die Bandbreite der bisher bewährten medikamentösen Therapie erweitert, jedoch erreichen die Biologika nicht bei allen Patienten eine ausreichende Wirksamkeit (Heisel 1999); (Dunky 2012); (Manger et al. 2012); (Köhler und Zeidler 2007); (Dougados et al. 1995).

Insbesondere für die „Therapieversager“ bei der medikamentösen Therapie bekommen physikalische Therapiemaßnahmen eine große Bedeutung. Jedoch erhalten Patienten mit SpA trotz fortgeschrittener Funktionseinschränkung zu selten Physiotherapie verordnet, wie aus Kerndokumentationsdaten zur Verordnung physikalischer Medizin aus dem Jahr 2014 hervorgeht. Aus den genannten Daten lässt sich zusammenfassend ein sehr geringes Niveau bezogen auf die Anzahl an Verordnungen physikalischer Medizin, insbesondere im ambulanten Bereich, festhalten (Albrecht 2017). Konzepte mit der Kombination von niedrig dosierten Medikamenten zur Reduktion der Nebenwirkungsrate lassen sich mit einer multimodalen rheumatologischen Komplextherapie sinnvoll kombinieren.

So konnten Meier et al. 2014 zeigen, dass die Etanercept Dosis bei Patienten mit aktiven Spondyloarthritis auf die Hälfte reduziert werden konnte, wenn die Therapie in den ersten 4 Monaten mit regelmäßiger Physiotherapie kombiniert wurde (Meier, F. M. P. et al. 2014). Da das Erhalten der Mobilität für die „Quality of life“ der Patienten mit Spondyloarthritis von wesentlicher Bedeutung ist und diese im Gegensatz zu der die Inflammation reduzierenden medikamentösen Therapie nur über physikalische Maßnahmen erreicht werden kann, wird die Frage besonders relevant, welche physikalischen Maßnahmen zum Erreichen des Ziels am besten helfen. Dabei müssen zuerst individuelle Gegebenheiten bei den Patienten Berücksichtigung finden.

Ziel bleibt das Voranschreiten der Erkrankung zu verhindern und die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vorhandene Beweglichkeit bei den Patienten mit SpA zu erhalten. Zur Differenzierung der Effizienz der unterschiedlichen physikalischen Therapiemaßnahmen im Rahmen der multimodalen Standardtherapie wurden bereits verschiedene Varianten untersucht. In einer Prospektivstudie von Dischereit et al. 2014 wurde der Einfluss einer seriellen niedrig-dosierten Radonstollen-Hyperthermie auf Schmerz, Krankheitsaktivität und zentrale Zytokine des Knochenmetabolismus bei ankylosierender Spondylitis (AS) beobachtet. Untersucht wurden 2 Patientengruppen mit jeweils 24 Patienten, eine Gruppe mit ankylosierender Spondylitis im chronischen Krankheitsstadium und eine zweite altersvergleichbare Patientengruppe mit Osteoarthritis (OA). Am

Therapieende konnte eine Aktivierung des Knochenaufbaus an Hand von Knochenmarkern im Serum nachgewiesen werden. Zusätzlich konnte eine Reduktion der Osteoklastenaktivität und damit eine Abnahme des Knochenabbaus festgestellt werden. Die serielle niedrig dosierte Radonstollen-Hyperthermie könnte somit zu einer Risikoabnahme der sekundären Osteoporose bei AS-Patienten geführt haben. Darüber hinaus wurde bei den Patienten mit ankylosierender Spondylitis ein tendenzieller Rückgang des Zytokins TNF- $\alpha$  im Serum gemessen, bei den OA-Patienten war ein signifikantes Abfallen als Zeichen einer unter Therapie reduzierten Inflammation zu beobachten. Damit wurden sowohl in Bezug auf die Krankheits-, Aktivitäts- und Funktionsparameter, wie auch in Bezug auf die Schmerzen bei den AS-Patienten positive und überwiegend signifikante Therapieeffekte verzeichnet (Dischereit et al. 2014). Auch in der Studie von Tarner et al. 2009 zur seriellen milden Ganzkörperhyperthermiebehandlung im Überwärmungsbad bei Patienten mit klinisch inaktiver, beziehungsweise subakuter oder chronischer AS ließen sich bei den verschiedenen Parametern zur Beurteilung des Therapieeffektes positive Entwicklungen nachweisen. So zeigte sich eine signifikante Reduktion der proinflammatorischen Zytokine IL-1 $\beta$ , IL-6 und TNF- $\alpha$  nach sechs Stunden bis 24 Stunden nach dem letzten von insgesamt neun Überwärmungsbädern. Darüber hinaus folgte unter der seriellen milden Ganzkörperhyperthermiebehandlung eine Besserung des Krankheitsbildes der Patienten (Tarner et al. 2009). Damit kann davon ausgegangen werden, dass die serielle milde Ganzkörperhyperthermiebehandlung zu einem nachweisbaren Therapieeffekt bei AS führt. Es lässt sich daraus die Frage ableiten, ob, wenn Wärme bei diesem Krankheitsbild hilft, sich auch durch Kälte ein positiver Therapieeffekt herbeiführen lässt. Im Jahr 2008 veröffentlichten dazu Lange et al. eine Pilotstudie mit dem Titel „Serielle Ganzkörperkältetherapie im Criostream bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen“. In der Untersuchung wurde bei 10 Patienten, davon vier Patienten mit rheumatoider Arthritis, drei Patienten mit Arthritis/Spondylitis psoriatica und drei Patienten mit ankylosierender Spondylitis ein positiver Therapieeffekt auf das Beschwerdebild der Patienten mit Hilfe der seriellen Ganzkörperkältetherapie im Criostream erreicht. So kam es bei den Patienten zu einem Abfall der proinflammatorischen Zytokine, sowie zu einer Verbesserung funktioneller und funktionaler Gesundheitsparameter und diverser Aktivitätsscores (Lange et al. 2008). Da es sich um eine Pilotstudie mit einer geringen Patientenzahl handelte, sollen in der hier vorgelegten randomisierten, prospektiven Untersuchung die Daten aus dieser Pilotstudie anhand eines größeren Patientenkollektivs verifiziert werden. Zur solideren statistischen Beurteilung sollte neben dem Vergleich mit einer „Placebogruppe“ (SpA-Patienten ohne Kältetherapie) der Vergleich mit einer „gesunden“ Gruppe (Gesunde mit Kältetherapie) erfolgen. Die Gruppe der Gesunden mit serieller Kältetherapie sollte

der Objektivierung des Therapieeffektes dienen. Theoretisch könnten die vorbestehende Inflammation oder die medikamentöse Therapie den Effekt der Kältetherapie in jedweder Form beeinflussen. Um diesen Effekt auszuschließen oder zumindest zu minimieren, wurden freiwillige Gesunde mit der Kältetherapie behandelt. In der Auswertung sollten dann die durch die Kältetherapie bedingten humoralen Änderungen im Vergleich der Veränderungen bei den Patienten und bei den Gesunden objektivierbar sein. Somit wurden in der durchgeführten Untersuchung die Wirkungen einer additiven seriellen Ganzkörperkältetherapie auf Parameter der funktionellen und funktionalen Gesundheit, sowie auf pro- und antiinflammatorische Zytokine prospektiv analysiert.

Ein weiterer Aspekt der Untersuchung galt insbesondere der zeitlichen Dauer der Wirkung einer seriellen Ganzkörperkältetherapie, dies wurde über Ermittlung der oben genannten Parameter 3 Monate nach Ende der Anwendungen eruiert. Der in der vorliegenden Arbeit durchgeführte Doppelvergleich, bei dem nicht nur Patienten mit Therapie und Patienten ohne Therapie, sondern auch Gesunde mit Therapie untersucht wurden, ist in dieser Form bislang nicht realisiert worden. Dieser Vergleich sollte ein hohes Maß an Objektivität bezüglich der Kernaussage zur Effizienz einer therapeutischen Intervention erlauben.

## **1.2 Theoretische Einführung in die Thematik**

### **1.2.1 Geschichte der Ganzkörperkältetherapie**

Der Einsatz von Kälte zu therapeutischen Zwecken existiert in der Geschichte schon seit Jahrtausenden. Bereits in der Antike kamen Kälteanwendungen zum Einsatz, wie bereits Hippocrates (460-377 v. Chr.) in seinen Schriften festhielt (Hippocrates et al. 1995). Durch einen Selbstversuch mit wiederholten Wasserbädern in der kühlen Donau entdeckte Sebastian Kneipp (1821-1897), Pfarrer in Bad Wörishofen, die Heilkraft des kalten Wassers. Nach Studien zu dieser Selbsterfahrung Kneipps folgte die detaillierte Darlegung von Kaltwasseranwendungen in seinem Werk „Meine Wasserkur“ (Kneipp 2010). Über die Jahre wurden verschiedenste Methoden zur Verabreichung von Kälte entwickelt. Der Japaner Yamauchi hatte die Idee der Ganzkörperkältetherapie. Er setzte diese Therapieform für die Behandlung rheumatischer Erkrankungen mit Gelenkbeteiligung erstmals um 1980 ein. Bei den ersten Patienten, die Yamauchi der Ganzkörperkältetherapie in einer Kältetherapiekammer unterzog, handelte es sich um Patienten mit rheumatoider Arthritis (Yamauchi 1986). In Deutschland wurde im Jahre 1984 die erste Kältekammer von Fricke in Sendenhorst in Betrieb genommen (Fricke 1989). Dabei handelte es sich um die Etablierung der ersten Kältetherapiekammer in Europa.

1989 folgte als zweites europäisches Land Polen mit einer Kältekammer (Cholewka et al. 2006). Mittlerweile werden verschiedene Kältetherapiekammern in ganz Europa und weltweit konstruiert, eingesetzt und verbreitet.

### **1.2.2 Möglichkeiten der Kälteanwendungen**

Die Kältetherapie, auch Kryotherapie genannt, gehört zum Einsatzgebiet der physikalischen Therapien. In diesem Kapitel wird auf die vielen unterschiedlichen Varianten bei der Verabreichung von Kälte eingegangen. Generell ist die Entzündungshemmung und Analgesie das im Vordergrund stehende Ziel der Kälteanwendungen. Bei der Kältetherapie ist eine lokale Applikation von einer Ganzkörperanwendung zu unterscheiden. Bei der lokalen Applikation wird beispielsweise Kälte auf die Haut einzelner Gelenke aufgebracht, weiterhin ist ein gezielter Einsatz von Kälte in inneren Organen möglich. Auch die zum Einsatz kommenden Temperaturen unterscheiden sich erheblich, so umfasst die Kryotherapie Temperaturbereiche zwischen + 15 ° Celsius bis zu -180 ° Celsius. Bei Temperaturen um + 15 ° Celsius spricht man von einer milden Kältetherapie (Hermann 2009).

Ein Beispiel für den Einsatz von Kälte an inneren Organen ist die unter Lokalanästhesie durchgeführte perkutane Einbringung von Kälte mit einer Kohlenstoffdioxid-gekühlten Nadel zur Denervierung der lumbalen Facettengelenkarthrose, der sogenannten Kryorhizotomie. Mit dieser Methode konnte in einer Studie von Bärlocher, Krauss und Seidler bei nicht an der Wirbelsäule voroperierten Patienten eine Schmerzreduktion bei mehr als 80 Prozent der Patienten erzielt werden (Bärlocher et al. 2003).

Es gibt für einen lokalen, oberflächlichen Einsatz von Kälte als Therapeutikum eine Vielzahl von Anwendungsmöglichkeiten. Bei der Applikation von lokaler Kälte bieten sich Eisumschläge, Eisbeutel, Eislollys, Eisabreibungen, Eisbäder, Kühlbandagen und Kryogelbeutel an. Weiterhin werden Fango-Packungen, sowie Pelloide zur Kälteapplikation mit direktem Hautkontakt insbesondere an Händen und Füßen aber auch an anderen Gelenken eingesetzt. Ein Wärmeabtransport durch die Umgebungsluft wird durch Kaltluftanwendungen, unter anderem mittels verdampftem, gasförmigem Stickstoff erreicht. Ebenfalls sind leicht verdunstende Flüssigkeiten gut einsetzbar für die Kälteanwendung mit direktem Hautkontakt (Hermann 2009); (Arnold und Guttke 2012).

Auch für die Ganzkörperkältetherapie (GKKT) gibt es verschiedene Varianten. Es gibt Einkammersysteme, Zweikammersysteme, Dreikammersysteme und kleine Kabinen. Die Kältekammern können offen oder geschlossen sein. Die Dauer der GKKT variiert in den meisten Therapieanwendungen zwischen 90 Sekunden und 3 Minuten. Die kleinen

Kabinen bieten lediglich Platz für eine Person, wohingegen in den größeren Kältekammern bis zu 4 Personen gleichzeitig Platz finden. Der Temperaturbereich umfasst Werte von - 100 ° C bis - 180° C. Beim Zweikammersystem durchläuft der Patient zunächst eine Vorkammer von - 60 ° C für 30 Sekunden, bevor sich die Hauptkammer mit den oben genannten Temperaturbereichen anschließt. Das Dreikammersystem verfügt über eine zusätzliche Vorkammer mit - 10 ° C, in die sich der Patient zuerst begibt, anschließend folgt der Ablauf wie beim Zweikammersystem. Während der Kälteanwendungen wird in größeren Kammern über eine Videokameraübertragung und Mikrofon ständiger Sicht- und Sprachkontakt hergestellt. Bei den kleineren Kabinen, die für einen Patienten ausgelegt sind, handelt es sich um Kabinen mit einem offenen System, bei der der Kopf herauschaut. Bei dieser Kältetherapiekammer befinden sich Therapeut und Patient im selben Raum und sind damit direkt in Kontakt, was für die Überwachung des Patienten sehr günstig ist. Zimmer MedizinSysteme wurden in einigen Studien, u. a. (Braun et al. 2009); (Dugué et al. 2005) zur Ganzkörperkältetherapie mit geschlossener Kältekammer eingesetzt. In der vorliegenden Studie wurde die offene Kryosauna „SPACE CABIN®“ verwendet, deshalb soll auf dieses Modell im Kapitel 2.4 detailliert eingegangen werden. Die geschlossenen Kältekammern sind als 2-Kammer-Standardversion oder als 3-Kammer-Standardversion in Gebrauch. Bei diesen Kältekammern, bei denen die Kälteherstellung mittels Kompressor erfolgt, handelt es sich um geschlossene Kammern mit jeweils einer Hauptkammer und einer respektive zwei Vorkammern. Die Kammern werden von einer dreistufigen Kältekaskade ohne Zusatz von flüssigem Stickstoff auf eine gleichmäßige Temperatur von - 10 ° C und - 60 ° C in den Vorkammern, bzw. - 110 ° C in der Hauptkammer, heruntergekühlt. Die Luftzufuhr erfolgt durch vertikale und laminare Luftströmung, wobei die Luftfeuchtigkeit aus der Kammer abgesaugt wird und damit nahezu bei null Prozent ist. Durch die niedrige Temperatur sinkt das Luftvolumen um fast die Hälfte, sodass bei jedem Atemzug im Vergleich zur Raumluft mehr Sauerstoff aufgenommen wird (Zimmer MedizinSysteme GmbH); (Braun et al. 2009); (Dugué et al. 2005); (Metzger et al. 2000).

### **1.2.3 Grundlagen und Definition der Spondyloarthritiden (SpA)**

Die Spondyloarthritiden wurden früher aufgrund des Fehlens von Rheumafaktoren im Serum im Vergleich zur beispielsweise seropositiven chronischen Polyarthritis als seronegative Spondylarthropathien bezeichnet. Bei den Spondyloarthritiden handelt es sich um eine Gruppe chronisch-entzündlicher rheumatischer Erkrankungen, bei denen die Wirbelsäule und die Iliosakralgelenke Hauptmanifestationsorte sind (Abb. 2; Abb. 5), so dass aufgrund dessen häufig Rückenschmerzen mit der Krankheitsentität einhergehen. Darüber hinaus treten oftmals ein asymmetrischer Gelenkbefall insbesonde-

re der unteren Extremitäten, sowie entzündliche Beteiligung der Muskelsehnenansätze am Knochen, sogenannte Enthesiopathien, auf. Zusätzlich findet man extraartikuläre Manifestationen wie Augenentzündungen (Uveitis, Iridozyklitis, Konjunktivitis oder selten Episkleritis), Hautveränderungen (Pyoderma gangraenosum, Erythema nodosum, psoriasiforme Haut- und Gelenkveränderungen), Schleimhautentzündungen (Urethritis, Stomatitis aphthosa) und Herz- und Gefäßbeteiligungen (Myokarditis, Erregungsleitungsstörung, Aorteninsuffizienz und Thrombophlebitiden) (Braun et al. 1998); (Dougados et al. 1995). Eine weitere Gemeinsamkeit der Spondyloarthritiden umfasst die genetische Disposition, die neben einer familiären Häufung eine hohe Assoziation mit dem MHC Klasse I Antigen HLA B27 zeigt (Köhler und Zeidler 2007). Folgende Erkrankungen werden den Spondyloarthritiden zugeteilt (Bach und Keck 2002); (Köhler und Zeidler 2007):

- undifferenzierte Spondyloarthritiden
- Arthritis psoriatica
- ankylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew)
- Postinfektiöse reaktive Arthritiden
- intestinale Arthropathien (syn. enteropathische Spondyloarthritiden) in Assoziation mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen wie Colitis ulcerosa, Morbus Crohn oder Morbus Whipple
- SAPHO-Syndrom (Synovitis, Akne, Pustulosis, Hyperostose, Osteitis)

Eine weitere Einteilung erfolgt auf Grundlage der dominierenden klinischen Ausprägung, so dass eine therapeutische Relevanz ableitbar ist (Abb. 1). Bei den Spondyloarthritiden mit prädominant axialem Befall imponiert als führende Beschwerdesymptomatik der tiefsitzende, frühmorgendliche Rückenschmerz. Hierzu gehört die ankylosierende Spondylitis und die präradiologische bzw. frühe Spondylarthritis. Bei den Spondyloarthritiden mit prädominant peripherem Gelenkbefall überwiegt die oftmals asymmetrische Arthritis insbesondere der unteren Extremitäten, seltener sind Enthesiopathien vorherrschend. In einigen Fällen kommen die jeweiligen genannten Beschwerdebilder gemeinsam vor, weshalb die Einteilung in die übergeordnete Gruppe Spondyloarthritiden durchaus begründet ist (Braun und Sieper 2010). Zu den Spondyloarthritiden mit prädominant peripherem Gelenkbefall gehören unter anderem die reaktive Arthritis, Spondyloarthritis bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, Spondyloarthritis psoriatica, juvenile Spondyloarthritiden und undifferenzierte periphere Spondyloarthritiden (Manger et al. 2012); (Bach und Keck 2002); (Köhler und Zeidler 2007); (Kiltz und Braun 2013); (Braun et al. 1998); (Dougados et al. 1995); (Braun und Sieper 2010).

**Abbildung 1** Ankylosierende Spondylitis im "Endstadium"



*Hyperkyphose der LWS, Hyperlordose der HWS, Abflachung der LWS („Bügelbrettrücken“), Ausbildung eines „Fußballbauchs“ (dominierende Zwerchfellatmung bei ankylosiertem Thorax), Atrophie der Pectoralismuskulatur (Foto: Univ.-Prof. Dr. med. Uwe Lange, Bad Nauheim).*

**Abbildung 2** Mazerationspräparat einer WS



*Mazerationspräparat einer WS eines Patienten mit ankylosierender Spondylitis  
(Foto: Univ.-Prof. Dr. med. Uwe Lange, Bad Nauheim).*

### **1.2.4 Epidemiologie**

Die Prävalenz der Gruppe der Spondyloarthritiden wurde mit einem Vorkommen zwischen 0,4% und 2% angegeben, wobei es regional bedingte Differenzen aufgrund von verschiedenen Häufigkeiten von HLA B27 in der Bevölkerung gibt. Im Jahr 1998 beschrieb die deutsche Arbeitsgruppe um Braun et al. die Prävalenz von 1,9 % für die Gruppe der Spondyloarthritiden (Braun et al. 1998). Der Prototyp der Spondyloarthritiden ist die ankylosierende Spondylitis (AS), sie ist die wichtigste und häufigste Untergruppe, die anderen Formen können in die AS übergehen. Weltweit wird für die AS eine Prävalenz von 0,1% bis 1,4% angegeben, in Deutschland ist eine Prävalenz von 0,3% bis 0,5% anzunehmen (Braun et al. 1998). Bei der Arthritis psoriatica liegt die Prävalenz zwischen 0,1% und 0,3%, für die undifferenzierten Spondyloarthritiden zwischen 0,2% und 0,5%. Sehr selten findet man die reaktive Arthritis und die intestinalen Arthropathien in Assoziation mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen wie Coli-

tis ulcerosa, Morbus Crohn oder Morbus Whipple, hier liegt die Prävalenz bei <0,1%. In Bezug auf die Geschlechterverteilung geht man bei den Spondyloarthritis von einem Verhältnis von Männern zu Frauen von 2:1 aus. Der Erkrankungsbeginn liegt in den meisten Fällen zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr, nur sehr selten nach dem 45. Lebensjahr (Zink und Albrecht 2016); (Kiltz und Braun 2013); (Braun et al. 1998); (Braun und Sieper 2007); (Braun et al. 2011).

### **1.2.5 Genetik und Umwelteinflüsse**

Aufgrund der starken Assoziation der Spondyloarthritis (SpA) mit dem MHC Klasse I Antigen HLA B27 liegt der Schwerpunkt in der Pathogenese-Forschung entsprechend in Richtung Immunologie, Struktur und Funktion. Der Zusammenhang der SpA mit dem Antigen HLA B27 wurde 1973 von Schlosstein, Terasaki, Bluestone und Pearson gezeigt (Schlosstein et al. 1973). In den vergangenen Jahren konnte in den durchgeführten genetischen Analysen kein weiteres Gen in benachbarten HLA-Loci beim Menschen identifiziert werden, was für die direkte Rolle des MHC Klasse I Antigen HLA B27 in Bezug auf die Pathogenese der Spondyloarthritis spricht. Nichtsdestotrotz scheinen dem heutigen Forschungsstand nach noch unbekannte genetische Aspekte und weitere nicht-genetische Einflussgrößen neben dem HLA B27 einen Effekt auf den Schweregrad und die unterschiedliche klinische Ausprägung des Krankheitsbildes zu haben. Gaston beschreibt in seiner Arbeit nicht-genetische Einflussfaktoren auf das Krankheitsbild der Spondyloarthritis. Hierbei werden Umwelteinflüsse wie Infektionen durch Enterobakterien, urogenitale Infektionen und chronisch-entzündliche Veränderungen der Darmschleimhaut mit dem Krankheitsbild in Verbindung gebracht (Gaston 1997). Wenngleich das HLA B27 bei einem Großteil der Patienten mit Spondyloarthritis nachweisbar ist und als wesentlicher Krankheitssuszeptilitätsfaktor anzusehen ist, kann es auch bei vielen Gesunden aufgezeigt werden. Damit ist offensichtlich, dass ein positiver Nachweis des HLA B27 alleine nicht hinreichend ist, um das Krankheitsbild auszulösen und zu verursachen. In der Arbeit von Lemmel, Gross, Herzer, Märker-Herrmann und Manger sind verschiedene Hypothesen zu Mechanismen, die der Assoziation des HLA B27-Moleküls mit den Spondyloarthritis zugrunde liegen könnten, ausführlich beschrieben (Lemmel et al. 1998), obschon die exakten Prozesse zur Erklärung der wichtigen Rolle des HLA B27 noch unbekannt und Gegenstand aktueller wissenschaftlicher Forschungen sind.

Bei den Spondyloarthritis findet man neben der genetischen Disposition eine familiäre Häufung. Für die AS, den Prototyp der Spondyloarthritis, konnten deutlich erhöhte Risiken für Familienangehörige nachgewiesen werden. Bei erstgradigen Verwandten

von Patienten mit Spondylitis ankylosans, die HLA-B27 positiv sind, besteht im Vergleich mit HLA-B27 positiven Personen ohne familiäre Vorbelastung ein zehnfach höheres Risiko ebenfalls zu erkranken. Ungefähr 25-30% der Patienten, die an der ankylosierenden Spondylitis leiden, haben Verwandte, die ebenfalls von der Krankheit betroffen sind. Zudem entwickeln Patienten mit positiver Familienanamnese verglichen mit Patienten ohne familiäre Vorbelastung die ersten Symptome etwa 2 Jahre früher (Braun et al. 2011); (Bach und Keck 2002); (Lemmel et al. 1998).

### **1.2.6 Krankheitsverlauf und Prognose**

Bei den Spondyloarthritis kommt es in der Regel zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr zum Auftreten der ersten Symptome (Braun und Sieper 2007). Hierbei stehen Schmerzen im Bereich der Wirbelsäule in den ersten Jahren nach Manifestation der Erkrankung im Vordergrund. Häufig beginnen die Rückenschmerzen schleichend. Braun, Rudwaleit und Sieper haben den entzündlichen Rückenschmerz, wie nachfolgend aufgeführt, unterteilt (Braun et al. 2011). Bei Patienten, die >3 Monate Rückenschmerzen haben und bei Beginn jünger als 45 Jahre alt waren und mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllen (Braun et al. 2011):

- Morgensteifigkeit >30 Minuten
- Besserung bei Bewegung, nicht in Ruhe
- nächtliches Erwachen, schmerzbedingt und
- alternierender Gesäßschmerz

Es ergibt sich beim Vorliegen von 2 von 4 Kriterien eine Sensitivität von 70% und eine Spezifität von 80%. Bei Präsenz von 3 der 4 Kriterien erhöht sich die Spezifität auf 97% bei dann niedrigerer Sensitivität von 34% für das Vorliegen von entzündlich bedingtem Rückenschmerz.

Im weiteren Krankheitsverlauf folgt oftmals eine extraskeletale Beteiligung des Beschwerdebildes. Im zeitlichen Verlauf des entzündlichen Prozesses schließt sich eine Versteifung, sogenannte Ankylosierung, der Wirbelsäule (Abb. 2; Abb. 6) und der Iliosakralgelenke (Abb. 4; Abb. 5) an. Von der Ankylosierung sind alle Wirbelsäulenabschnitte, also Hals-, Brust- und Lendenwirbelsäule beteiligt, sodass es im Krankheitsverlauf in manchen Fällen zu der typischen Bambusstabwirbelsäule (Abb. 2; Abb.6) kommen kann. Die darüber hinaus bestehenden Einschränkungen an den Gelenken und Sehnen der Wirbelsäule führen bei den Betroffenen zu einer Beeinträchtigung der funktionalen Gesundheit, im Besonderen der Wirbelsäulenbeweglichkeit. Durch den Rückgang der Wirbelsäulenbeweglichkeit und damit der funktionellen Kapazität kommt

es neben den körperlichen Einbußen auch zu einer Verminderung der Lebensqualität, zu einer Eingrenzung der Teilnahme am sozialen Leben und einer Benachteiligung in Bezug auf die Erwerbstätigkeit (Ward et al. 2008); (Dagfinrud et al. 2005). Durch den frühen Erkrankungsbeginn entstehen teilweise schwere sozioökonomische Folgen. So zeigten Mau, Listing, Huscher, Zeidler und Zink eine signifikant geringere Beschäftigungszahl von Erkrankten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (Mau et al. 2005). Problematisch erscheint bei der ankylosierenden Spondylitis die lange Latenzzeit vom Auftreten der ersten Symptome bis zur endgültigen Diagnosesicherung. Es besteht hier eine zeitliche Verzögerung von 5-10 Jahren (Feldtkeller et al. 2003). Dieser zeitliche Verlust kann durch eine oftmalige Fehldeutung der Rückenschmerzen mit konsekutiver Therapieverzögerung und Ausbleiben von effizienten Therapiemaßnahmen entstehen (Calin et al. 1980). Bei der klinischen Ausprägung bei den Spondyloarthritiden dominieren unterschiedliche Symptome, so dass fließende Übergänge der Untergruppen vorliegen können. Die wichtigsten Begleiterkrankungen bei Patienten mit Spondyloarthritiden sind die bereits genannten kardiovaskulären Beteiligungen und eine Osteopenie bzw. Osteoporose, sowie Wirbelkörperfrakturen. Im Gegensatz zu Patienten, die nur gering ausgeprägte Symptome haben, ist die Lebenserwartung bei Patienten mit Spondyloarthritiden, die schwer betroffen sind, geringer (Kiltz und Braun 2013); (Braun et al. 2011); (Köhler und Zeidler 2007).

### **1.2.7 Klassifikations- und Diagnosekriterien**

Vorweg ist zu bemerken, dass in der Rheumatologie und im Besonderen bei den chronisch entzündlich-rheumatischen Erkrankungen keine Diagnose-spezifischen Krankheitszeichen vorhanden sind, die nur bei einer Krankheitsgruppe vorkommen. Aus diesem Grund werden die Klassifikationskriterien auch als Hilfe zur Diagnosefindung zur Anwendung gebracht (Bach und Keck 2002). Zunächst imponieren als erste Diagnosemerkmale die bereits erwähnten muskuloskeletalen Beschwerden, angefangen mit dem entzündlichen Rückenschmerz, ggf. gefolgt von dem peripheren Gelenkbefall insbesondere der unteren Extremitäten und Enthesiopathien, sowie extraartikulären Manifestationen mit Befall weiterer Organsysteme siehe Kapitel 1.2.3 und 1.2.6. Im zeitlichen Verlauf der Entstehung der verschiedenen Klassifikationskriterien sind zunächst die 1962 veröffentlichten Rom-Kriterien von Kellgren zu nennen (Kellgren 1962). Für die ankylosierende Spondylitis gelten aktuell weltweit die modifizierten New-York-Kriterien von 1984 als Standard (van der Linden, S et al. 1984), diese sind aus Tabelle 1 ersichtlich. Ursprünglich wurden die New-York-Kriterien 1967 von Bennet und Burch veröffentlicht (Bennet und Burch 1967).

**Tabelle 1** Modifizierte New-York-Kriterien nach van der Linden (1984) (van der Linden, S et al. 1984)

<i>Radiologische Parameter</i>	<i>Klinische Parameter</i>
Sakroiliitis mindestens: <ul style="list-style-type: none"> <li>• bilateral Grad II bis Grad IV oder</li> <li>• unilateral Grad III oder IV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tief sitzender entzündlicher Rückenschmerz</li> <li>• eingeschränkte Wirbelsäulenbeweglichkeit in 3 Ebenen (Anteflexion, Lateralflexion und Extension)</li> <li>• herabgesetzte Thoraxexkursionsmöglichkeit (<math>\leq 2,5</math> cm)</li> </ul>

Es wird ersichtlich, dass die modifizierten New-York-Kriterien radiologische Veränderungen und eine objektivierbare Beeinträchtigung der Wirbelsäulenbeweglichkeit erfordern. Trotz der aktuellen Gültigkeit eignen sich die New-York-Kriterien somit nicht für Patienten mit frühen oder undifferenzierten Spondyloarthritis, sondern sind eher für Patienten mit etablierter AS empfehlenswert. Als sinnvolle Klassifikationskriterien für die gesamte Gruppe der Spondyloarthritis folgten 1990 die Amor-Kriterien (Amor et al. 1990). Bei den Amor-Kriterien gibt es insgesamt 12 Kriterien, um Spondyloarthritis frühzeitig verifizieren zu können. Man spricht von einer Spondyloarthritis, wenn mindestens 6 Punkte bei Berücksichtigung der 12 Amor-Kriterien summiert werden können. Die vergebenen Punkte stehen jeweils am Ende der zwölf Kriterien in eckigen Klammern. Bei Betrachtung der Amor-Kriterien wird auf die im Vordergrund stehenden klinischen Merkmale der Patienten Bezug genommen. Deshalb liefern die Amor-Kriterien in Bezug auf die Diagnosestellung hilfreiche Informationen (Tab. 2).

**Tabelle 2** Kriterien für Spondyloarthritis nach Amor, Dougados und Mijiyawa (Amor et al. 1990) aus Bach und Keck 2002

<i>Klinische Symptome oder Anamnese</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• lumbaler oder dorsaler Schmerz während der Nacht oder Morgensteifigkeit der lumbalen oder dorsalen Wirbelsäule [1]</li> <li>• asymmetrische Oligoarthritis [2]</li> <li>• Gesäßschmerz [1] oder, falls vorhanden, alternierender Gesäßschmerz [2]</li> <li>• Wurstzehe oder -finger (Daktylitis) [2]</li> <li>• Fersenschmerz oder klar bestimmter enthesiopathischer Schmerz [2]</li> <li>• Iritis [2]</li> <li>• Urethritis oder Zervizitis innerhalb eines Monats vor dem Einsetzen der Arthritis [1]</li> <li>• Akute Diarrhoe innerhalb eines Monats vor dem Einsetzen der Arthritis [1]</li> <li>• Psoriasis, Balanitis oder Inflammatory Bowel Disease (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) [2]</li> </ul>
---	--

<i>Radiologische Befunde</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sakroiliitis (bilateral Grad 2 oder unilateral Grad 3) [2]</li> </ul>
<i>Genetischer Hintergrund</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorhandensein von HLA-B27 oder Familiengeschichte von Morbus Bechterew, Reaktive Arthritis, Uveitis, Psoriasis oder Inflammatory Bowel Disease [2]</li> </ul>
<i>Reaktion auf Behandlung</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• eindeutige Besserung innerhalb 48 Stunden nach NSAR-Einnahme oder rasche Schmerzurückkehr nach Absetzen dieser Medikation [2]</li> </ul>

Etwas neuer sind die 1991 veröffentlichten Kriterien der European Spondyloarthritis Study Group (ESSG) zur möglichst frühzeitigen Erfassung der Erkrankungen aus der Gruppe der Spondyloarthritiden von Dougados et al. (Dougados et al. 1991). Im Vergleich zu den Rom- und New-York-Kriterien fällt hierbei das Hauptaugenmerk auf die klinischen Ausprägungen und weniger auf die radiologischen Befunde. Somit ist mit diesen ESSG-Kriterien ein frühzeitigeres Erkennen von Spondyloarthritiden möglich.

ESSG-Kriterien zur Klassifikation von Spondyloarthritiden (Dougados et al. 1991):

Wenn ein entzündlicher Rückenschmerz oder eine asymmetrische Synovitis, oder eine Synovitis vorwiegend in den unteren Extremitäten vorliegen, sowie mindestens eines der sieben im Folgenden aufgezählten Krankheitsmerkmale erfüllt wird, gilt die Diagnose einer Spondyloarthritis als gesichert.

Krankheitsmerkmale:

- positive Familienanamnese für Spondyloarthritis
- Psoriasis vulgaris
- Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
- Urethritis, Zervizitis oder Diarrhoe innerhalb der letzten 4 Wochen vor Beginn der Arthritis
- Gesäßschmerzen (alternierend)
- Enthesiopathie
- radiographische Sakroiliitis

Auch die ESSG-Kriterien sind mittlerweile als gebräuchliches Klassifikationskriterium abgelöst worden. Die 2009 publizierte ASAS- (Assessment of Spondyloarthritis international Society) Kriterien für axiale und periphere Spondyloarthritiden wurden als neuestes Klassifikationskriterium für das Krankheitsbild der Spondyloarthritiden entwickelt. Eine Abgrenzung der ASAS-Kriterien gegenüber der ankylosierenden Spondylitis

beruht auf strukturellen radiologischen Veränderungen in den Iliosakralgelenken (Score > Grad 2 unilateral) (Braun et al. 2011). Die ASAS-Kriterien sind im Vergleich zu den Amor-Kriterien (Amor et al. 1990) und den ESSG-Kriterien (Dougados et al. 1991) beim Krankheitsbild der Spondyloarthritiden am geeignetsten, da sie insbesondere in der präradiographischen Frühphase genauere Ergebnisse erzielen und allem voran durch die frühzeitige Diagnosestellung eine effektive Therapie der Erkrankung ermöglichen. Die Sensitivität der ASAS-Kriterien (Abb. 3) liegt für die axiale Spondyloarthritis bei 82,9 %, bei einer Spezifität von 84,4 %, für die periphere Spondyloarthritis liegt die Sensitivität bei 77,8 % bei einer Spezifität von 82,2 % (Lange 2016); (Kiltz und Braun 2013); (Braun et al. 2011); (van der Linden, S et al. 1984); (Manger et al. 2012); (Rudwaleit et al. 2009b); (Braun und Sieper 2010); (Bach und Keck 2002).

Für das Krankheitsbild der Psoriasisarthritis aus der Gruppe der Spondyloarthritiden wurden 2005 die CASPAR-Kriterien (Classification criteria for the diagnosis of Psoriatic Arthritis) (Taylor et al. 2006) entwickelt. Sie ergänzen die im Jahre 1973 von Moll und Wright erarbeitete Einteilung (Moll und Wright 1973) und haben den Vorteil das Krankheitsbild der Psoriasisarthritis ohne Psoriasis-Effloreszenz zu diagnostizieren.

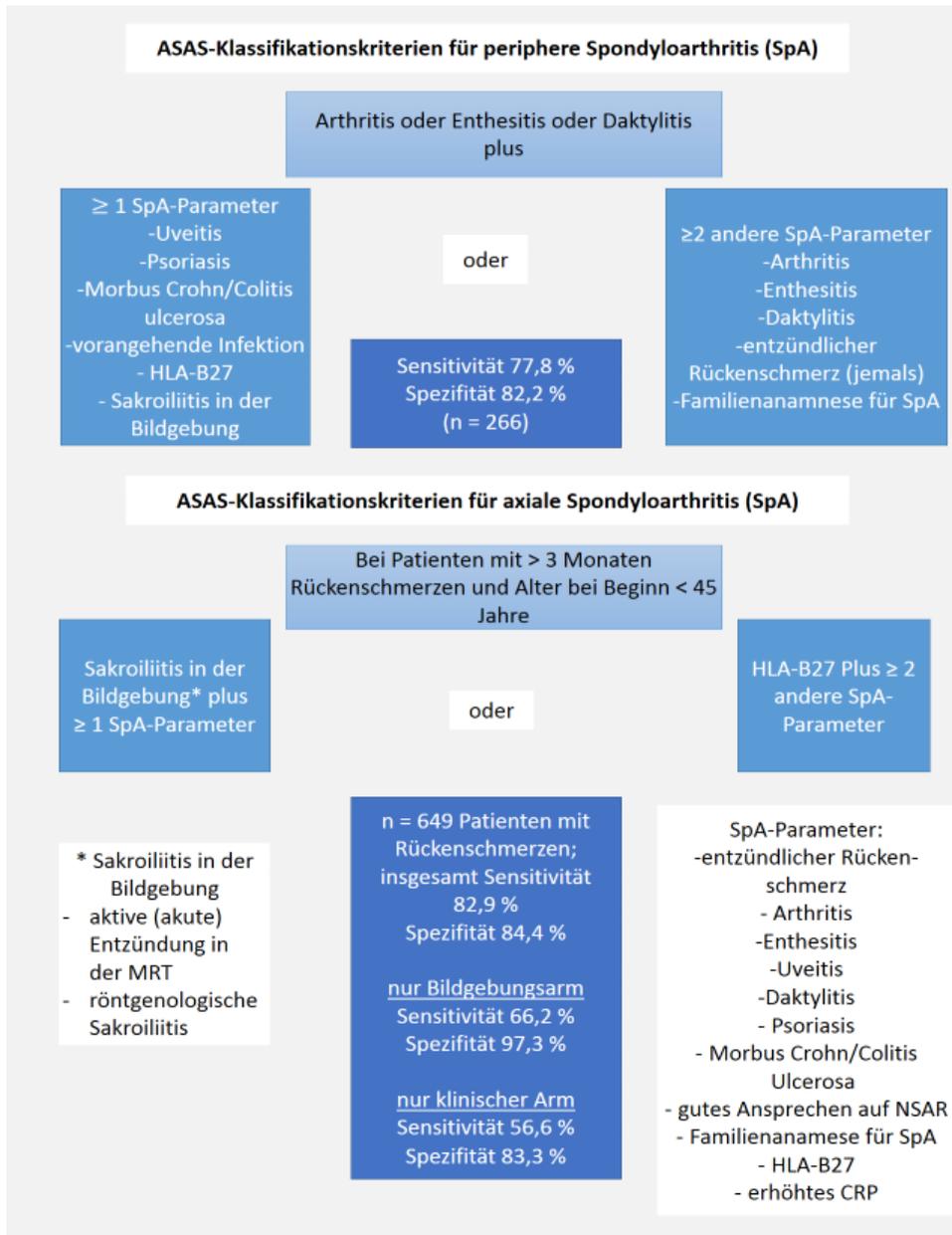
CASPAR-Kriterien für die Psoriasisarthritis 2005 (Taylor et al. 2006):

Entzündliche muskuloskeletale Erkrankung (Gelenk, Wirbelsäule und/oder Entesen) plus drei oder mehr der folgenden Kriterien (Tab. 3).

**Tabelle 3** Kriterien zur Diagnose entzündlicher muskuloskeletaler Erkrankungen (Taylor et al. 2006)

1. Akute Psoriasis	Diagnose durch den Arzt (Rheumatologen)
2. Psoriasisanamnese	Anamnese einer Psoriasis durch den Patienten, Hausarzt, Rheumatologen, Dermatologen
3. Familienanamnese einer Psoriasis	Bei Verwandten 1. oder 2. Grades nach Aussage des Patienten
4. Psoriatische Nageldystrophie	Typische psoriatische Nageldystrophie einschließlich Onycholyse, Pitting, Hyperkeratose bei der körperlichen Untersuchung
5. Negativer Rheumafaktor	Laborbefund unter Verwendung der lokalen Referenzwerte
6. Aktuelle Daktylitis	Schwellung eines ganzen Fingers/Zehs
7. Daktylitisanamnese	Anamnese durch den Rheumatologen
8. Juxtaartikuläre Knochenneubildung	Nicht definierte Ossifikation in Gelenknähe (keine Osteophyten) im normalen Röntgenbild von Händen oder Füßen

**Abbildung 3** ASAS-Kriterien für die axiale und periphere SpA (Lange 2016)



### 1.2.8 Bildgebende Diagnostik

Die Diagnosefindung bei den Spondyloarthritis (SpA) ist entscheidend mit der radiologischen Bildgebung verknüpft, dies spiegelt sich in den Rom-Kriterien und New-York-Kriterien wider. Diese machen radiologische Veränderungen zur Diagnosesicherung zur Bedingung. Bei Patienten mit SpA ist es essentiell zwischen chronischen Veränderungen und aktiven Entzündungen zu differenzieren, wobei ein nebeneinander Bestehen von aktiven und chronischen Veränderungen vorliegen kann. Die konventionelle Röntgendiagnostik ermöglicht die Bildgebung der peripheren Gelenke und des Achsenskeletts mit der Darstellung knöcherner Veränderungen. Hieraus ergibt sich jedoch ein Nachteil der Methode, der in der zum Teil mehrjährigen Latenz der erkennbaren

Veränderungen liegt. Deshalb kann die Erkrankung im Frühstadium oder bei atypischen Verlaufsformen nicht erfasst werden. Die chronischen knöchernen Veränderungen manifestieren sich bei axialen SpA vor allem in den Iliosakralgelenken (Abb. 4; Abb. 5), Hüftgelenken und der Wirbelsäule (Abb. 6; Abb.7). Neben der klinischen Symptomatik ist das Röntgenbild der Iliosakralgelenke die Basisdiagnostik insbesondere bei AS-Patienten. Die akuten entzündlichen Veränderungen bei Patienten mit axialer SpA beginnen in den überwiegenden Fällen in den Iliosakralgelenken. Zur Einordnung des radiologischen Befunds einer Iliosakralarthritis sind als Grundlage der Klassifikation in verschiedene Befundklassen die 1984 modifizierten New-York-Kriterien hilfreich (Tab. 4).

**Tabelle 4** Radiologische Einteilung der Iliosakralarthritis (Bennet und Burch 1967); (van der Linden, S et al. 1984)

Graduierung	Veränderungen im Röntgenbild
Grad 0	unauffällig, keine Veränderungen
Grad 1	verdächtig, mögliche Veränderungen
Grad 2	geringe Veränderungen (minimale Sakroiliitis): einzelne Erosionen oder subchondrale Sklerosierungen ohne Gelenkspaltveränderungen
Grad 3	deutliche Veränderungen (mäßige Sakroiliitis): Erosionen, deutliche Sklerosierungen, Gelenkspalterweiterung und / oder -versmälnerung, partielle / beginnende Ankylosierung
Grad 4	Ankylose

**Abbildung 4** radiomorphologisch unauffällige Iliosakral (IS)-Gelenke



(Foto: Univ.-Prof. Dr. med. Uwe Lange, Bad Nauheim).

**Abbildung 5** bds. Ankylosierung der IS-Gelenke bei ankylosierender Spondylitis



(Foto: Univ.-Prof. Dr. med. Uwe Lange, Bad Nauheim).

Für die Klassifikation der AS werden neben radiologischen auch klinische Parameter gefordert. Neben einem der drei klinischen Zeichen - tief sitzender entzündlicher Rückenschmerz, eingeschränkte Wirbelsäulenbeweglichkeit in drei Ebenen (Anteflexion, Lateralflexion und Extension) und herabgesetzte Thoraxexkursion ( $\leq 2,5$  cm) - muss als radiologische Veränderung eine Sakroiliitis bilateral Grad II bis Grad IV oder unilateral Grad III oder IV vorliegen (van der Linden, S et al. 1984). Eine Diagnosestellung allein durch radiologische Bildgebung der Wirbelsäule mit strukturellen Veränderungen, häufig Syndesmophyten und knöcherne Ankylosierung, kann prinzipiell erfolgen, ist jedoch vergleichsweise selten. Im langjährigen Krankheitsverlauf manifestiert sich bei der Mehrzahl der Patienten die Erkrankung im Wirbelsäulenbereich. Veränderungen können jeden Wirbelsäulenabschnitt betreffen, wobei der thorakolumbale Übergangsbereich in den überwiegenden Fällen beteiligt ist (Baraliakos et al. 2009). Typische radiologische Befunde der Wirbelsäule (Abb. 6; Abb. 7) sind (Manger et al. 2012); (Kiltz und Braun 2013):

- Syndesmophyten (Verknöcherungen der äußeren Lamellen des Anulus fibrosus der Bandscheiben oder des subligamentären Gewebes des Längsbandes)
- knöcherne Ankylosierung (Bild der „Bambusstabwirbelsäule“ durch ligamentäre Ossifizierung)
- Kastenwirbel- und Tonnenwirbelbildung an den Wirbelkörpererecken (shiny corners bzw. glänzende Ecken bzw. Romanus-Läsion) als Zeichen der Spondylitis
- diskovertebrale Destruktion an den Grund- oder Deckplatten der Wirbelkörper (Anderson-Läsion)
- ggf. entzündliche Veränderungen der Facettengelenke und der Costovertebralgelenke (Erosionen, Gelenkspaltverschmälerung und Ankylosierung)
- selten Destruktionen des Dens axis, atlantoaxiale Dislokation bei fortgeschrittener HWS-Beteiligung

- Wirbelfrakturen im späteren Krankheitsverlauf

**Abbildung 6** Ankylosierende Spondylitis



*komplette Ankylose der LWS durch Syndesmophyten, Verknöcherung des Lig. iliolumbale bds., Osteoporose (Foto: Univ.-Prof. Dr. med. Uwe Lange, Bad Nauheim).*

**Abbildung 7** Syndesmophyt im thorakolumbalen Übergang bds. bei ankylosierender Spondylitis



*(Foto: Univ.-Prof. Dr. med. Uwe Lange, Bad Nauheim).*

Wenngleich der thorakolumbale Übergangsbereich am häufigsten betroffen ist, ergibt sich aus der klinischen Symptomatik, welcher Wirbelsäulenabschnitt radiologisch sinnvollerweise dargestellt werden sollte. Da die konventionelle Radiographie lediglich knöcherner strukturelle Veränderungen, die als Entzündungsfolge entstanden sind, nicht jedoch akute entzündliche Veränderungen, die in der frühen Diagnostik der axialen

SpA typisch sind, abbildet, ist hier die Magnetresonanztomographie (MRT) zur Diagnosefindung von Vorteil. Akute Entzündungen im Bereich der Wirbelsäule, der Iliosakralgelenke, der peripheren Gelenke und Sehnenansätze sind durch die MRT detektierbar. Für die frühzeitige Diagnostik der entzündlichen Veränderungen sind verschiedene MRT-Techniken vorhanden. Mit der STIR-Sequenz (short tau inversion recovery), mit T2-gewichteten fettsupprimierten Sequenzen (T2/FSE) oder mit Anreicherung von Gadolinium-haltigem Kontrastmittel in T1-Wichtung lassen sich entzündliche Veränderungen als hyperintense Strukturen darstellen. Die beiden erstgenannten Techniken dienen darüber hinaus zum Nachweis von Ödemen im Knochenmark als Zeichen der aktiven Spondylitis, Synovitis oder Spondylodiszitis. Die T1-Wichtung mit Gadolinium zeigt entzündliche Mehrdurchblutung im Knochen, in den Sehnenansätzen oder der Synovia (Kiltz et al. 2013).

Von der ASAS/OMETRACT MRT-Arbeitsgruppe wurde für aktive und chronische Veränderungen in den SI-Gelenken eine Definition für folgende Krankheitszeichen formuliert (Rudwaleit et al. 2009a):

- Nachweis eines subchondral und periartikulär gelegenen Knochenmarködems, das bei aktiver Entzündung obligat vorhanden sein sollte
- Kapsulitis, Synovitis und Enthesitis als typisch, jedoch nicht beweisend für die Diagnosestellung der aktiven Sakroiliitis

Krankheitszeichen bei chronischen Veränderungen:

- Subchondrale Sklerose
- Erosionen im Bereich der Knorpel-Knochen-Grenze
- Fettablagerungen als Zeichen einer abgelaufenen Entzündung
- Ankylose oder Knochenbrücken bis hin zur vollständigen Ossifikation

Insbesondere bei vorliegendem Verdacht auf eine axiale SpA bei negativem oder unklarem Röntgenbefund ist eine MRT-Untersuchung durchzuführen.

Die moderne Sonographie mit hochauflösenden Ultraschalltechniken erlaubt eine kostengünstige Methode zur Darstellung entzündlicher Veränderungen am peripheren Skelett. Mit dem Ultraschall sind Hüft-, Knie- und Schultergelenk, ebenso wie Hand-, Fingergelenke und die Zehen gut darzustellen. Bei den genannten Lokalisationen lassen sich arthritische Veränderungen der Gelenke, sowie darüber hinaus Enthesiopathien im Besonderen der Fersenregion mit guter Aussagekraft beurteilen. Der Skelettszintigraphie kommt heute in der Diagnostik der axialen SpA keine Bedeutung mehr

zu. Die Computertomographie wird nur für sehr spezielle Fragestellungen in der Diagnostik der SpA für die Darstellung struktureller Veränderungen, wie Erosionen, Ankylose und Fusionen der Sakroiliakalgelenke eingesetzt (Manger et al. 2012); (Braun et al. 2011); (Dunky 2012); (Braun und Sieper 2010); (Kiltz et al. 2013); (Bach und Keck 2002).

### **1.2.9 Differentialdiagnosen**

Eine genaue Abgrenzung der Spondyloarthritiden ist in den Frühstadien insbesondere durch Überlappungen bzw. Nebeneinanderbestehen der diversen Unterformen der Erkrankung schwierig. Aufgrund dessen ist die differenzierte Betrachtung von Krankheitsbildern, die ebenfalls Rückenschmerz verursachen, ausgesprochen wichtig. Hierzu gehören degenerative Wirbelsäulenveränderungen einschließlich Bandscheibenvorfällen, diffuse idiopathische skelettale Hyperostose (DISH), Radixirritationen, z. B. durch Spinalkanalstenose oder Tumore, Osteoporose, ggf. mit Wirbelkörperfrakturen, Somatisierungsstörungen, chronischer Rückenschmerz ohne eindeutige Ursache, neuropathische Schmerzen und statisch oder überlastungsbedingte Rückenschmerzen. Differentialdiagnostisch zu betrachten sind darüber hinaus Krankheiten mit nichtsymmetrischer Oligoarthritis, wie z.B. Gicht, Lyme-Arthritis und Sarkoidose. Von großer Wichtigkeit ist zudem die differenzierte diagnostische Abgrenzung zu weiteren rheumatischen Erkrankungen wie dem Fibromyalgiesyndrom oder auch der rheumatoiden Arthritis, wobei in Bezug auf die rheumatoide Arthritis die Rheumafaktoren eine wichtige Stellung einnehmen (Köhler und Zeidler 2007); (Bach und Keck 2002); (Manger et al. 2012); (Braun et al. 2011).

### **1.2.10 Therapiemöglichkeiten**

Zum Gesamtbehandlungsplan bei Patienten mit chronischen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen wie den Spondyloarthritiden (SpA) gehören neben physikalisch-therapeutischen Maßnahmen eine medikamentöse, schmerzhemmende und antientzündliche Therapie. In weit fortgeschrittenen Fällen kommen auch operative Verfahren zum Einsatz (Lange 2010). Zur Beurteilung und zum richtigen Einsatz der mannigfaltigen Therapiemöglichkeiten, die den behandelnden Ärzten zur Behandlung ihrer Patienten zur Verfügung stehen, werden in zunehmendem Umfang evidenzbasierte Konzepte realisiert. Hierbei wird die Kombination klinischer Erfahrung mit aktuellen Studien und Literatur in Bezug auf die optimale Versorgung der Patienten genutzt. Idealerweise bringt der behandelnde Mediziner die vorliegende Evidenzlage mit den individuellen Patienteneigenschaften, sowie dessen Wünschen und Erwartungen für ein optimales Therapiekonzept in Einklang (Braun et al. 2011).

Wichtige Therapieziele für die Patienten sind Schmerzlinderung, die Funktionen und Fertigkeiten insbesondere der Beweglichkeit zu konservieren, zu verbessern oder wieder zu erreichen, sowie Arbeitslosigkeit und Hilfebedürftigkeit zu verhindern (Lange 2010).

Physikalisch-therapeutische Maßnahmen sind in Verbindung mit einer medikamentösen Therapie bei Patienten mit chronischen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen wesentlicher Bestandteil des multimodalen rheumatologischen Therapiekonzeptes (Lange und Rehart 2013). Eine spezifische Therapie mit Berücksichtigung der Anamnese, des Status der Krankheitsausprägung und der Krankheitsaktivität, des Zustandes des Bewegungssystems, der jeweiligen Muskelkraft und Ausdauer ist zur sinnvollen Planung der differentialindikativen physikalisch-medizinischen Verordnung für den einzelnen Patienten von größter Wichtigkeit. Hierbei spielt die Kommunikation mit dem Patienten eine vordringliche Rolle, um die individuellen Ziele im Einvernehmen mit dem Patienten zu eruieren und damit eine hohe Compliance zu erreichen. Die Einflussnahme sollte im Sinne eines Gesamtbehandlungsplanes nicht auf einzelne körperliche Einschränkungen abzielen, sondern die aktive Teilnahme am Therapieplan fördern. Gibt es beispielsweise Umwelteinflüsse, die die Mobilität der Patienten beeinflussen, kann die aktive Teilnahme an einer Therapie deutlich steigen oder sinken. Für die Patienten sind die Ausführung des täglichen Lebens, sich selbst versorgen zu können, sowie den alltäglichen Anforderungen des Lebens gerecht zu werden von großer Bedeutung. Eine Gruppentherapie zusätzlich zu den individuellen Anwendungen fördert den Austausch der Betroffenen untereinander und kann durch eine zunehmende Gruppendynamik zu positiven Ergebnissen in Bezug auf Einsatzbereitschaft und Motivation führen. Die Berücksichtigung von Begleiterkrankungen bei multimorbiden Patienten ist für die Teilnahme an der Gruppentherapie essentiell, so dass diese Therapieform eher bei Erkrankten mit geringer bis mäßiger Krankheitsaktivität in Betracht kommt. Da insbesondere bei jungen Patienten oftmals die Compliance gering ist, kann eine sich entwickelnde Gruppendynamik Motivation und Spaß und damit letztlich eine Verbesserung oder den Erhalt der Funktionen und Fertigkeiten bewirken. Ein Erfolg des Ansprechens auf physikalische Therapiemaßnahmen ist umso größer je zeitiger die Diagnose gestellt wird (Lange et al. 2007).

Die physikalische Therapie bei Patienten mit AS und SpA zielt vorrangig auf folgende Aspekte ab (Lange 2012):

- Schmerzlinderung/-aufhebung
- Entzündungshemmung der betroffenen Strukturen, Erhaltung und Verbesserung der Wirbelsäulenbeweglichkeit und arthritisch betroffener Gelenke
- Schulung und Verbesserung von Thoraxmobilität und Atemfunktion
- Verhütung und Korrektur von Fehlstellungen, Vermeidung von Kontrakturen
- Beseitigung von muskulärer Dysbalance und Trainieren von Muskelkraft, Koordination und Ausdauer
- Verminderung von Hilfebedürftigkeit, Arbeitslosigkeit, sozialem Abstieg und vorzeitiger Berentung
- Erlernen von schonendem Verhalten für die Wirbelsäule und Gelenkschutz in Beruf und Alltag
- Erlernen von Kompensationsbewegungen bei fortgeschrittenen fixierten Funktionseinbußen und
- Prophylaxe einer Ankylosierungskyphose

Physikalische Therapieverfahren, die differenziert und zielführend eingesetzt werden sind die folgenden (Lange 2013):

- Analgesie: Thermotherapie, Elektrotherapie, Ultraschall
- Entzündungshemmung: Thermotherapie (Kälte bei akuten Entzündungen, Wärme bei chronischen Entzündungen)
- bei chronischen Entzündungen Iontophorese und niederfrequente Elektrotherapie
- Behandlung von Bewegungsstörungen: Krankengymnastik, Ergotherapie, manuelle Therapie
- Muskeldetonisation: Wärme, längerfristige Kälte, klassische Massage
- Muskelkräftigung: Krankengymnastik, Reizstromtherapie, direkte Mittelfrequenzstrombehandlung
- Adjuvante Maßnahmen: Radon-Therapie (Bäder, Bestrahlung), osteopathische Medizin, naturheilkundliche Ansätze wie Quarkwickel, Heusacktherapie, Heublumenbäder, Stöckliwickel, Schröpfkopfbehandlung
- Sporttherapie (Schwimmen, Rückenschwimmen, Joggen, Walking und Skilauf)
- strukturierte Patientenschulung

Die medikamentösen Therapiestrategien dienen vorrangig der Schmerzreduktion, verstärken antiinflammatorische Prozesse, führen zu Funktionserhalt und vermindern Steifigkeit. Die effektive Schmerzlinderung ist darüber hinaus eine sehr wichtige Voraussetzung um aktive Bewegungsübungen zu ermöglichen. Dadurch wird wiederum eine rasche Progredienz der Funktionseinschränkung an Gelenken und Wirbelsäule verhindert (Bach und Keck 2002); (Dunky 2012).

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR): Die nichtsteroidalen Antirheumatika (z.B. Celecoxib, Etoricoxib, Acemetacin, Diclofenac, Naproxen, Indometacin, Ibuprofen) nehmen in der medikamentösen Therapie von Spondyloarthritis-Patienten eine essenzielle Rolle ein. Bei entzündlichen Rückenschmerzen gelten NSARs als die Medikamentengruppe der ersten Wahl. Unter der üblichen Dosierung kommt es je nach Literatur bei 60-80% der Patienten zu langanhaltenden schmerzfremen Phasen. Bei fehlendem Therapieerfolg kann unter Umständen der Wechsel auf ein anderes Präparat der Substanzgruppe erfolgreich sein. Insbesondere bei der AS als Hauptvertreterin der Spondyloarthritiden wirken NSAR sowohl auf die axialen, als auch auf die peripheren Manifestationen. Verschiedene Substanzen aus der Gruppe der NSARs wurden in Studien bei AS-Patienten gegenübergestellt, wobei keine Evidenz bezüglich einer besseren Wirksamkeit einzelner Substanzen aufgezeigt werden konnte. Es ist anzunehmen, dass durch eine dauerhafte Therapie neben klinischer Verbesserung auch eine radiologisch nachweisbare Stabilität der Erkrankung erreicht werden kann (Wanders et al. 2005), jedoch sind kardiovaskuläre Risikofaktoren, gastrointestinale Nebenwirkungen und in seltenen Fällen die Exazerbation einer Psoriasis vulgaris limitierende Faktoren dieser Substanzgruppe. Aufgrund der genannten Risikofaktoren sollte die Dosierung wie auch die Dauer der Therapie bei den routinemäßigen Verlaufskontrollen im Rahmen der Nutzen-/ Risikoabwägung kritisch überprüft werden (Braun et al. 2011); (Dunky 2012); (Bolten et al. 2009); (Kiltz und Braun 2013); (Basavaraj et al. 2010).

„Disease-modifying antirheumatic drugs“ (DMARDs): Wie bereits diskutiert, wirken NSARs nur bei ca. 60-80 % der Patienten ausreichend schmerzlindernd. Bei fehlender Wirksamkeit der NSARs sind die DMARDs, z.B. Methotrexat oder Sulfasalazin eine mögliche Alternative. Eine Wirkung wird für die periphere Arthritis im Gegensatz zur axialen Komponente erreicht. Sulfasalazin hat zudem eine günstige Wirkung auf den Krankheitsverlauf bei intestinaler Beteiligung. Zudem wurde unter Behandlung mit diesem Medikament das Auftreten von akuten Schüben einer anterioren Uveitis bei Patienten mit AS verhindert (Benitez-Del-Castillo et al. 2000). Ausgehend von den vorhandenen Daten ist mit Hilfe der klassischen DMARDs wie Methotrexat oder Sulfasalazin keine Schmerzbesserung des Achsenskeletts bei peripherer Wirkung der genannten

Medikamente möglich. Für andere traditionelle DMARDs wie Leflunomid, Gold, Ciclosporin-A, D-Penicillamin oder Hydroxychloroquin gibt es keine gesicherte Evidenz für eine sinnvolle Therapieempfehlung bei Patienten mit AS (Dunky 2012); (Braun et al. 2011); (Zochling et al. 2006).

Weitere Analgetika: Bei Patienten mit nicht beherrschbaren Schmerzen nach Therapieversuchen mit einem NSAR und/oder einem DMARD können reine Analgetika in Erwägung gezogen werden. Bei Schmerzen aus nicht-entzündlichen Gründen kann ein Therapieansatz mit Paracetamol oder Opioiden bzw. opioid-ähnlichen Medikamenten erfolgen. Diese Schmerztherapie kann ebenfalls bei Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen gegenüber NSARs oder DMARDs angewendet werden. Ergänzend können Muskelrelaxantien appliziert werden. Bei Gelenkentzündung oder Enthesitis erreichen lokal injizierte Kortikosteroide eine Schmerzlinderung (Dunky 2012); (Kiltz und Braun 2013).

Biologika / Tumornekrosefaktor-Blocker (TNF-Blocker): Kommt es bei Patienten, die ein NSAR und/oder DMARD erhalten haben, zu Nichtansprechen oder ungenügender Wirkung der Substanzen, kann nach Ausschluss von Kontraindikationen ein Therapieansatz mit sogenannten Biologika versucht werden. Hierbei handelt es sich um eine in den letzten Jahren neu entwickelte Gruppe von Medikamenten, durch die diverse Zytokine der Entzündungskaskade des Immunsystems gehemmt werden. In dieser Medikamentengruppe nehmen die TNF- $\alpha$ -Blocker den wichtigsten Stellenwert ein. Vorzugsweise bei AS-Patienten und Patienten mit Spondyloarthritis mit axialer Beteiligung sind sowohl die Wirksamkeit als auch die Sicherheit in mehreren Studien belegt (Zochling et al. 2006); (Wanders et al. 2005); (van der Heijde, D. et al. 2011); (Bolten et al. 2009); (Basavaraj et al. 2010). Als Einzelsubstanzen kommen aus der Gruppe der TNF- $\alpha$ -Blocker Adalimumab (Humira®), Certolizumab pegol (Cimzia®), Etanercept (Enbrel®), Golimumab (Simponi®) und Infliximab (Remicade®) bei der Behandlung von Patienten mit AS und Spondyloarthritis mit axialer Beteiligung zum Einsatz. Weitere Biologika wie Abatacept und Rituximab erbrachten bei AS-Patienten in offenen Studien bei Nichtansprechen der TNF-Therapie keine Wirkung. Wird die begonnene Anti-TNF-Therapie abgesetzt, kommt es bei der Mehrzahl der Patienten zu klinischen Rezidiven, allerdings erscheint die Wiederaufnahme der Therapie mit erneutem Ansprechen der Patienten darauf, problemlos möglich zu sein (Braun et al. 2011); (Kiltz und Braun 2013). Bezüglich Anwendung und Einleitung einer Therapie mit TNF-Blockern haben die Assessment of Spondyloarthritis international Society (ASAS) und European League Against Rheumatism (EULAR) evidenzbasierte Empfehlungen verfasst. Diese erfordern eine Diagnosesicherung für die axiale SpA nach den modifizierten New-York-

Kriterien oder den ASAS-Kriterien. Zudem soll es sich um eine aktive Erkrankung von mindestens 3 Monaten Dauer und einem vorliegenden BASDAI-Wert von mindestens vier handeln (auf einer VAS oder NRS von 0-10). Weiterhin sollen betroffene Patienten einen Therapieversuch mit wenigstens 2 NSAR über einen Zeitraum von 4 Wochen in der maximal empfohlenen Dosis bei fehlenden Kontraindikationen durchgeführt haben. Können die genannten Kriterien erfüllt werden, sollte die TNF-Blocker-Therapie von einem Rheumatologen mit Spezialisierung in der Anwendung von Biologika unter klinischen Gesichtspunkten wie Anamnese, körperlicher Untersuchung und Bildgebung, sowie fehlenden Kontraindikationen eingeleitet werden. Die Reevaluation in Bezug auf den Therapieerfolg der Behandlung mit einem der genannten Biologika soll nach 12 Wochen erfolgen. Ein positives Ansprechen setzt eine 50-prozentige Veränderung des BASDAI-Wertes oder eine absolute Veränderung um 2 Punkte auf einer VAS oder NRS (von 0-10) und die positive Beurteilung des behandelnden Therapeuten voraus (van der Heijde, D. et al. 2011); (Braun et al. 2006a); (Braun et al. 2003); (Kiltz et al. 2013).

In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass es zu einer schnellen Wirksamkeit der TNF-Blocker-Therapie mit anhaltendem Therapieerfolg über mehrere Jahre kommt (Heldmann et al. 2011); (Braun et al. 2002); (van der Heijde, D. et al. 2009); (Haibel et al. 2008), (Martín-Mola et al. 2010); (Baraliakos et al. 2011); (Davis et al. 2003); (Braun et al. 2008); (van der Heijde, D. et al. 2006); (Dougados et al. 2010). Es wurde deutlich, dass die Schmerzen und die Entzündung der Wirbelsäule, die krankheitsbedingte Morgensteifigkeit und Müdigkeit verringert wurden und die Funktionsfähigkeit bei einhergehender Steigerung der Lebensqualität verbessert wurde (Braun et al. 2002); (Dunky 2012); (Haibel et al. 2008); (van der Heijde, D. et al. 2006). Allerdings zeigen klinische Expertise und Studien, dass es unter der Biologika-Therapie zu einer ungenügenden Schmerztherapie der Spondyloarthritis-Patienten kommen kann (Kiltz und Braun 2013). Ebenso wie bei der Therapie mit Sulfasalazin das Auftreten von akuten Schüben einer anterioren Uveitis bei Patienten mit AS verhindert werden kann (Benitez-Del-Castillo et al. 2000), scheinen die TNF-Blocker eine günstige Auswirkung mit einer Reduktion der Häufigkeit von Schüben einer akuten anterioren Uveitis bei Patienten mit AS zu haben (Braun et al. 2005); (Sieper et al. 2010). In der laborchemischen Kontrolle ließen sich in verschiedenen Studien fallende CRP- und BSG-Werte bei gleichzeitig sinkender Krankheitsaktivität eruieren (van der Heijde, D. et al. 2006); (Braun et al. 2002). In der bildgebenden Diagnostik konnte innerhalb weniger Monate im MRT bei Entzündungen im Wirbelsäulenbereich und den Sakroiliakalgelenken ein deutlicher Rückgang der jeweiligen Entzündungen unter einer Therapie mit TNF-Blockern erreicht werden (Braun et al. 2006b); (Barkham et al. 2009); (Baraliakos et al. 2005). Die zusätzliche

Gabe des DMARD Methotrexat bei bestehender TNF-Blocker-Therapie erbrachte bei der AS im Gegensatz zur rheumatoiden Arthritis keinen zusätzlichen Nutzen, jedoch wurde hierbei lediglich die Kombination Infliximab und Methotrexat untersucht (Braun et al. 2011); (Brebán et al. 2008); (Li et al. 2008). Obgleich das Nutzen-/Risikoprofil als günstig angesehen wird, geht die TNF-Blocker-Therapie mit vielen unerwünschten Wirkungen einher. So traten bei einigen Patienten bei Therapie mit einem TNF-Blocker Neuerkrankungen an Psoriasis vulgaris auf (Cohen et al. 2007). Zudem sieht man in erhöhter Anzahl die Reaktivierung von Erkrankungen wie die infektiöse Hepatitis, hierbei besonders häufig die Hepatitis B, sowie die Reaktivierung von latenten Tuberkulosen. Ein gehäuftes Auftreten von malignen Erkrankungen wurde ebenso wie vermehrte maligne Hauttumoren, vorwiegend Nicht-Melanome beobachtet. In geringer Fallzahl wurde über neuromuskuläre Erkrankungen und kardiale Dekompensation berichtet. Eine Kontraindikation für die TNF-Blocker-Therapie besteht während der Schwangerschaft, Stillzeit und bei Herzinsuffizienz in den Stadien III und IV (Braun et al. 2011); (Dunky 2012); (Kiltz und Braun 2013).

Operative Maßnahmen: Je nach Literaturangabe liegt bei ca. 20-36% der Patienten mit AS eine Hüftgelenksbeteiligung vor (Braun et al. 2011); (Vander Cruyssen et al. 2010). Abhängig von deren Ausmaß kommt es zur symptomatischen Hüftgelenksdestruktion mit konsekutiv starken Schmerzen und Bewegungseinschränkungen. In diesen Fällen sollte die Indikation zur Operation und dem Einsatz einer Endoprothese unabhängig vom Lebensalter auch in frühen Krankheitsstadien gestellt werden. Patienten mit AS, die aufgrund der Kyphosierung der Wirbelsäule die Möglichkeit zur horizontalen Sicht verloren haben und dadurch oftmals psychisch belastet sind, kommen für eine Aufrichtungs- und Fixierungsoperation an der Wirbelsäule in Frage. Darüber hinaus ist bei etwaiger Schmerzzunahme im Wirbelsäulenbereich zu bedenken, dass es sich neben der Progredienz eines entzündlichen Schmerzes, auch wenn kein Trauma Erinnerung ist, um eine durch Osteoporose bedingte Fraktur handeln kann. In diesen Fällen sollte eine radiologische Diagnostik in Form eines Röntgenbilds, MRT oder CT vorgenommen werden. Die operative Abtragung der Gelenkschleimhaut (Synovektomie) kommt bei rezidivierenden und nicht zu therapierenden Gelenkarthritiden oder Gelenkergüssen in Betracht (Dunky 2012); (Kiltz und Braun 2013); (Braun et al. 2011).

Rehabilitation: Spezifische und intensiviertere Therapie der funktionellen und funktionalen Gesundheit ist durch Rehabilitation (Reha) möglich. Rehabilitationsmaßnahmen nehmen positiven Einfluss auf die körperliche Funktionsfähigkeit, wie auch auf das psychische Wohlbefinden. Gerade zur Aufrechterhaltung der Teilnahme am sozialen Leben, sowie zum Erhalt der Erwerbstätigkeit im Gegensatz zur frühzeitigen Berentung

spielt eine multimodale rheumatologische Komplextherapie eine unverzichtbare Rolle. Diese wird allerdings im akut-stationären Bereich durchgeführt (Lange et al. 2007).

### Behandlung der Psoriasisarthritis

Hier kommt den physikalisch-therapeutischen Maßnahmen im multimodalen rheumatologischen Behandlungskonzept eine wichtige Rolle zu, da nur durch Medikamente alleine keine Verbesserung der Beweglichkeit erreicht wird.

Allgemeine Ziele der physikalischen Therapie umfassen Schmerzlinderung, Entzündungshemmung, Verbesserung der Haltung und Beweglichkeit, des psychischen Gesamtbefindens, sowie der Aufrechterhaltung der Teilnahme am sozialen Leben, sowie dem Erhalt der Erwerbsfähigkeit. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Motivation und Anleitung für ein spezifisches und dem jeweiligen Befund angepasstes Heimtrainingsprogramm. Zu den angewendeten physikalisch-therapeutischen Maßnahmen gehören u.a. Thermo- und Hydrotherapie (Wärme-, Kältetherapie, Fango, Peloide, Wickel/Auflagen, Bäder), Mechanotherapie (Krankengymnastik, Massagen, manuelle Medizin, Bewegungstherapie, Lymphdrainage), Elektrotherapie (Galvanisation, Reizstromtherapie, transkutane elektrische Nervenstimulation [TENS]), Ultraschall (Phonophorese, Gleichultraschall), Lichttherapie (Infrarotstrahlung, Lasertherapie, Ultraviolettstrahlung, Phototherapie) und die Balneotherapie (Heilquellen, Radon, Schwefelbäder) (Lange 2012); (Lange et al. 2008).

Die medikamentöse Therapie der Arthritis psoriatica umfasst die bereits genannten NSARs, DMARDs, sowie intraartikuläre und systemische Glukokortikoide. Therapie der ersten Wahl ist Sulfasalazin bei vorherrschendem Gelenkbefall oder Methotrexat bei zusätzlichem Hautbefall. Weitere Medikamente, die alternativ eingesetzt werden können, sind Leflunomid und Ciclosporin. Eine Wirkung auf die Haut ist bei Ciclosporin nachgewiesen, allerdings gibt es ein breites Spektrum an Nebenwirkungen, wie arterielle Hypertonie, Nephrotoxizität, neurologische Symptome, Hypertrichosen, gastrointestinale Symptome, Gingivahypertrophien, Leberenzymanstiege und Thrombozytopenien, wodurch der Einsatz deutlich limitiert wird. Leflunomid ist im Vergleich zu Methotrexat und Sulfasalazin in der Wirksamkeit nahezu gleichwertig und wird bei Patienten mit Kontraindikationen für Methotrexat oder unzureichendem Ansprechen auf die Therapie eingesetzt. Es kommt jedoch bei der Anwendung von Leflunomid zu gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Übelkeit, Bauchschmerzen und Diarrhoe. Bei hochaktiven Erkrankungen kommen die bereits erwähnten Biologika zur medikamentösen Behandlung der Psoriasisarthritis ebenfalls zum Einsatz. Aus der Gruppe der TNF-

Blocker sind die Einzelsubstanzen Adalimumab (Humira®), Etanercept (Enbrel®) und Golimumab (Simponi®) zur Therapie zugelassen (Dunky 2012); (Braun et al. 2011).

## **1.3 Entzündungsmediatoren**

### **1.3.1 Pro- und antiinflammatorische Zytokine und Akut-Phase-Proteine**

Zytokine spielen eine entscheidende Rolle in der Koordination und Kommunikation diverser Signalmoleküle für eine spezifische Immunantwort. Es handelt sich bei ihnen um lösliche Polypeptide mit örtlicher Wirkung, die sich aufgrund ihrer Größe und verschiedener Wirkungen differenzieren lassen. Zytokine werden von unterschiedlichen Zellen produziert, auch von Zellen außerhalb des Immunsystems, wobei das Immunsystem selbst bei der Zytokinherstellung den überwiegenden Anteil übernimmt. Die Wirkung der Zytokine wird über spezifische Rezeptoren, die sich wiederum auf der Oberfläche von Zellmembranen befinden, vermittelt und beeinflusst dann lokal die jeweiligen Zellen und deren charakteristische Funktionen. Die ausgelöste Wirkung ist jedoch nicht nur von den Zytokinen selbst, sondern auch von der jeweiligen Rezeptorstruktur, an die gebunden wird, abhängig. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von einigen Minuten werden Zytokine und häufig auch die hochaffinen Zytokinrezeptoren erst nach einer Aktivierung der Zelle gebildet bzw. hochreguliert. Sie operieren oftmals mit einer vielfältigen Wirkung im Zusammenspiel mit weiteren Zelltypen. Sie wirken redundant, d. h. unterschiedliche Zytokine haben in bestimmten Bereichen überlappende Wirkungen, sie sind pleiotrop, was bedeutet, dass ein Zytokin auf mehrere verschiedene Zelltypen wirken kann. Außerdem wirken Zytokine synergistisch und antagonistisch. Im Folgenden werden die bei dieser Forschungsarbeit gemessenen pro- und antiinflammatorischen Zytokine und Laborparameter kurz erörtert (Schütt und Bröcker 2011); (Martin und Resch 2009); (Rink et al. 2015).

### **1.3.2 Interleukine**

Bei den Interleukinen handelt es sich um Proteine, die zu den bereits genannten Zytokinen zählen und wichtige Mediatoren des Immunsystems sind. Sie koordinieren eine Reihe von Mechanismen zur Kommunikation von Zellen, wie B-Zellen, T-Zellen, Monozyten, Fibroblasten, Endothelzellen, Granulozyten und Makrophagen, die allesamt an der Immunantwort beteiligt sind. Dabei gehören Interleukin(IL)-1 $\beta$  und IL-6 zu den wichtigsten proinflammatorischen Interleukinen. Sowohl IL-1 $\beta$  als auch IL-6 können systemische Effekte wie Temperaturerhöhung oder Kreislaufversagen auslösen und sind für die Akutphaseantwort der Leber verantwortlich. Darüber hinaus spielt IL-6 eine wichtige Rolle bei der Chronifizierung akuter Entzündungsreaktionen. Interleukin-10 ist

das wichtigste antiinflammatorisch wirkende Interleukin. IL-10 wirkt immunsuppressiv, indem es die Synthese anderer proinflammatorischer (entzündungsfördernder) Zytokine hemmt. Aufgrund dieser Eigenschaft kommt dem IL-10 eine wichtige Rolle bei der Therapie chronisch-entzündlicher Erkrankungen zu (Rassow 2006); (Schütt und Bröker 2011); (Martin und Resch 2009); (Rink et al. 2015).

### **1.3.3 Tumornekrosefaktor(TNF)- $\alpha$**

Die Herkunft des Namens Tumornekrosefaktor rührt aus der Entdeckungsgeschichte. Tumornekrosefaktor- $\alpha$  war der Mediator, der in Versuchstieren die Nekrose der Tumorzellen auslöste. TNF- $\alpha$  gehört neben den bereits beschriebenen IL-1 $\beta$  und IL-6 zu den proinflammatorischen Zytokinen und ist einer der wichtigsten Entzündungsmediatoren. TNF- $\alpha$  ist für systemische Effekte einer Entzündung verantwortlich und spielt beispielsweise bei der Auslösung des septischen Schocks eine große Rolle. Es gibt viele Zellen, die TNF- $\alpha$  bilden können, Makrophagen sind jedoch die numerisch deutlich führenden Produzenten von TNF- $\alpha$ . Je nachdem an welchen Rezeptoren TNF- $\alpha$  bindet, kommt es zu unterschiedlichen Wirkungen. Es kann zu einer Aktivierung der Immunantwort mit Proliferation und Differenzierung der Zellen oder zu einer Auslösung der Apoptose der betroffenen Zelle kommen. Generell besitzen TNF- $\alpha$  und IL-1 überlappende Wirkungen bei Entzündungen und Immunantworten und die auslösenden Stimuli induzieren zumeist die Produktion beider genannter Zytokine (Rassow 2006); (Martin und Resch 2009); (Schütt und Bröker 2011); (Rink et al. 2015).

### **1.3.4 Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit**

Bei der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) auch Blutkörperchensenkungsreaktion (BSR) oder Erythrozytensedimentationsrate (ESR) genannt, wird die Sedimentationsgeschwindigkeit von Erythrozyten in mittels Natriumzitrat ungerinnbar gemachtem Blut gemessen. Die Messmethode erfolgt nach Westergren (n. W.) in speziell geeichten Sedimentationsröhrchen, die bei Raumtemperatur nach einer und zwei Stunden abgelesen werden. Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit hängt sowohl von der Morphologie der Erythrozyten, als auch von der Zusammensetzung des Blutplasmas ab. Die BSG ist bei systemischen Entzündungsreaktionen wie auch bei Tumorerkrankungen erhöht und kann somit auch in der Verlaufsbeurteilung einer Entzündung als Kontrolle bezüglich des Therapieerfolgs dienen. Darüber hinaus kann die BSG bei rheumatischen Erkrankungen erhöht sein. Durch die BSG lässt sich eine indirekte Bestimmung der Akut-Phase-Proteine vornehmen, da bei einer Zunahme dieser Proteine, Immunglobuline und Fibrinogen eine Steigerung der BSG ausgelöst wird (Dornblüth und Pschyrembel 2004); (Reuter 2004); (Manger et al. 2012).

## 1.4 Ganzkörperkältetherapie

### 1.4.1 System der Ganzkörperkältetherapie und Behandlungshinweise

Die Ganzkörperkältetherapie (GKKT) ist ein wichtiges Element der physikalischen Therapieoptionen und wird zu den passiven Kurzzeittherapien gezählt. Bei der ersten Behandlung in der Kryosauna sollte eine Dauer von 90 Sekunden nicht überschritten werden, die Temperatur sollte zwischen  $-120^{\circ}$  und  $-140^{\circ}$  Celsius liegen. Bei den folgenden fünf Behandlungen wird die Zeit jeweils um höchstens 30 Sekunden, maximal jedoch auf 180 Sekunden verlängert, wobei je nach Zeitdauer Temperaturen von bis zu  $-180^{\circ}$  C erreicht werden können. Für den größtmöglichen Effekt der Kryotherapie soll möglichst viel Haut unbedeckt bzw. frei bleiben, dabei ist es zusätzlich von Wichtigkeit, dass sich die Patienten trocken in die Kabine oder Kammer begeben, um eine zu hohe Kälteentwicklung zu vermeiden. Darüber hinaus sollen die Patienten Akrenschutz wie warme Wollsocken und Unterwäsche aus Naturmaterialien, z.B. Baumwolle ohne Metall tragen. Die Hände werden während der Anwendung in den Achselhöhlen verborgen, gegebenenfalls können auch Handschuhe getragen werden. Ein Mundschutz sowie eine Kopfbedeckung werden nicht benötigt, da während der Kälteanwendung der Kopf aus der Kryosauna komplett herauschaut. Vor Beginn der Behandlung sollten keine Cremes, Salben oder Kosmetika verwendet werden. Metallische Gegenstände jeder Art wie Ketten, Ringe, Piercings, Ohringe, Amulette, Armreifen, Armbanduhren etc. sollen ebenso wie Brillen und Kontaktlinsen vor der Kältetherapie abgelegt werden. Eine starke körperliche Beanspruchung sowie Therapien mit Wärme, wie z.B. Saunagänge, Wasserbehandlungen im Thermalbad oder heiße Fangoanwendungen sollten nicht in zeitlicher Nähe zu der Kälteanwendung durchgeführt werden. Es ist sinnvoll sich genügend Zeit zu nehmen, um sich ohne Stress mit einigen Minuten Vorlaufzeit an den Raum und die Umgebung zu gewöhnen, in der sich die Kryosauna befindet. Hierdurch beruhigt sich das Herz-Kreislauf-System, Schwitzen wird vermieden, und die Patienten können sich in Ruhe auf die GKKT vorbereiten. Für die Dauer der Kältebehandlung sollen sich die Patienten langsam auf der Stelle drehen und überhastete Bewegungen vermeiden. Während der gesamten Behandlungszeit bleibt das Personal in unmittelbarer Nähe zu der Kryosauna und hält mit dem Patienten zur Überwachung seines Zustandes Sprach- und Sichtkontakt. Die Patienten werden dazu angehalten, den Anweisungen und Empfehlungen des Therapeuten Folge zu leisten, bei Bedarf informiert der Betreuer die Patienten über die aktuelle Zeitdauer der Kälteanwendung. In regelmäßigen Zeitabständen von jeweils 30 Sekunden wird eine Befragung zum Wohlbefinden durch den behandelnden Therapeuten vorgenommen. Entsteht ein Notfall kann durch einen Not-Ausschalter der Kühlvorgang sofort beendet und die

Kabinentür geöffnet werden. Nach Verlassen der Kältekammer erfolgt als Reaktion auf den stattgehabten Kältereiz auf die Haut eine Mehrdurchblutung und damit zusammenhängende Rötung der Haut, womit ein unmittelbar eintretendes angenehmes Wärmegefühl aufgrund des Blutrückflusses einhergeht. Die Haut nimmt wenige Minuten nach Therapieende wieder ihre normale Hautfarbe an, was durch den Betreuer kontrolliert wird (Cryomed s.r.o. 2012); (Lange et al. 2008); (Papenfuss 2005); (Cryomed 2014).

#### **1.4.2 Indikationen einer Ganzkörperkältetherapie**

Die Anwendungsgebiete der Ganzkörperkältetherapie haben sich durch ihre in vielerlei Hinsicht günstige Wirkung in den vergangenen Jahren durch eine Vielzahl von durchgeführten Studien, sowie neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen deutlich ausgeweitet. Die Ganzkörperkältetherapie wurde in den 1980er Jahren beginnend bei einem Krankheitsbild des entzündlich-rheumatischen Formenkreises, der rheumatoiden Arthritis, von Yamauchi begründet und eingesetzt (Yamauchi 1986). Im Anschluss daran wurde die Ganzkörperkältetherapie bei weiteren entzündlich-rheumatischen Erkrankungen wie der AS oder der Arthritis/Spondylitis psoriatica angewendet (Stanek et al. 2005); (Metzger et al. 2000); (Birwe et al. 1989a); (Hirvonen et al. 2006); (Samborski et al. 1992); (Lange et al. 2008); (Braun et al. 2009). Mit der Verbreitung der Kältetherapieammern in Europa und der ganzen Welt kamen weitere Krankheitsbilder für den Einsatz der Ganzkörperkälte als Einsatzgebiete hinzu. Bei weichteilrheumatischen und degenerativen Erkrankungen wie Arthrose, bei Tendopathien, wie auch bei chronischen Schmerzzuständen, beispielsweise Kopfschmerzen kommt die Ganzkörperkryotherapie zum Einsatz (Papenfuss 2005). Weitere Indikationen sind Fibromyalgie, Verletzungen der Muskulatur und Gelenke sowie Ermüdungserscheinungen, Störungen der muskulären Koordination bei Bewegung, sowie Gleichgewichtsstörungen, Autoimmunerkrankungen, hypotone Kreislaufregulationsstörungen und Osteoporose (Ksiezopolska-Pietrzak 1998); (Costello et al. 2012); (Pournot et al. 2011); (Papenfuss 2005); (Offenbächer und Stucki 2000). In den letzten Jahren hat die Ganzkörperkältetherapie auch zunehmend als Anwendung zur schnelleren Regeneration und Verbesserung der Leistungsfähigkeit im Leistungssport Einzug erhalten (Banfi und Lombardi, G. Colombini, A. Melegati, G. 2010); (Selfe et al. 2014); (Joch et al. 2002); (Joch und Ückert 2004). Rymaszewska, Ramsey und Chładzińska-Kiejna zeigten in ihrer Studie eine positive Wirkung von GKKT bei Patienten mit Depressionen und Angststörungen (Rymaszewska et al. 2008). In Bezug auf die Wirkung der Kältetherapie beim Krankheitsbild der Multiplen Sklerose konnte die Forschungsgruppe Miller, Mrowicka, Malinowska, Zołyński und Kedziora einen günstigen Einfluss auf die Antioxidantien aus

dem Blutplasma erzielen (Miller et al. 2010). Bei einigen Krankheitsbildern herrscht in der Literatur keine Einigkeit bezüglich der positiven Effekte der GKKT, weshalb insbesondere in diesen Fällen wissenschaftliche Nachforschungen zur Klärung der Wirksamkeit ausstehen. Hierzu gehören u. a. Neurodermitis, Asthma bronchiale, infantile Zerebralparese und Beeinträchtigungen des zentralen Aktivitätsniveaus wie Ausgebranntsein, Ermüdungserscheinungen und chronische Schlafstörungen (Papenfuss 2005).

### **1.4.3 Kontraindikationen der Ganzkörperkältetherapie (GKKT)**

Wie bei physikalischen Therapien generell sind auch bei der Kryotherapie vor einer Anwendung die folgenden Kontraindikationen zu beachten:

- Erkrankungen mit einer erhöhten Kälteempfindlichkeit (Kälteagglutinin-erkrankung, Kälteurtikaria, Kälteasthma)
- Vaskulitiden (Kryoglobulinämie, Kryofibrinogenämie)
- Agammaglobulinämie
- Immunsuppression
- Raynaud-Syndrom
- offene Wunden
- Fieber
- bösartige Karzinome
- schwere Anämie
- hämorrhagische Diathese
- Schwangerschaft
- periphere arterielle Durchblutungsstörungen
- chronische Herzkrankheiten, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen
- Herzinfarkt oder Bypass-Operation
- Träger von Herzschrittmachern
- Bluthochdruck (> 160/100 mmHg)
- akute Blasen- und Nierenerkrankungen
- akute Infektionskrankheiten
- Angstzustände, wie z. B. Klaustrophobie (Platzangst)
- Sensibilitätsstörungen, z.B. nach Schlaganfall oder neurologischen Erkrankungen
- Schlaganfall
- frische Lungenembolie

- Körpergewicht > 120 kg (aus technischen Gründen, da die Hebebühne der in dieser Studie verwendeten „SPACE CABIN®“ ein größeres Gewicht nicht bewegen kann)
- Körpergröße < 150 cm (aus technischen Gründen, da sich die Hebebühne der eingesetzten Kryosauna nicht unbegrenzt nach oben fahren lässt)

Diverse Implantate (Silikon-, Metallimplantate oder Plättchen) sind keine Kontraindikation einer Kryotherapie (Cryomed s.r.o. 2012); (Papenfuss 2005); (Fricke 1989); (Braun et al. 2009); (Ernst und Fialka 1994); (Lange et al. 2008); (Cryomed 2014).

#### **1.4.4 Nebenwirkungen der GKKT**

In der Regel werden physikalische Therapiemaßnahmen, zu denen die GKKT zählt, gut vertragen. Insbesondere bei Einhaltung der vorgegebenen Bestimmungen vor Beginn der Kälteanwendung in Bezug auf die Bekleidung (insbesondere Entfernung jeglichen Metalls, Schmuck etc. am Körper) und dem Bedenken von Kontraindikationen kommt es nur in wenigen Fällen zu Nebenwirkungen oder vorzeitiger Beendigung der Kälteanwendung. Dennoch treten vereinzelt folgende Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Kälteapplikation auf:

- Kopfschmerzen
- unangenehmes Kältegefühl
- Hautrötungen oder Verbrennungen (im Extremfall mit Bläschenbildung) der Haut – ähnlich dem Sonnenbrand
- Kreislaufprobleme wie Schwindel oder Bluthochdruck
- Brennen an den Beinen (insbesondere Waden)
- Zunahme der Schmerzen
- Atemnot
- Atemwegsinfektionen
- Beklommenheit aufgrund von Platzangst

Aufgrund der Individualität eines jeden Menschen, was auch in Bezug auf Kälteanwendungen mit etwaigen unterschiedlichen Reaktionen darauf zutrifft, war es in dieser Forschungsarbeit ein zentrales Anliegen, soweit möglich in einem zulässigen Rahmen auf die Bedürfnisse der Patienten einzugehen. Um die im nachfolgenden Kapitel beschriebene Wirkung der GKKT zu erzielen, wurden 90 Sekunden als Mindestapplikationszeit der Kälte festgelegt. Mit dieser Zeit wurde einheitlich bei jedem Patienten die erste der sechs Anwendungen begonnen. Ab der zweiten Anwendung wurde im Rahmen dieser

Forschungsarbeit auf die spezifischen Anforderungen der einzelnen Patienten eingegangen, indem ab Anwendung zwei zur schrittweisen Gewöhnung an die Kälte eine Verlängerung um 30 Sekunden bei jeder weiteren Anwendung mit einer maximalen Applikationsdauer von drei Minuten möglich war, die demnach ab der vierten Anwendung erreicht werden konnte. Um eventuellen Überschätzungen der Patienten gerecht zu werden, konnte die Applikationszeit, falls die Kälte zu Unbehagen führte, von beispielsweise zweieinhalb Minuten bei der dritten Anwendung wieder auf zwei Minuten bei der vierten Anwendung reduziert werden. Angesichts des direkten Kontakts und der Überwachung durch den Therapeuten war ein Abbruch der Applikation bei unangenehmem Kältegefühl der Patienten jederzeit möglich. Diese Gangart der Applikationszeiten wurde in der hier vorliegenden Forschungsarbeit gewählt, da zum einen das Wohl des Patienten und der Leitsatz „dem Patienten Gutes tun zu wollen und nicht zu schaden“ (Hippocrates et al. 1995) an erster Stelle stand, zum anderen die Erkenntnisse von vorangegangenen Arbeiten zum Thema der GKKT bei rheumatischen Erkrankungen dieses Vorgehen als sinnvoll erscheinen ließ. Die Abbruchzahlen von Patienten aufgrund von Nebenwirkungen lagen in einigen Studien bei circa 20 % (Braun et al. 2009); (Metzger et al. 2000), so dass bei dieser Forschungsarbeit versucht wurde, dem häufigen Therapieabbruch bei Anwendung der Kryotherapie durch flexiblere Anwendungszeiten entgegen zu wirken. Bei der im Jahr 2014 von Fonda et al. durchgeführten Studie zur GKKT wurden Einwirkzeiten zwischen 90 Sekunden und 3 Minuten bei 12 gesunden Männern (Alter 23,9 +/- 4,2 Jahre) betrachtet und unter anderem der Hauttemperaturabfall bei der Anwendungszeit 90, 120, 150 und 180 Sekunden untersucht. Nach Auswertung der Ergebnisse zeigte sich dabei ein signifikanter Abfall der gemessenen Hauttemperatur bei Anwendungszeiten von bis zu 150 Sekunden. Eine Anwendungsdauer von 180 Sekunden erreichte keinen zusätzlichen Temperaturabfall sondern führte zu einem Anstieg eines als unangenehm erlebten Kältegefühls. Fonda et al. legen nahe, dass die Anwendungszeiten 150 Sekunden nicht notwendigerweise überschreiten sollten (Fonda et al. 2014). Eine weitere Arbeit von Selfe et al. zur Ganzkörperkältetherapie mit professionellen Rugbyspielern kam zu dem Ergebnis, dass 2 Minuten Anwendungsdauer bei Untersuchung von 1, 2 und 3 Minuten optimal sind. Bei 2 Minuten Kälteapplikation waren sowohl die physiologischen als auch die wahrgenommenen Veränderungen größer als bei einer Minute Anwendung, bei 3 Minuten Kälte wurden negative Effekte berichtet (Selfe et al. 2014). Diese von Fonda et al. und Selfe et al. gewonnenen Erkenntnisse stützten von daher die bei der hier durchgeführten Arbeit möglichst individuell gestaltete Anwendungsdauer der GKKT. Weiterhin muss hinzugefügt werden, dass es noch keine genaueren wissenschaftlichen Untersuchungen zu spezifischen Zeitangaben bezüglich der optimalen Anwendungszeit in Bezug

auf Geschlecht, Alter, körperliche Konstitution, Gesamtzustand des Patienten und verschiedene Krankheitsbilder gibt (Cryomed s.r.o. 2012), (Hirvonen et al. 2006); (Lange et al. 2008); (Metzger et al. 2000); (Papenfuss 2005); (Cryomed 2014).

#### **1.4.5 Auswirkungen der Kältetherapie auf den Organismus**

Bei den unterschiedlichen Möglichkeiten der Kryotherapie ist die Tiefenwirkung der angewendeten Kälteverabreichung unterschiedlich. So kommt es bei der Ganzkörperkälte zu einer oberflächlichen Wirkung auf der Haut. Im Gegensatz dazu reicht die lokale Kryotherapie, die in Form von Eisbeuteln oder gefrorenen Kryogelbeuteln appliziert wird, nicht nur bis auf die Hautoberfläche sondern bis in tiefere Gewebeschichten wie zu den Muskeln und Gelenken. Jedoch ist für diese Wirkung eine längere Anwendungsdauer von bis zu 20 Minuten erforderlich, wohingegen die Ganzkörperkältetherapie mit Anwendungszeiten von zumeist 1-5 Minuten Kurzzeitkälte einhergeht und am gesamten Körper wirkt. Aus der jeweiligen Anwendungszeit ergeben sich letzten Endes unterschiedliche Konsequenzen. Beim Einsatz von Kurzzeitkälte resultiert ein vorwiegend schmerzlindernder Effekt, wohingegen mit dem Einsatz von Langzeitkälte entzündungshemmende Prozesse angestoßen werden (Hermann 2009). Grundlage der erzielten Wirksamkeit durch die Ganzkörperkälte sind nervös-reflektorische Prozesse, die aufgrund der Kälteapplikation für eine Wirkung in tief liegendem Gewebe weit über die Körperoberfläche hinaus sorgen. In der Dermis, der Lederhaut befindet sich ein Großteil aller Sinnesrezeptoren der Haut. Zu diesen Sinnesrezeptoren zählen auch die Thermosensoren/-rezeptoren, die sowohl Kälte als auch Wärme registrieren. Bei diesen handelt es sich um Endigungen der A $\delta$ -Nervenfasern des peripheren Nervensystems. Einen weiteren Bestandteil des peripheren Nervensystems bilden die Nozizeptoren/-sensoren, die Schmerzrezeptoren, die sich ebenfalls in der Dermis und darüber hinaus in den inneren Organen, der Muskulatur und den Gelenken finden. Die Nozizeptoren sind ebenfalls freie Nervenendigungen mit C-Nervenfasern und A $\delta$ -Nervenfasern und sprechen auf thermische, chemische oder mechanische Reize an. Die afferenten A $\delta$ -Nervenfasern leiten die aus der sensorischen Kältereizung resultierenden nervalen Reize aus der Körperperipherie an das Rückenmark weiter. Im Rückenmark angekommen, werden die fortgeleiteten nervalen Reize in analgetische, motorische, propriozeptive oder vegetative Funktionskreise übertragen. Durch diese Verbindungen kommt es zu einer Modulation der genannten Funktionskreise mit dem Ergebnis der Einflussnahme auf den Schmerzstatus, den Spannungszustand und die Blutversorgung der Muskulatur, sowie auf das entzündliche Geschehen und die Funktion des muskuloskeletalen Systems. Bei der schmerzunterdrückenden Wirkung durch die Ganzkörperkältetherapie sind sowohl, wie dargestellt, das periphere Nervensystem als

auch und im Besonderen das zentrale Nervensystem im Zusammenspiel involviert. Es ist anzunehmen, dass durch die Applikation von Ganzkörperkälte die afferenten, schnell leitenden A $\delta$ -Nervenfasern sehr stark durch die extreme Kälteeinwirkung stimuliert werden und dadurch die Afferenzen der langsamen, schmerzleitenden C-Nervenfasern vom Rückenmark zum Gehirn blockiert werden. Es ist darüber hinaus davon auszugehen, dass die Schmerzwahrnehmung durch die Nozizeptoren und die Kältewahrnehmung durch die Thermosensoren über die gleichen afferenten Bahnen im Rückenmark zum Gehirn weitergeleitet werden, wobei die oben genannten schnellen Nervenfasern die langsameren hemmen. Zusätzlich kommt es durch die von den A $\delta$ -Nervenfasern an das Gehirn gesendeten Impulse zu einer efferenten schmerzunterdrückenden Antwort des zentralen Nervensystems in Form einer Desensibilisierung beziehungsweise Deaktivierung von Noziseptoren und damit zu einer Verringerung der Schmerzempfindlichkeit (Papenfuss 2005). Neben der Schmerzlinderung ist die Entzündungshemmung eine weitere wichtige Auswirkung der Ganzkörperkältetherapie auf den menschlichen Organismus. Die klassischen Zeichen einer Entzündung sind: Schmerz, Rötung, Überwärmung, Schwellung und die eingeschränkte Funktion. Es ist zu postulieren, dass durch das Zusammenspiel von Temperaturempfinden, Schmerzwahrnehmung, Entzündung und zentral-nervalen Vorgängen die systemische Wirkung der Kälte zu einer Modulation von protektiven Geschehnissen im Gehirn führt. Durch die Kälteapplikation werden Gefäßverengungen mit daraus folgender verminderter Durchblutung induziert, was letztlich in einer Abnahme von lokalen Entzündungsvermittlern des betroffenen Gewebes mündet. Aufgrund der bereits erwähnten Desensibilisierung von Schmerzsensoren erfolgt eine Reduktion der neurogenen Entzündungsmediatorenausschüttung. Zusätzlich gibt es Auswirkungen auf die Skelettmuskulatur. Durch die Anwendung von Ganzkörperkälte resultieren Veränderungen in der Innervation der Bewegungsmuskulatur mit verbesserter Rekrutierung motorischer Einheiten. Die  $\alpha$ -Motoneurone werden aktiviert und die  $\gamma$ -Motoneurone werden gehemmt. Dies führt zu einer Minderung des Muskeltonus, was eine Verringerung der muskuloskeletalen Einschränkungen nach sich zieht. Die genannten Geschehnisse führen konsekutiv zu einer Abnahme der Entzündungszeichen. Zusätzlich kommt es zu einer Modulation der muskulären Durchblutung, was von großer Bedeutung ist, damit die Skelettmuskulatur einerseits mit notwendigem Sauerstoff und Nährstoffen versorgt werden kann und andererseits Stoffwechselprodukte mit dem Blut entfernt werden können. Ein dauerhaft erhöhter Muskeltonus führt zu einer verringerten Durchblutung und damit auch einer verminderten Versorgung der Muskulatur, dieser Missstand kann jedoch, wie oben beschrieben, durch Muskelentspannung mittels Ganzkörperkälte durchbrochen werden. Der kurzfristige und starke Kältereiz steigert zudem die Aktivität

mit dem Ergebnis von Wachheit und Frische nach den Anwendungen. Überdies zeigte sich eine psychophysische Leistungszunahme mit einer Zunahme des Wohlbefindens, eine Stressreduktion mit Entspannung und eine Stimmungsverbesserung. Aufgrund der leistungssteigernden Wirkung in Bezug auf oben genannten Muskelmetabolismus, Energiehaushalt und das Herz-Kreislauf-System wird die Ganzkörperkältetherapie auch im Leistungssport angewendet (Arnold und Guttke 2012); (Papenfuss 2005); (Lange et al. 2008); (Metzger et al. 2000); (Hermann 2009).

#### **1.4.6 Ganzkörperkältetherapie als Bestandteil der multimodalen rheumatologischen Komplextherapie (MRKT)**

Obgleich durch wirkungsvolle Medikamente (z.B. NSAR, DMARD, Kortikosteroide, Ciclosporin und TNF- $\alpha$ -Blocker) das Therapiespektrum in den letzten Jahrzehnten deutlich erweitert werden konnte, spielt die physikalische Medizin im multimodalen Therapiekonzept der chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen der sogenannten „multimodalen rheumatologischen Komplextherapie (MRKT)“, weiterhin eine wichtige Rolle. Zum einen werden durch die Medikamente häufig schwerwiegende Nebenwirkungen ausgelöst, zum anderen erreichen auch neuere Therapieoptionen wie beispielsweise die Biologika (TNF- $\alpha$ -Blocker wie Infliximab, Etanercept, Adalimumab und Golimumab) nicht bei allen Patienten eine zufriedenstellende Wirksamkeit. Neben der Ganzkörperkältetherapie kommen im Rahmen der multimodalen rheumatologischen Komplextherapie unter anderem Physiotherapie, Ergotherapie, Hydrotherapie, Massagen, psychologische Therapie, sowie lokale Kälte- und Wärmeanwendungen zum Einsatz. Da es sich hierbei um physikalische Therapiemaßnahmen mit teilweise antagonistischen Wirkungen auf den Organismus handelt (beispielsweise Kälte versus Wärme), wurden die Anwendungspläne der Patienten mit Spondyloarthritis (SpA) individuell gestaltet, um möglichst zufriedenstellende Behandlungserfolge im Rahmen des stationären Aufenthaltes in der Kerckhoff-Klinik für jeden einzelnen Patienten zu erreichen. Nachfolgend werden einige Möglichkeiten innerhalb der MRKT beschrieben, die sich vortrefflich mit der GKKT verbinden lassen. Bei aktiven entzündlich-rheumatischen SpA mit entzündeten Sehnenansätzen oder besonders betroffenen peripheren Gelenken kann die Kombination lokaler Kälteanwendung mittels Kaltluft an diesen besonders schmerzhaften Körperstellen mit der seriellen Ganzkörperkältetherapie sinnvoll sein. Insbesondere bei der aktiven Bewegungstherapie lässt sich durch Vorschaltung der Ganzkörperkälteanwendungen, die der passiven physikalischen Therapie zugeordnet werden, die Effektivität der durchzuführenden Bewegungsübungen verbessern. Dies liegt an den auch in Kapitel 1.4.5 beschriebenen vielschichtigen Wirkbestandteilen der GKKT, wozu unter anderem Schmerzunterdrückung, Entzündungshemmung, leis-

tungssteigernde Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System und Muskelrelaxation gehören. Aufgrund der genannten Effekte der Kältetherapie kann eine nachgeschaltete Bewegungstherapie unter deutlich verbesserten Bedingungen vollzogen werden. Somit ergänzen und erweitern sich die unterschiedlichen physikalischen Therapiemaßnahmen mit dem Resultat eines insgesamt größeren Behandlungserfolgs. Durch Massagen werden Verspannungen der Muskulatur gelöst, Schmerzen reduziert und zudem die Durchblutung gefördert, womit Massagen also synergistisch zur GKKT wirken. Auch durch Kohlendioxidbäder kann eine wechselseitig beeinflusste Wirkungsverbesserung erzielt werden, da hierbei ebenfalls die Thermorezeptoren/-sensoren angesprochen werden, ist es ratsam, einen mehrstündigen zeitlichen Abstand zwischen GKKT und Therapien mit Kohlenstoffdioxid einzuhalten. Unter gewissen Umständen besteht die Möglichkeit, neben der Ganzkörperkältetherapie auch Wärmeanwendungen durchzuführen. Allerdings sollte man in diesen Fällen genau auf den Behandlungsplan und die Einhaltung großer Zeitspannen zwischen Wärme- und Kälteanwendungen achten. Normalerweise sollten sich die Patienten für eine der beiden Therapierichtungen Wärme oder Kälte entscheiden. Da durch die GKKT in einigen Fällen im Verlauf die Schmerzen und Beschwerden vermindert werden können, kann dies in einer Abnahme der Schmerz- und/oder Rheumamedikation resultieren. Allerdings sollte dabei sorgfältig auf das Befinden der Patienten geachtet werden um vorübergehende Verschlechterungen des Gesundheitszustandes durch eine verfrühte Medikamentenreduktion zu vermeiden. Eingrenzen kann man etwaige Verschlechterungen des Gesundheitszustandes, indem bei gutem Ansprechen auf die GKKT die rheumatische und/oder schmerzlindernde Medikation erst Mitte bis Ende des Behandlungszyklus schrittweise reduziert oder abgesetzt wird (Papenfuss 2005); (Arnold und Guttke 2012); (Lange et al. 2008); (Metzger et al. 2000); (Hermann 2009).

## **1.5 Fragestellung**

Bei der Behandlung chronisch-entzündlicher rheumatischer Erkrankungen spielt eine multimodale rheumatologische Komplextherapie (MRKT) mit Physiotherapie, Ergotherapie und Hydrotherapie eine entscheidende Rolle und kann zum Teil zu einer Reduktion der medikamentösen Therapie führen.

Deshalb sollte zur Behandlung von Patienten mit Spondyloarthritis (SpA) ein multimodales rheumatologisches Therapieregime zur Anwendung kommen. In diesem Therapiekonzept nimmt der Einsatz physikalischer Maßnahmen eine fundamentale Stellung ein. Gerade das Zusammenspiel der verschiedenen Therapiemöglichkeiten bietet für die Patienten einen größeren Heilungserfolg. Zu der Untersuchung der Auswirkung

von Kältetherapie als physikalische Therapie bei Patienten mit SpA gibt es in der Literatur bereits interessante Studien. Einschränkungen ergeben sich jedoch in der Aussagekraft der Studien, da es sich zumeist um Patienten mit der Unterform ankylosierende Spondylitis der Spondyloarthritiden mit zumeist nur sehr geringen Fallzahlen handelt, zusätzlich nur wenige Daten zumeist ohne Erhebung von Laborparametern vorgenommen wurden und die Therapieeffekte nur im kurzfristigen Intervall verfolgt wurden. Das vorliegende Forschungsprojekt verfolgt das Ziel eine serielle Ganzkörperkältetherapie bei Patienten mit gesicherten SpA im subakuten oder chronischen Krankheitsstadium einzusetzen, um folgende Fragestellungen zu beantworten:

1. Können die subjektiven Schmerzen (VAS) der Patienten mit der Anwendung serieller Ganzkörperkältetherapie verglichen mit den Patienten der Kontrollgruppe positiv beeinflusst werden?
2. Welche Auswirkungen haben die Kälteanwendungen auf die anti- und proinflammatorischen Zytokine im Serum der Patienten im Vergleich zu den Patienten ohne Kälteanwendungen und verglichen mit der Gruppe Gesunde mit serieller GKKT?
3. Wird die Krankheitsaktivität (BASDAI) bei Patienten mit Kältekammertherapie günstiger als in der Kontrollgruppe beeinflusst?
4. Kommt es zu einer Besserung der Aktivitäts- und Funktionskapazität (Ott-, Schober-Test, Fingerbodenabstand, Flèche, Atemumfangsdifferenz, FFbH, BASFI, BASMI, BAS-G) und der Selbstständigkeit (HAQ) der Patienten?
5. Wie zeitig treten Veränderungen während der Kälteanwendungen auf? Kommt es direkt zu einer Besserung oder anfangs zu einer Zunahme der Beschwerden mit einem Abfall erst im Laufe der Zeit oder bereits nach Abschluss der seriellen Anwendungen?
6. Über welche Zeitdauer erstrecken sich die erzielten Effekte?
7. Können schmerzlindernde Medikamente im Zuge der sGKKT reduziert oder abgesetzt werden?
8. Wie zufrieden sind die Patienten mit der seriellen Ganzkörperkältetherapie und wie beurteilen Sie die Wirksamkeit und Wichtigkeit der Therapie?
9. Welche Nebenwirkungen bringt die serielle Kälteapplikation mit sich?

## **2. Methodik**

### **2.1 Patientenkollektiv**

In die vorliegende Studie wurden 47 Patienten mit gesicherter Spondyloarthritis (SpA, gemäß ASAS-Kriterien Rudwaleit et al. 2009b) und 29 Gesunde siehe Kapitel 2.2 einbezogen. Die Patienten erhielten eine multimodale rheumatologische Komplextherapie mit Physiotherapie, Ergotherapie, Hydrotherapie, Massagen, psychologischer Therapie, lokalen Kälte- und Wärmeanwendungen, inklusive einer stabilen medikamentösen Therapie siehe Kapitel 3.2.10.

Voraussetzung zur Teilnahme an der Studie der rheumatologischen Patienten war eine gesicherte SpA im subakuten oder chronischen Stadium. Weiterhin wurden die Kontraindikationen der Ganzkörperkältetherapie berücksichtigt. Die Einnahme von TNF- $\alpha$ -Blockern sowie Interleukin-1-Rezeptorantagonisten stand einer Teilnahme an der Studie entgegen.

Das Patientengut umfasste stationäre rheumatologische SpA-Patienten der Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim, Abteilung für Rheumatologie, klinische Immunologie, Osteologie und Physikalische Medizin, Lehrstuhl Rheumatologie der Universität Gießen. Vor dem Beginn der Studie wurde das Einverständnis der Ethikkommission der Universität Gießen (AZ.:09/14) zur Durchführung dieses Forschungsprojektes eingeholt. Die Patienten erhielten, sofern Sie alle Einschluss-Kriterien für eine Teilnahme an der Studie erfüllten, einen Aufklärungsbogen mit schriftlicher Einwilligungserklärung ausgehändigt. Zusätzlich zu der schriftlichen Aufklärung und Einwilligung erfolgte ein ausführliches Aufklärungsgespräch, um die Informationen über die Durchführung der Therapie zu vertiefen und auf eventuell auftretende Komplikationen hinweisen zu können. Während des Aufklärungsgesprächs bestand zu jeder Zeit die Möglichkeit, etwa bei potenziell nicht verstandenen Sachverhalten, Fragen zu stellen. Erst im Anschluss und nach geleisteter Unterschrift, wurden die Patienten in die Studie eingeschlossen und randomisiert (computergenerierte Zufallszahlenfolge).

Die 47 Patienten wurden somit in zwei Gruppen aufgeteilt: Die Interventionsgruppe von 26 Patienten (16 Frauen, 10 Männer, Durchschnittsalter 49,6 Jahre, durchschnittliche Erkrankungsdauer 14 Jahre) erhielt eine serielle Ganzkörperkältetherapie mit gasförmigem Stickstoff. Die serielle Ganzkörperkältetherapie umfasste insgesamt 6 Kälteanwendungen in 14 Tagen. Die übrigen 21 Patienten (11 Frauen, 10 Männer, Durch-

schnittsalter 53 Jahre, durchschnittliche Erkrankungsdauer 13,2 Jahre) dienten als Kontrollgruppe.

Die Dauer der Expositionszeit der Kältetherapie war abhängig von der Toleranz der Patienten und wurde im Verlauf nach subjektivem Befinden langsam gesteigert (sie lag im Durchschnitt bei ca. 2 Minuten).

## 2.2 Gesunde

In die vorliegende Studie wurden neben den in 2.1 erwähnten 47 Patienten mit gesicherter SpA auch 29 gesunde Probanden (14 Frauen, 15 Männer, Durchschnittsalter 33,2 Jahre) einbezogen (Tab. 5). Die gesunden Probanden, die nachfolgend zur Vereinfachung und besseren Abgrenzung der verschiedenen Gruppen „Gesunde“ genannt werden, dienten als Vergleichsgruppe zur Interventionsgruppe bei den erhobenen molekularen Markern. Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie der seriellen Ganzkörperkältetherapie war das Fehlen einer rheumatischen Erkrankung sowie der Ausschluss anderer schwerwiegender Erkrankungen. Ebenso wie bei den Patienten der Interventionsgruppe wurden die Kontraindikationen der Ganzkörperkältetherapie beachtet. Weiterhin erhielten die Gesunden keine multimodale Komplextherapie und nahmen keine Schmerzmedikamente ein.

Die Gesunden erhielten, sofern sie keine Kontraindikationen aufwiesen, äquivalent zu den Patienten eine schriftliche und ausführliche mündliche Aufklärung.

**Tabelle 5** Stichprobe

Patienten Interventionsgruppe (IG)		Patienten Kontrollgruppe (KG)		Gesunde	
n = 26		n = 21		n = 29	
m	w	m	w	m	w
10	16	10	11	15	14

n. Stichprobenumfang. m. männlich. w. weiblich.

## 2.3 Messparameter

Bei der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe wurden vor der ersten (V0) und nach der letzten, respektive sechsten Ganzkörperkältetherapie-Anwendung (V1), sowie drei Monate nach Entlassung aus der Klinik (V2) folgende Messwerte erhoben:

- Laborparameter: Interleukin(IL)-6, IL-10, Tumor-Nekrose-Faktor(TNF)- $\alpha$  und Blutsenkung (BSG)

- Standardisierte Fragebögen: Subjektives Schmerzempfinden (Visuelle Analogskala, VAS), Funktionsfragebogen Hannover (FFbH), Health Assessment Questionnaire (HAQ), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score (BAS-G)
- Standardisiertes Maß für die Wirbelsäulenbeweglichkeit: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI)
- Funktionskapazität und Bewegungsmaß durch folgende Ausmessungen: Finger-Boden-Abstand (FBA), Flèche (Hinterhaupt-Wandabstand), Ott'sches Zeichen (Dornfortsatz-Entfaltungstest der Brustwirbelsäule), Schober'sches Zeichen (Dornfortsatz-Entfaltungstest der Lendenwirbelsäule) und Atemumfangsdifferenz (AUD)
- Schmerzmedikation und Langzeittherapeutika
- Fragen nach Wirksamkeit, Wichtigkeit und Patientenzufriedenheit bzgl. der seriellen Ganzkörperkältetherapie

Die Gruppe gesunder Probanden wurde vor der ersten (V0) und nach der letzten, respektive sechsten Ganzkörperkältetherapie-Anwendung (V1), sowie drei Monate nach Beginn der GKKT (V2) einer Untersuchung der Serumwerte IL-6, IL-10 und TNF- $\alpha$  unterzogen.

## 2.4 Laborchemische Analysen

Die Serumproben der Studienteilnehmer wurden durch venöse Blutentnahmen gewonnen. Die Blutproben wurden vor der ersten und nach der letzten Anwendung der GKKT sowie 3 Monate nach Behandlungsende bei der Interventionsgruppe, Kontrollgruppe und den Gesunden entnommen. Nach Gewinnung der venösen Blutproben wurde die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) unmittelbar im Anschluss bestimmt, wohingegen die Monovetten zunächst zentrifugiert wurden. Die Zentrifugierung der Sarstedt-Monovette 4,9 ml Z-Gel und der Sarstedt-Monovette 2,7 ml K3E erfolgte in der Zentrifuge ROTANTA 96 R von Hettich (Hettich 1996). Die Sarstedt-Monovette 4,9 ml Z-Gel wurde bei einer Drehzahl von 3500 Umdrehungen pro Minute für 10 Minuten bei + 12 °C zentrifugiert. Die Sarstedt-Monovette 2,7 ml K3E wurde bei einer Drehzahl von 2850 Umdrehungen pro Minute für 15 Minuten bei + 4 °C zentrifugiert. Die durch das Zentrifugieren gewonnenen Proben wurden mit 3 ml Pasteurpipetten aus Polyethylen in Safe-Lock Tubes (EPPENDORF TUBES) 1,5 ml pipettiert. Nach dem Pipettieren und korrekter Zuordnung wurden die Proben bei mindestens -60 ° Celsius bis zur laborchemischen Analyse eingefroren. Nachdem alle Serumproben gewonnen und zent-

rifugiert worden waren, konnten die Blutwerte von IL-6, IL-10 und TNF- $\alpha$  mittels Enzyme-linked Immunosorbent Assay-Technik (ELISA-Technik) erhoben werden. Die gesamten laborchemischen Analysen erfolgten im Forschungslabor der Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim. Zur laborchemischen Bestimmung kamen die nachfolgend beschriebenen Methoden zum Einsatz. Nach der Blutentnahme in die Sarstedt-Sedivette 3,5 ml 4NC (0,7 ml Natriumcitratlösung und 2,8 ml venöses Blut) wurde die nachfolgende BSG-Messung mittels des speziell für die Sarstedt-Sedivette optimierten Mischprogrammes im Sarmix M 2000 vorbereitet. Der Sarmix M 2000 sorgt für schonendes Durchmischen verschiedener Suspensionen, wie in diesem Fall Blut mit Antikoagulans. Hierbei wurde das Programm 2 gewählt, d.h. Rotation mit der aktuell eingestellten Drehzahl und Halteintervalle von jeweils 5 Sekunden in den Positionen 25° und 205°. Hierbei verweilte die Sedivette für mindestens 30 Sekunden im Sarmix M 2000 zur Durchmischung von Blut und Tri-Natriumcitrat. Nachfolgend wurde mittels Lichtschranke im Sarstedt Blutsenkungssystem Sediplus S 2000 die BSG bestimmt. Es erfolgte der Messvorgang, wobei Messstrahlen von einem Detektor gemessen und die Oberfläche der Erythrozytenschicht durch die Änderung der Lichtintensität ermittelt wurden. Die Höhendifferenz zwischen Flüssigkeitsoberfläche des Plasmas und der Sedimentationsoberfläche der roten Blutkörperchen wurde zu festgelegten Zeiten gemessen, in mm konvertiert und das Ergebnis nach 1 Stunde in mm/h nach Westergren festgestellt (Sarstedt).

Der Nachweis der IL-6-, IL-10- und TNF- $\alpha$ -Konzentration im Serum wurde durch Enzyme-linked Immunosorbent Assays (ELISAs) nach Maßgabe der Herstellerangaben erhoben (Quantikine ELISA Human IL-6 Immunoassay R&D Systems, Quantikine ELISA Human IL-10 Immunoassay R&D Systems, Quantikine ELISA Human TNF- $\alpha$  Immunoassay R&D Systems, Wiesbaden). Die Quantifizierung erfolgte mittels eines Sunrise ELISA readers (TECAN Deutschland GmbH, Crailsheim) und der Software Magellan 5. Im Anschluss erfolgte die Exportierung in die Microsoft Excel Datei.

#### **2.4.1 Analytierte Entzündungsparameter und zugehörige Normwerte**

Im Folgenden werden die im Forschungslabor der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim bestimmten Entzündungsparameter aufgeführt.

Akut-Phase-Reaktanden:

- BSG (Normwert: unter 50-Jährige: m bis 15 mm n. W., w bis 20 mm n. W., über 50-Jährige: m bis 20 mm n. W., w bis 30 mm n. W.)
- IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  (Normwert: jeweils keine klinische Routineuntersuchung)

## 2.5 Kryosauna „SPACE CABIN®“

Bei der Kryosauna (Kältekammer) mit einer Steuertafel und Display zur Bedienung und Überwachung der Anlage handelt es sich um ein Anwendungsgerät für eine Person (Abb. 8; Abb. 9). Die in dieser Studie zum Einsatz gekommene Kältekammer „SPACE CABIN®“ gehört zu den offenen Einkammersystemen. Durch Verdunsten von Flüssigstickstoff wird die wärmeisolierte Kältekammer versorgt. Der Flüssigstickstoff fungiert dementsprechend als Kühlmittel für die Kryosauna. Dieser befindet sich in einem Dewargefäß mit einem Volumen von 40 Litern, das sowohl zum sicheren Transport als auch zur Aufbewahrung des flüssigen Stickstoffs dient (Abb. 10). Ein Dampfgenerator erzeugt stickstoffhaltige Dämpfe, vermischt den Flüssigstickstoff mit der Luft und sorgt über eine Öffnung an der rechten Kabinenwand für die Zufuhr des entstandenen Gemisches in die Kabine (Abb. 11; Abb. 13). Im unteren Bereich der rechten Wand befindet sich eine weitere Öffnung als Entlüftungsloch, das den Umlauf des Gemisches verbessert. Über ein Abfuhrloch können die stickstoffhaltigen Dämpfe in die Lüftungsanlage entweichen. Zusätzlich verfügt die Kabine im oberen Bereich über eine Öffnung, die zum Rücklauf des Gemisches aus Stickstoff und Luft dient und über einen Kanal mit dem Dampfgenerator verbunden ist.

Bei der Kältekammer handelt es sich um einen sogenannten Monoblock (Abb. 12). Die Anlage besteht im Wesentlichen aus einem Unterteil mit Plattform, einem Oberteil und der Kabine für den Benutzer. Darüber hinaus verfügt die Kammer über ein Bedienelement, damit der Anlagenbetreiber diverse individuelle Einstellungen für den jeweiligen Benutzer in der Kammer vornehmen kann (Abb. 14). Die Kryosauna mit extrem niedrigen Temperaturen (bis zu  $-180^{\circ}$  Celsius) wurde für das schnelle und kurzzeitige Aufbringen der Kälte auf die Haut entworfen. Steigt die Temperatur in der Kabine auf über  $-130^{\circ}$  C wird automatisch ein drei Sekunden andauernder Stickstoffstoß ausgelöst, um eine niedrigere Temperatur zu gewährleisten. Die Kabine, in der sich der Patient während der Anwendung befindet, ist eine walzenförmige, wärmeisolierte Konstruktion mit einer Tür (Abb. 11). Sie ist mit Kapillaren ausgestattet, die das Fließen von dem Stickstoffgas ermöglicht. Der Kabinenboden ist mit einer elektronisch gesteuerten Hebeplattform ausgestattet, um bei unterschiedlichen Körpergrößen der zu behandelnden Personen das Herausschauen des Kopfes der jeweiligen Person über den oberen Kabinenrand zu gewährleisten. Somit bleibt die Kopfregion während der Behandlung weitestgehend ausgespart (Abb. 8). Aufgrund der Konstruktion der Anlage ist es ausgeschlossen, dass der Patient in der Kältekammer in direkten Kontakt mit flüssigem Stickstoff kommt. Eine Stufe für den Anlagenbetreuer dient der ständigen Überwa-

chung des Patienten während der Behandlung (Abb. 12). Es handelt sich damit um ein, wie in Kapitel 1.1.2 ausführlich beschriebenes, offenes Einkammersystem.

Für den Betrieb der Kältekammer beträgt der Verbrauch von Flüssigstickstoff bei der Erstkühlung bis zu 3 kg. Der Verbrauch von Flüssigstickstoff pro Behandlung beträgt in Abhängigkeit von der Behandlungszeit ebenfalls bis zu 3 kg. Der Stickstoffpreis beträgt ca. 1 € pro Kilogramm. Der Stromverbrauch bzw. Leistungsbedarf beträgt maximal 1,5 kWh. Der aktuelle Strompreis liegt bei ca. 0,30 € für jede verbrauchte kWh. Es ergeben sich somit durchschnittliche Betriebskosten von ca. 3,45 € pro Kälteanwendung. Für eine serielle Therapie mit 6 Anwendungen belaufen sich die Betriebskosten damit insgesamt auf ca. 20,70 € (Cryomed s.r.o. 2012); (Cryomed 2014).

**Abbildung 8** Proband in der Kryosauna SPACE CABIN®



*(Foto: eigene Aufnahme, Bad Nauheim).*

**Abbildung 9** Proband in der Kryosauna SPACE CABIN®



*(Foto: eigene Aufnahme, Bad Nauheim).*

**Abbildung 10** Dewargefäß mit Flüssigstickstoff



*(Foto: eigene Aufnahme, Bad Nauheim).*

**Abbildung 11** Kryosauna in Betrieb mit geöffneter Kabinentür und stickstoffhaltigen Dämpfen



*(Foto: eigene Aufnahme, Bad Nauheim).*

**Abbildung 12** Kryosauna (Monoblock) mit einer Stufe zur Überwachung und geschlossener Tür



*(Foto: eigene Aufnahme, Bad Nauheim).*

**Abbildung 13** Absaugrohr zum Nachfüllen von Flüssigstickstoff aus dem Dewargefäß



*(Foto: eigene Aufnahme, Bad Nauheim).*

**Abbildung 14** Bedienungsdisplay der Kältekammer mit Not-Ausschalter



(Foto: eigene Aufnahme, Bad Nauheim).

## 2.6 Studienform

In einer prospektiven, kontrollierten, randomisierten klinischen Kohortenstudie wurden stationäre Patienten mit Spondyloarthritis nach mündlicher und schriftlicher Einholung ihres Einverständnisses für die Studienteilnahme bzgl. der Outcomeparameter Schmerzen, Selbstständigkeit, Funktionskapazität, Krankheitsaktivität, Verbrauch von Schmerzmedikamenten, Patientenzufriedenheit sowie pro- und antiinflammatorische Zytokine evaluiert. Die Patienten wurden in 2 Gruppen randomisiert: (1) In eine Interventionsgruppe, die zusätzlich zu einer multimodalen rheumatologischen Komplextherapie mit serieller Ganzkörperkältetherapie behandelt wurde, (2) in eine Kontrollgruppe, die nur der konventionellen multimodalen rheumatologischen Komplextherapie (MRKT) unterlag. Ferner hatte eine Gruppe von Gesunden ebenfalls eine serielle Ganzkörperkältetherapie, ohne begleitende rheumatologische Komplextherapie. Die Interventionsgruppe erhielt sechsmal innerhalb von 14 Tagen zusätzlich zur MRKT während des stationären Aufenthaltes eine Ganzkörperkältetherapie-Anwendung mit einer Dauer von initial 90 Sekunden, mit Steigerung unter serieller Therapie auf max. drei Minuten bei bis zu  $-180^{\circ}\text{C}$ . Die multimodale rheumatologische Komplextherapie war in der Kontroll- und der Interventionsgruppe identisch.

## 2.7 Ethikvotum

Vor Beginn der Studie wurde eine Zustimmung von der Ethik-Kommission des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen (AZ.:09/14) eingeholt.

## 2.8 Statistische Datenauswertung

Die deskriptive Darstellung der metrisch skalierten Parameter erfolgte tabellarisch mit der Darstellung des arithmetischen Mittelwerts, 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. Die statistische Datenauswertung beinhaltete eine Überprüfung auf Normalverteilung mit dem Shapiro-Wilk-Test und Normal Q-Q Plots. Die Überprüfung der Daten ergab in der Regel einen Widerspruch zur Hypothese der Normalverteilungsannahme. Somit wurden die Vergleiche zwischen den Gruppen mit dem verteilungsfreien bzw. nichtparametrischen Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Bei Vorliegen von mehr als 2 Gruppen erfolgten multiple Anschluss-tests. Für Vergleiche zwischen 2 unterschiedlichen Zeitpunkten kam der nichtparametrische Wilcoxon-Test zum Einsatz. Zur Bestimmung des Signifikanzniveaus wurde aufgrund der mehrfachen Vergleiche die Korrektur nach Bonferroni-Holm durchgeführt. Die graphischen Darstellungen der Abbildungen erfolgten durch Boxplots. Somit entspricht die Box dem Interquartilbereich, in dem 25-75 % der Daten liegen. Weiterhin ist in der Box der Median (50 % Quartil) dargestellt. Das Signifikanzniveau (Alpha-Niveau) der Studie liegt bei  $p = 0,05$ . Für die Auswertung diente als Grundlage das Programm R für Windows Version 3.01 (Mogk 2016); (Jung und Stengel 2010); (Bärlocher 1999); (Schumacher und Schulgen 2007).

## 2.9 Fragebögen

Bei der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe wurden bei V0, V1 und V2, Messwerte zur Erfassung der funktionellen und funktionalen Gesundheit anhand von Fragebögen erhoben. Zusätzlich wurden Aktivitäts- und Funktionskriterien zur Erfassung des Bewegungsmaßes der Patienten angewandt. Folgende etablierte Messinstrumente wurden eingesetzt.

- Funktionsfragebogen Hannover (FFbH): Der FFbH beinhaltet 18 Fragen, die die Funktionseinschränkung bei Anforderungen des täglichen Lebens widerspiegeln. Die Dimension der Funktionskapazität wird in Prozent der maximal erreichbaren Punktzahl angegeben. Die Maßeinteilung umfasst Werte von 0 % (höchstmögliche Einschränkung) bis 100 % (uneingeschränkte Funktionskapazität). Die ursprüngliche Version des Funktionsfragebogens Hannover wurde speziell für die rheumatoide Arthritis (chronische Polyarthrititis) entwickelt, wird allerdings auch vermehrt bei anderen chronischen

Gelenkerkrankungen wie der Spondyloarthritis verwendet (Kuipers et al. 2006); (Raspe et al. 1999); (Langer).

- Health Assessment Questionnaire (HAQ): Der HAQ ist ein Fragebogen zum Gesundheitszustand der Patienten, der Beeinträchtigungen des täglichen Lebens anzeigt. Der Patient bewertet mit Hilfe des Fragebogens seine Fähigkeiten in den 8 alltäglichen Bereichen Aufstehen, Anziehen, Essen, Gehen, Körperpflege, Gegenstände reichen, Greifen und bei weiteren Tätigkeiten. Die Werteskala beinhaltet Werte zwischen 0 und 3, wobei 0 als kleinster Wert bedeutet, dass keine Behinderungen im täglichen Leben vorliegen und 3 bedeutet, dass schwerste Behinderungen in den alltäglichen Tätigkeiten bestehen. Die beiden Fragebögen HAQ und FFbH weisen eine hohe Übereinstimmung bezüglich der gemessenen Werte auf (Kuipers et al. 2006); (Fries 1983); (Fries et al. 1980); (Lautenschläger et al. 1997); (Langer).

- Visuelle Analogskala (VAS) zur subjektiven Schmerzangabe: Die visuelle Analogskala erfasst die subjektiven Schmerzen der Patienten, wobei der Patient seine Schmerzen auf einer Strecke zwischen zwei Endpunkten angibt. Der Abstand der beiden Punkte voneinander beträgt im Normalfall exakt 10 cm. Die visuelle Analogskala umfasst Werte von 0 (keine Schmerzen) bis 10 (maximal vorstellbare Schmerzen). Bei der vorliegenden Arbeit wurde die numerische Analogskala verwendet. Dabei wird die definierte Strecke durch Zahlen von 0 bis 10 mit gleich großen Abständen zwischen den einzelnen Ziffern unterteilt. Bei der Angabe der Schmerzen auf der Skala sind nur ganze Zahlen zulässig (Kuipers et al. 2006); (Langer).

- Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI): Der BASDAI ist ein Fragebogen, der aus 6 Fragen besteht, die folgende Beschwerden erfassen: Müdigkeit und Erschöpfung, Schmerzen in Nacken, Rücken oder Hüfte, Schmerzen oder Schwellungen anderer Gelenke, Berührungs- oder Druckempfindlichkeit diverser Körperstellen, sowie Ausprägung und Dauer der Morgensteifigkeit. Durch die oben genannten Messgrößen kann die Krankheitsaktivität sowohl bei Spondylitis ankylosans als auch bei anderen Spondyloarthritiden erhoben werden. Die Betroffenen kreuzen auf einer 10 cm langen visuellen Analog-Skala (VAS) die Stärke bzw. Dauer der Symptome an. In der vorliegenden Arbeit wurde anstelle der VAS eine numerische Ratingskala (NRS) mit Werten von 0 bis 10 Punkten eingesetzt. Die Gesamtpunktzahl kann Messwerte zwischen 0 (keine Krankheitsaktivität) und 10 (maximal erhöhte Krankheitsaktivität) ergeben. Ergibt der BASDAI einen Wert von 4 Punkten oder mehr ist eine erhöhte Krankheitsaktivität wahrscheinlich (Kuipers et al. 2006); (Garrett et al. 1994); (Brandt et al. 2003).

- Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI): Der BASFI dient der Beurteilung der Behinderung von Patienten mit Spondyloarthritis bei Tätigkeiten und Aufgaben des täglichen Lebens. Die Patienten beantworten die insgesamt 10 Fragen zu den Anforderungen der Tätigkeiten des täglichen Lebens entweder auf einer 10 cm langen visuellen Analog-Skala oder auf einer numerischen Ratingskala mit Werten von 0 bis 10. In dieser Arbeit wurde die NRS verwendet. Der Gesamtscore ergibt Werte zwischen 0 (keine Behinderung) und 10 (maximale Behinderung) (Kuipers et al. 2006); (Calin et al. 1994); (Ruof et al. 1999).

- Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI): Der BASMI beinhaltet 5 Messungen, die zur Beurteilung der Wirbelsäulenbeweglichkeit bei Patienten mit Spondyloarthritis dienen. Zu den Messungen gehören auf der jeweils rechten und linken Seite der Tragus-Wand-Abstand, die Halswirbelsäulen-Rotation und die Lendenwirbelsäulen-Seitbeugung. Die übrigen beiden zu bestimmenden Maße sind die Lendenwirbelsäulen-Beugung und der Knöchelabstand. Für alle 5 Messungen werden 0 Punkte für eine hohe Beweglichkeit bis maximal 2 Punkte für eine geringe Beweglichkeit vergeben. Somit liegt der Gesamtscore des BASMI zwischen 0 und 10 Punkten, wobei 0 Punkte eine sehr hohe Beweglichkeit der Wirbelsäule bedeuten und 10 Punkte für eine stark eingeschränkte Wirbelsäulenbeweglichkeit sprechen (Kuipers et al. 2006); (Jenkinson et al. 1994); (Macrae und Wright 1969).

- Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score (BAS-G): Der BAS-G ist ein Fragebogen, der den allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten untersucht. In den beiden Fragen wird nach den Auswirkungen der Krankheit auf das Wohlbefinden zum einen während der vergangenen Wochen zum anderen während der letzten 6 Monate gefragt. Die beiden Fragen werden vom Patienten auf einer 10 cm langen VAS in Bezug auf das entsprechende Befinden angezeigt. Das linke Streckenende der visuellen Analogskala bedeutet fehlende Auswirkungen (Wert 0) der Spondyloarthritis auf das Wohlbefinden, das rechte Streckenende bedeutet stärkste Auswirkungen (Wert 10) der SpA auf das Wohlbefinden. Bei jeder der beiden Fragen ergibt sich somit ein Punktwert zwischen 0 und 10. Der Gesamtscore ergibt sich aus der Addition der Punktwerte aus den beiden Fragen dividiert durch 2. Dementsprechend ergibt der Gesamtscore Werte zwischen 0, keine Auswirkungen auf das Wohlbefinden und 10, stärkste Auswirkungen auf das Wohlbefinden. Es besteht eine relative Korrelation des BAS-G mit dem BASFI und BASDAI. Der BAS-G ist inhaltlich verglichen mit dem BASDAI, BASFI und BASMI zwar nicht sehr krankheitsspezifisch, spielt allerdings eine wichtige Rolle, da die Krankheitsaktivität und Funktionskapazität der Patienten sehr eng mit ihrem Wohlbefinden verknüpft ist (Kuipers et al. 2006); (Jones et al. 1996).

- Wirksamkeit, Wichtigkeit und Patientenzufriedenheit: Nach den insgesamt 6 Ganzkörperkälteanwendungen wurden die Patienten nach ihrer Zufriedenheit und dem gesamten Ablauf mit der seriellen GKKT in der Kryosauna „SPACE CABIN®“ befragt. Es konnte in Anlehnung an das System der Schulnotenvergabe eine Bewertung von 1 (sehr gut), bis 6 (ungenügend) vergeben werden. Außerdem wurden die Patienten zur Wirksamkeit der GKKT (sehr wirksam, wirksam, weniger wirksam und unwirksam) und zur Wichtigkeit der GKKT (sehr wichtig, wichtig, weniger wichtig und unwichtig) befragt.

Die beschriebenen Fragebögen und Messinstrumente sind im Anhang aufgelistet.

## **2.10 Funktionskapazität und Bewegungsmaß**

Zu den Zeitpunkten, an denen die Fragebögen auszufüllen waren, wurden analog nachfolgende Bewegungsmaße bei den Patienten der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe erhoben. Hierzu wurden folgende etablierte Messmethoden angewandt.

- Finger-Boden-Abstand (FBA): Der Patient steht mit durchgestreckten Kniegelenken und beugt sich nach vorne. Der Untersucher fixiert das Bandmaß mit dessen Ende am Boden. Der Patient versucht bei diesem Vorgang den Boden mit den Fingerspitzen zu berühren. Liegen keine Bewegungseinschränkungen vor, beträgt der FBA 0 cm, das heißt die Fingerspitzen des Patienten berühren den Boden. Andernfalls wird die Differenz zwischen Fingerspitzen und Boden mit dem Bandmaß in cm erfasst. Der FBA gibt Auskunft über die Ventralflexion der Lendenwirbelsäule, ist jedoch auch beeinflusst von der Hüftgelenksbeweglichkeit und den Weichteilen, wie durch verkürzte Rückenstreckmuskulatur oder auch durch Funktionseinschränkungen der ischiokruralen Muskulatur (Heisel 1999).

- Flèche (Hinterhaupt-Wandabstand): Hierbei steht der Patient mit gestreckten Knien, paralleler Fußhaltung, wandanliegendem Gesäß, Rücken und Fersen an einer senkrechten Wand. Es wird der Abstand von der Protuberantia occipitalis externa des Hinterkopfes zur Wand in cm gemessen. Bei gesunden Menschen beträgt der Hinterhaupt-Wandabstand 0 cm (Heisel 1999).

- Ottsches-Zeichen (Dornfortsatz-Entfaltungstest der Brustwirbelsäule): Es handelt sich um einen Test, der das Bewegungsmaß der Brustwirbelsäule (BWS) erfasst. Der Patient steht in aufrechter Haltung. Der Untersucher fällt vom Dornfortsatz des Vertebra prominens, siebter Halswirbel, ein Lot und markiert 30 cm kaudal des siebten Halswirbels einen Punkt. Der Patient wird nun gebeten, sich so weit wie möglich bei durchgestreckten Kniegelenken nach vorne zu beugen, damit der Untersucher die Längenzu-

nahme vom Vertebra prominens zum markierten Punkt 30 cm kaudal davon messen kann, das sind im Normalfall bis zu 4 cm (Heisel 1999); (Schünke et al. 2007 // 2005-).

- Schobersches-Zeichen (Dornfortsatz-Entfaltungstest der Lendenwirbelsäule): Das Schober-Maß (Schober-Zeichen) ist ein Test, um das Bewegungsmaß der Lendenwirbelsäule (LWS) zu messen. Der Patient steht auch hierbei in aufrechter Haltung mit gestreckten Knien. Der Untersucher markiert den Dornfortsatz des ersten Sakralwirbels und einen weiteren 10 cm kranial davon gelegenen Punkt. Bei dieser Ausmessung der Bewegung wird der Patient gebeten, sich so weit wie möglich nach vorne zu beugen, um die Distanz der beiden gesetzten Punkte auf der Haut zu erfassen. Bei gesunden Menschen beträgt die Längenzunahme ca. 4-5 cm bei maximaler Inklination des Oberkörpers (Heisel 1999); (Schünke et al. 2007 // 2005-).

- Atemumfangsdifferenz (AUD): Bei der Atemumfangsdifferenz (Atembreite) wird die Differenz zwischen maximaler Inspiration und Expiration des Patienten auf Höhe des vierten Intercostalraumes gemessen. Im Normalfall beträgt die Atemumfangsdifferenz 4,5-6 cm (Heisel 1999); (Bach und Keck 2002).

### 3. Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Messungen bezüglich laborchemischer Analysen, Funktionsparameter und Bewegungsmaße, Entwicklung der Medikamenteneinnahme sowie Patientenzufriedenheit vorgestellt. Zusätzlich werden beobachtete Nebenwirkungen dargestellt.

#### 3.1 Laborchemische Analysen

##### 3.1.1 Pro- und antiinflammatorische Zytokine sowie BSG

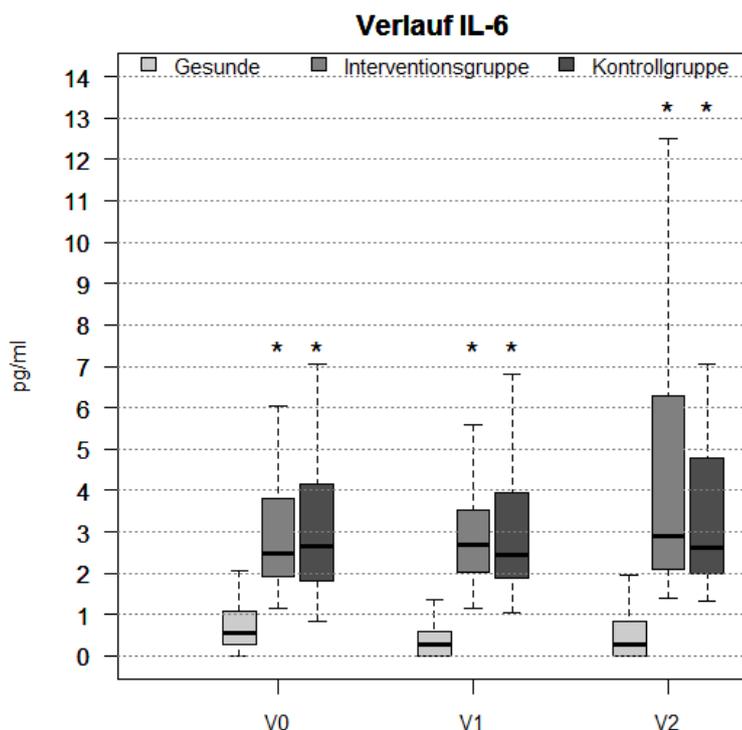
- Interleukin(IL)-6-Werte: Die IL-6 Werte innerhalb der 3 Gruppen Interventionsgruppe, Kontrollgruppe und Gruppe Gesunde sind über den gesamten Beobachtungszeitraum nicht signifikant stabil ( $p > 0,05$ ) (Tab. 5). Bei der kontrastiven Beurteilung der erhobenen IL-6-Werte zu den Untersuchungszeitpunkten mit dem verteilungsfreien Kruskal-Wallis-Test und multiplen Anschluss-tests aufgrund des bei den IL-6-Werten vorliegenden Vergleiches von 3 Gruppen zeigt sich beim Zeitpunkt V0 ( $p < 0,001$ ), zum Messzeitpunkt V1 ( $p < 0,001$ ) und auch beim Beobachtungszeitpunkt V2 ( $p < 0,001$ ) ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen IG und KG im Vergleich mit der Gruppe Gesunde (Abb. 15). Bei Beurteilung im Gruppenvergleich zeigen sich signifikant höhere Laborparameter der IG und KG über den gesamten Zeitraum im Vergleich mit der Gruppe Gesunde. Beim Vergleich der beiden Patientengruppen ist zwischen der IG und der KG zu keinem Messzeitpunkt ein signifikanter Unterschied festzustellen.

**Tabelle 6** Entwicklung der IL-6-Werte in pg/ml

	V0			V1			V2		
	M	Md	SD	M	Md	SD	M	Md	SD
IG	3,01	2,49	1,45	3,17	2,69 n.s.	1,72	4,53	2,88 n.s.	3,52
KG	4,00	2,64	3,82	4,01	2,45 n.s.	4,92	4,98	2,60 n.s.	6,47
Gesunde	0,91	0,57	1,00	0,68	0,29 n.s.	1,13	0,59	0,28 n.s.	0,72

M. Mittelwert. Md. Median. SD. Standardabweichung. n.s. nicht signifikant.

**Abbildung 15** IL-6 im zeitlichen Verlauf bei den drei Gruppen



\*  $p < 0,001$  bei V0, V1 und V2

Tumor-Nekrosis-Faktor(TNF)- $\alpha$ -Werte: Vor dem Start (V0) der seriellen GKKT der Interventionsgruppe und der Gruppe Gesunde, sowie vor Beginn der konventionellen Therapie der beiden Patientengruppen mit gesicherter Spondyloarthritis sind die TNF- $\alpha$ -Werte der drei Gruppen unterschiedlich. Die IG weist vor Therapiestart etwas höhere TNF- $\alpha$ -Werte als die KG auf, die KG ihrerseits höhere TNF- $\alpha$  Werte als die Gruppe Gesunde. In der Interventionsgruppe zeigt sich ein tendenzieller Abfall bereits nach der letzten Kälteanwendung V1. Nach 3 Monaten V2 zeigt sich ein signifikanter Abfall der TNF- $\alpha$ -Werte (Tab. 6; Abb. 16). Besonders hervorzuheben ist, dass die Reduktion des proinflammatorischen Zytokins TNF- $\alpha$  in der IG auch noch nach 3 Monaten existent ist, also eine mittelfristig anhaltende Wirkung vorliegt. Die Gruppe Gesunde zeigt hingegen über den Beobachtungszeitraum relativ konstante, durchweg nicht signifikant unterschiedliche Werte, jedoch mit deutlich niedrigeren Startwerten vor Beginn der GKKT im Vergleich zur IG (Tab. 6). Auch in der KG halten sich die TNF- $\alpha$ -Werte über den gesamten Zeitraum ohne signifikante Veränderung (Tab. 6). Betrachtet man beim Gruppenvergleich die Interventionsgruppe und die Gruppe Gesunde, lassen sich signifikant niedrigere Werte in der Gruppe Gesunde ( $p < 0,001$ ) vor Beginn der Therapie (V0) dokumentieren. Zum Zeitpunkt V0 ergibt sich bei der KG im Vergleich mit der IG und der Gruppe Gesunde keine signifikante Differenz. Untersucht man den Zeitpunkt V1 im Gruppenvergleich, zeigen sich signifikant höhere Laborparameter sowohl bei der IG,

als auch bei der KG im Vergleich mit der Gruppe Gesunde ( $p < 0,001$ ) (Abb. 17). Bei Betrachtung des Gruppenvergleichs zum Zeitpunkt V2 weist die IG aufgrund der abgefallenen TNF- $\alpha$ -Werte keine Signifikanzen im Gruppenvergleich auf, die TNF- $\alpha$ -Werte der IG nähern sich den Werten der Gruppe Gesunde an, wohingegen die KG mit stabil bleibenden TNF- $\alpha$ -Werten signifikant höhere Werte im Vergleich zu der Gruppe Gesunde aufzeigt ( $p < 0,001$ ) (Abb. 17).

**Tabelle 7** Entwicklung der TNF- $\alpha$ -Werte in pg/ml

	V0			V1			V2		
	M	Md	SD	M	Md	SD	M	Md	SD
IG	1,69	1,68	0,68	1,45	1,46 n.s.	0,86	1,25	0,90 *	1,13
KG	1,55	1,36	1,20	1,56	1,57 n.s.	0,87	1,56	1,62 n.s.	0,78
Gesunde	0,97	0,40	1,17	0,92	0,37 n.s.	1,30	0,86	0,32 n.s.	1,32

M. Mittelwert. Md. Median. SD. Standardabweichung. \*.  $p < 0,003$  (V2 vs. V0). n.s. nicht signifikant.

**Abbildung 16** TNF- $\alpha$  im zeitlichen Verlauf bei der IG

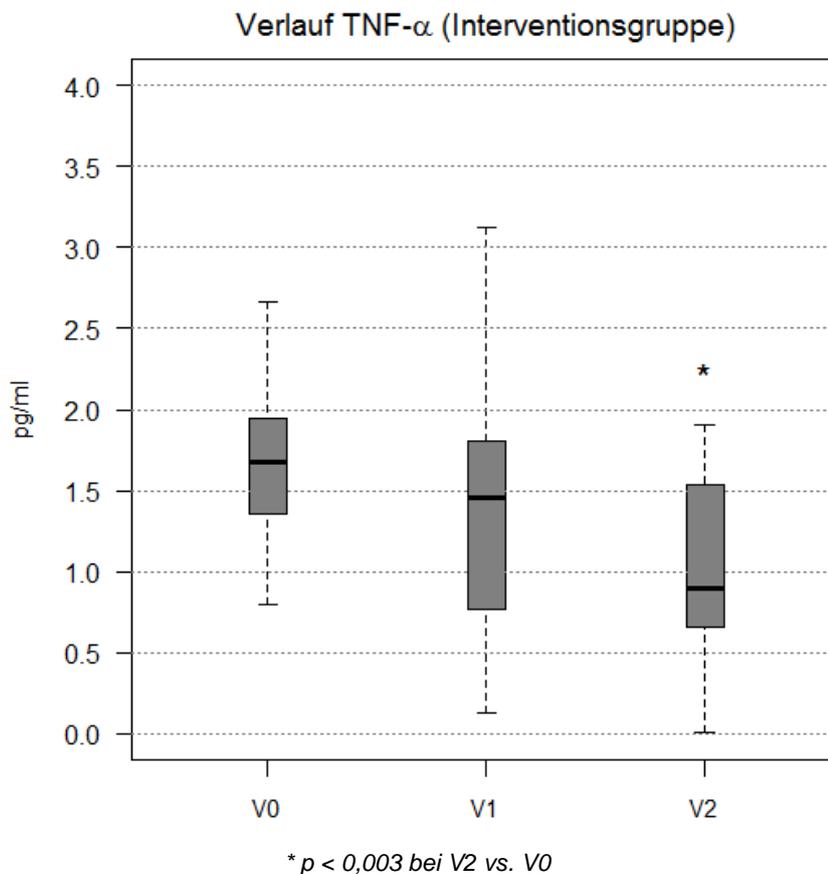
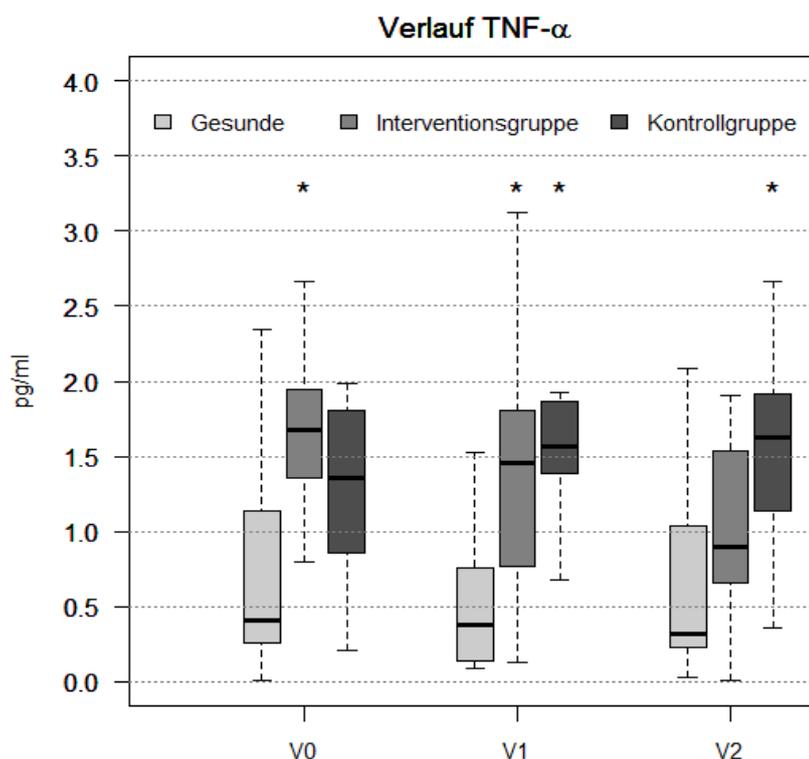


Abbildung 17 TNF- $\alpha$  im zeitlichen Verlauf bei den drei Gruppen



\*  $p < 0,001$  bei V0, V1 und V2

Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG): Die BSG zeigt sowohl im Vergleich der Patientengruppen bei Überprüfung mit dem Kruskal-Wallis-Test, als auch beim zeitlichen Verlauf innerhalb der beiden Gruppen bei Untersuchung mit dem nichtparametrischen Wilcoxon-Test keine signifikanten Differenzen (Tab. 7). Bei der Gruppe gesunder Probanden wurde keine Bestimmung der BSG durchgeführt. Die BSG bleibt bei fast allen Patienten im Normbereich. Aufgrund der nahezu durchgehend normwertigen BSG-Werte ist ein signifikantes Absinken in beiden Patientengruppen nicht zu erwarten.

**Tabelle 8** Entwicklung der BSG-Werte von Interventions- und Kontrollgruppe

	V0			V1			V2		
	M	Md	SD	M	Md	SD	M	Md	SD
IG	11,19	7	11,82	11,12	6,5 n.s.	10,79	12,85	8 n.s.	12,33
KG	8,33	7	4,41	7,90	6 n.s.	4,02	8,57	8 n.s.	6,25

M. Mittelwert. Md. Median. SD. Standardabweichung. n.s. nicht signifikant.

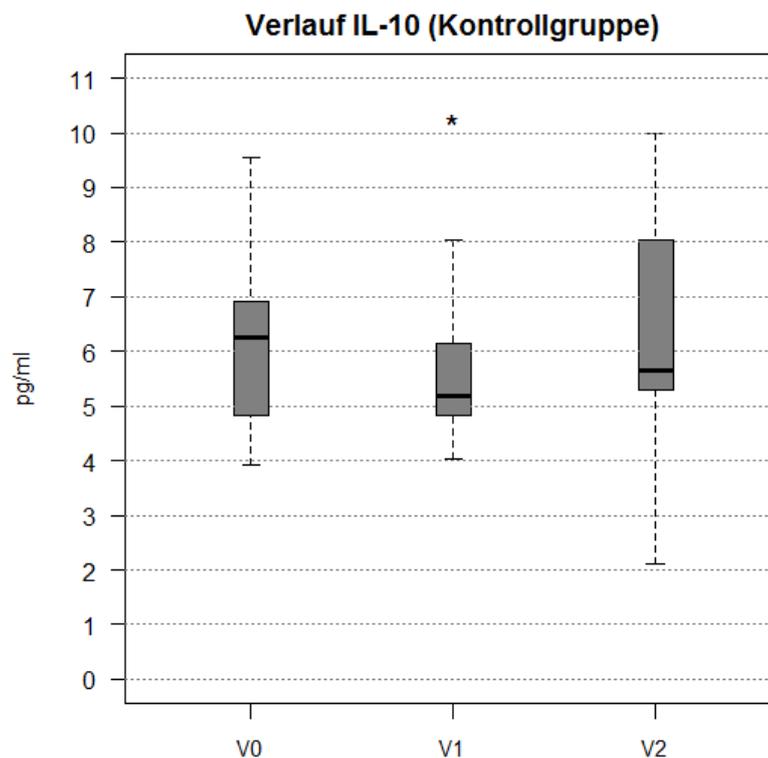
IL-10-Werte: Die Gruppe Gesunde und die Interventionsgruppe weisen zu keinem der betrachteten Untersuchungszeiträume signifikante Differenzen der antiinflammatorischen IL-10-Werte innerhalb der Gruppe auf ( $p > 0,05$ ). Vielmehr bleiben die IL-10-Werte über den Versuchszeitraum stabil (Tab. 8). Demgegenüber kommt es in der KG zu einem signifikanten Abfallen der IL-10-Werte bei V1 ( $p < 0,036$ ) (Tab. 8; Abb. 18). Im weiteren Verlauf kommt es in der KG dann zu einem tendenziellen Anstieg bei V2, der jedoch unterhalb des Ausgangswertes bei V0 bleibt, ohne eine Signifikanz zu erreichen. Beim Vergleich der drei Gruppen ist zu keinem Beobachtungszeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den Versuchsgruppen festzustellen.

**Tabelle 9** Entwicklung der IL-10-Werte in pg/ml

	V0			V1			V2		
	M	Md	SD	M	Md	SD	M	Md	SD
IG	6,64	5,84	3,09	6,66	5,94 n.s.	2,59	6,16	5,57 n.s.	2,08
KG	6,29	6,25	1,85	5,73	5,18 *	1,49	6,42	5,66 n.s.	2,32
Gesunde	9,93	3,64	11,55	15,04	4,68 n.s.	24,5	12,99	10,4 n.s.	13,4

M. Mittelwert. Md. Median. SD. Standardabweichung. \*  $p < 0,036$  (V1 vs. V0). n.s. nicht signifikant.

**Abbildung 18** IL-10 im zeitlichen Verlauf bei der KG



\*  $p < 0,036$  bei V1 vs. V0

## 3.2 Ergebnisse der Fragebögen und Funktionsparameter

### 3.2.1 Subjektives Schmerzempfinden (Visuelle Analogskala, VAS)

Die VAS wurde nur bei den Patientenkollektiven mit Spondyloarthritis und nicht bei der Gruppe Gesunde eingesetzt. Vor Beginn der Therapie liegen die mittels VAS erhobenen Werte bei der Kontrollgruppe etwas höher als bei der Interventionsgruppe (Median 5 vs. 4, Tab.9; Abb. 20), wobei sich im Gruppenvergleich bezüglich des Ausgangswertes keine signifikanten Unterschiede ergeben. Die VAS-Werte im Untersuchungsverlauf zeigen bei der IG im Anschluss an die Therapie zum Zeitpunkt V1, sowie nach 3 Monaten zum Untersuchungszeitpunkt V2 ein signifikant niedrigeres Schmerzempfinden verglichen mit den Schmerzwerten vor Therapiebeginn V0 (Tab. 9; Abb. 19). Bei der KG zeigt sich sowohl zwischen dem Zeitpunkt V0 und V1, als auch nach Klinikentlassung bis zur 3-Monats-Kontrolle mittels der VAS keine signifikante Veränderung (Tab. 9; Abb. 20). Im Vergleich hierzu bleiben die Schmerzwerte der IG nicht nur nach dem Abschluss der Therapie (V1), sondern auch noch 3 Monate nach der Kältetherapie zum Zeitpunkt V2, signifikant unter dem Ausgangsniveau bestehen. Bei der Evaluation der erhobenen VAS-Werte zwischen der IG und der KG zu den Untersuchungszeitpunkten mit dem verteilungsfreien Kruskal-Wallis-Test werden die oben genannten Ergebnisse der VAS-Werte deutlich. Bei Untersuchungszeitpunkt V1 ( $p < 0,004$ ), sowie zum Messzeitpunkt V2 ( $p < 0,018$ ) zeigt sich beim Gruppenvergleich in der IG eine signifikante Abnahme der Schmerzen gegenüber der KG (Abb. 20).

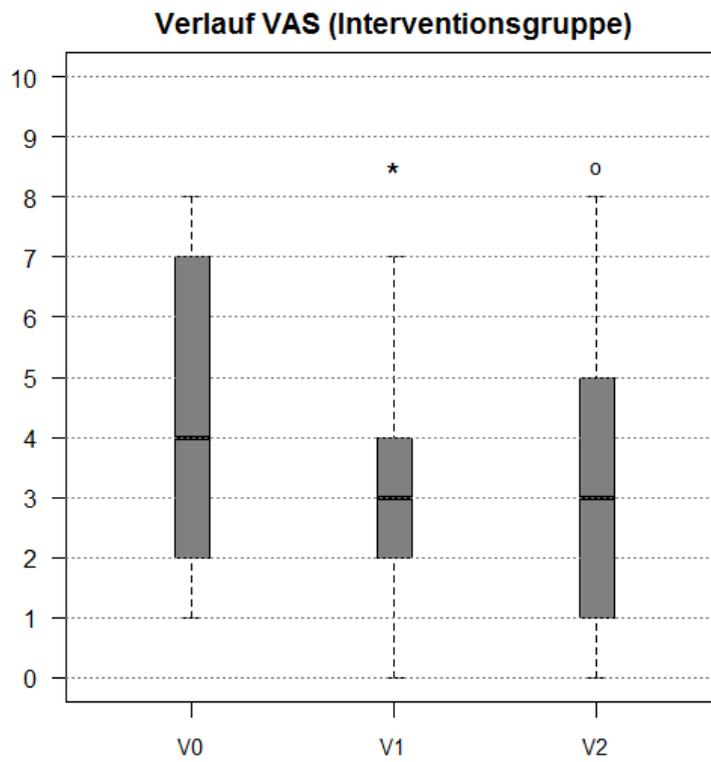
**Tabelle 10** Entwicklung der Schmerzbewertung mittels VAS von Interventions- und Kontrollgruppe

	V0			V1			V2		
	M	Md	SD	M	Md	SD	M	Md	SD
IG	4,35	4	2,4	2,96	3 *	1,87	3,19	3 °	2,37
KG	5,38	5	2,25	5	5 n.s.	2,51	4,95	5 n.s.	2,38

M. Mittelwert. Md. Median. SD. Standardabweichung. \*.  $p < 0,001$  (V1 vs. V0). °.  $p < 0,003$  (V2 vs. V0).

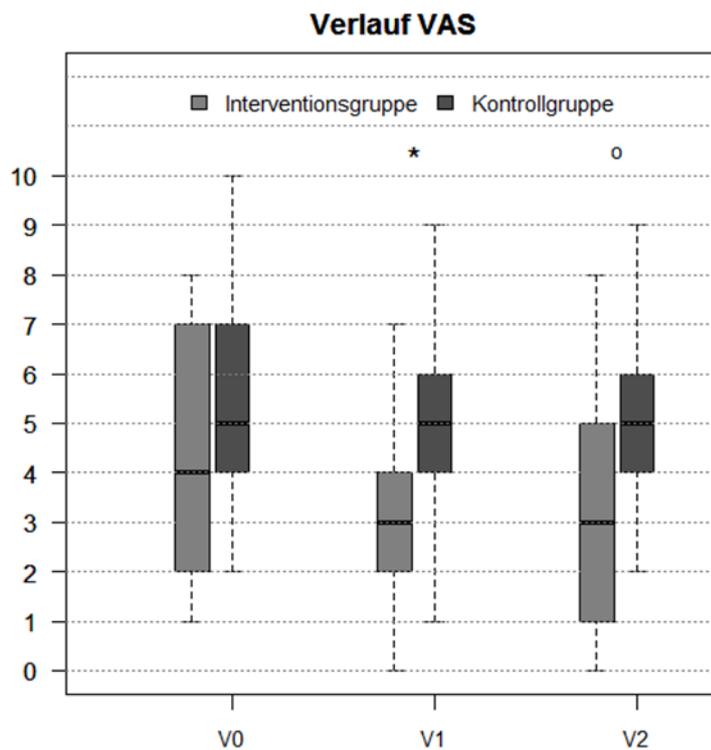
n.s. nicht signifikant.

Abbildung 19 VAS im zeitlichen Verlauf bei der IG



\*  $p < 0,001$  bei V1 vs. V0; °  $p < 0,003$  bei V2 vs. V0

Abbildung 20 VAS im zeitlichen Verlauf bei den beiden Patientengruppen



\*  $p < 0,004$  bei V1; °  $p < 0,018$  bei V2

### 3.2.2 Funktionsfragebogen Hannover (FFbH)

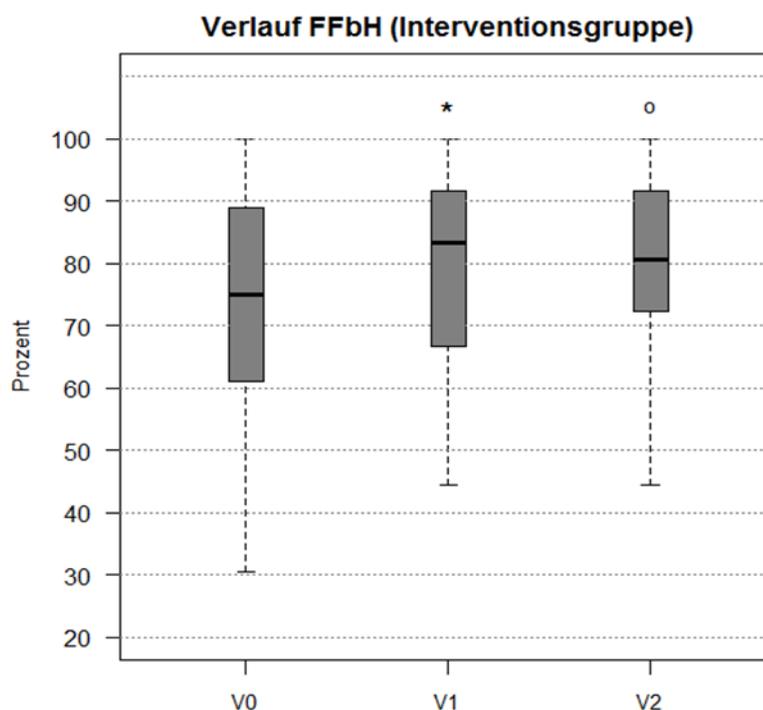
Der FFbH zeigt unmittelbar nach der GKKT bei der IG zum Beobachtungszeitpunkt V1, sowie zum Zeitpunkt nach 3 Monaten V2, eine signifikante Erhöhung und damit eine signifikante Verbesserung im Vergleich zur Baseline (Tab. 10; Abb. 21). Hieraus kann man schließen, dass die Zunahme des FFbH einer raschen und mittelfristig anhaltenden Wirkung der GKKT unterliegt. Bei der KG zeigt sich nach dem Ende des stationären Aufenthalts eher eine Erniedrigung der Werte, zum Zeitpunkt nach 3 Monaten dann wieder eine geringfügige Erhöhung der erhobenen Werte, jedoch niedriger als die Werte bei Baseline zu Beginn des stationären Aufenthaltes (Tab. 10). Vor Therapiebeginn ist die Funktionskapazität der IG und KG nahezu identisch. Beim Gruppenvergleich zu den Untersuchungszeitpunkten ergeben sich zwischen den beiden Patientengruppen keine signifikanten Differenzen.

**Tabelle 11** Entwicklung der FFbH-Werte von Interventions- und Kontrollgruppe

	V0			V1			V2		
	M	Md	SD	M	Md	SD	M	Md	SD
IG	73,14	74,95	18,66	76,78	83,3 *	20	77,28	80,5 °	19,01
KG	73,38	77,7	17,44	71,79	77,7 n.s.	18,86	72,05	77,7 n.s.	17,91

M. Mittelwert. Md. Median. SD. Standardabweichung. \*  $p < 0,044$  (V1 vs. V0). °  $p < 0,001$  (V2 vs. V0). n.s. nicht signifikant.

**Abbildung 21** FFbH im zeitlichen Verlauf bei der IG



\*  $p < 0,044$  bei V1 vs. V0; °  $p < 0,001$  bei V2 vs. V0

### 3.2.3 Health Assessment Questionnaire (HAQ)

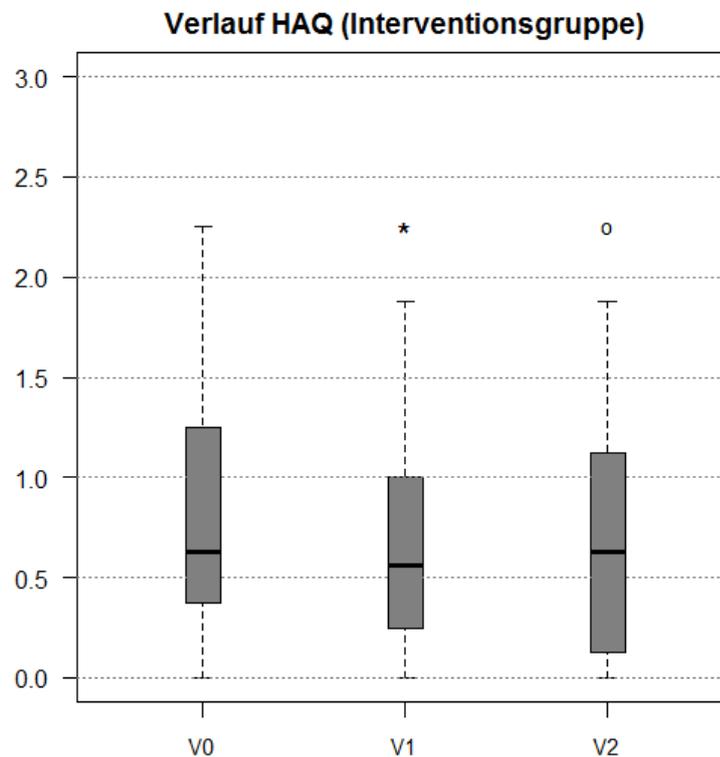
Ähnlich wie der Funktionsfragebogen Hannover die Funktionskapazität der Patienten bei Anforderungen des täglichen Lebens erfasst, zeigt der HAQ Beeinträchtigungen des täglichen Lebens an. Wie in Kapitel 2.7 beschrieben, weisen die beiden genannten Fragebögen HAQ und FFbH eine hohe Übereinstimmung bezüglich der gemessenen Werte auf (Kuipers et al. 2006); (Fries 1983); (Fries et al. 1980); (Lautenschläger et al. 1997); (Langer). So ist es wenig überraschend, dass man bei den Ergebnissen des HAQ äquivalent zum FFbH bei der IG sowohl zum Beobachtungszeitpunkt V1 als auch bei V2 verglichen mit den Werten vor Durchführung der Therapie V0, eine signifikante Verbesserung erheben konnte (Tab. 11; Abb. 22). Auch hier fällt die zum einen unmittelbar nach Therapieende erlangte Verbesserung durch die Kältetherapie, zum anderen die mittelfristig anhaltende positive Wirkung der Kältetherapie bei der IG auf. Bei der KG finden sich sowohl nach Beendigung des stationären Aufenthaltes zum Zeitpunkt V1 als auch 3 Monate später zum Untersuchungszeitpunkt V2 keine signifikanten Veränderungen, vielmehr bleiben die Werte nahezu konstant (Tab. 11). Bei der Beurteilung des HAQ beider Gruppen vor der Therapie zum Beobachtungszeitpunkt V0 fällt auf, dass beide Gruppen ähnliche Werte aufweisen. Beim analysierenden Vergleich der Patientengruppen zu den Untersuchungszeitpunkten fallen wie bereits beim FFbH auch beim HAQ keine signifikanten Differenzen auf.

**Tabelle 12** Entwicklung der HAQ-Werte von Interventions- und Kontrollgruppe

	V0			V1			V2		
	M	Md	SD	M	Md	SD	M	Md	SD
IG	0,77	0,62	0,55	0,64	0,56 *	0,53	0,64	0,63 °	0,56
KG	0,93	0,88	0,48	0,9	1 n.s.	0,5	0,86	0,88 n.s.	0,54

M. Mittelwert. Md. Median. SD. Standardabweichung. \*.  $p < 0.021$  (V1 vs. V0). °.  $p < 0.008$  (V2 vs. V0).  
n.s. nicht signifikant.

**Abbildung 22** HAQ im zeitlichen Verlauf bei der IG



\*  $p < 0,021$  bei V1 vs. V0; °  $p < 0,008$  bei V2 vs. V0

### 3.2.4 Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)

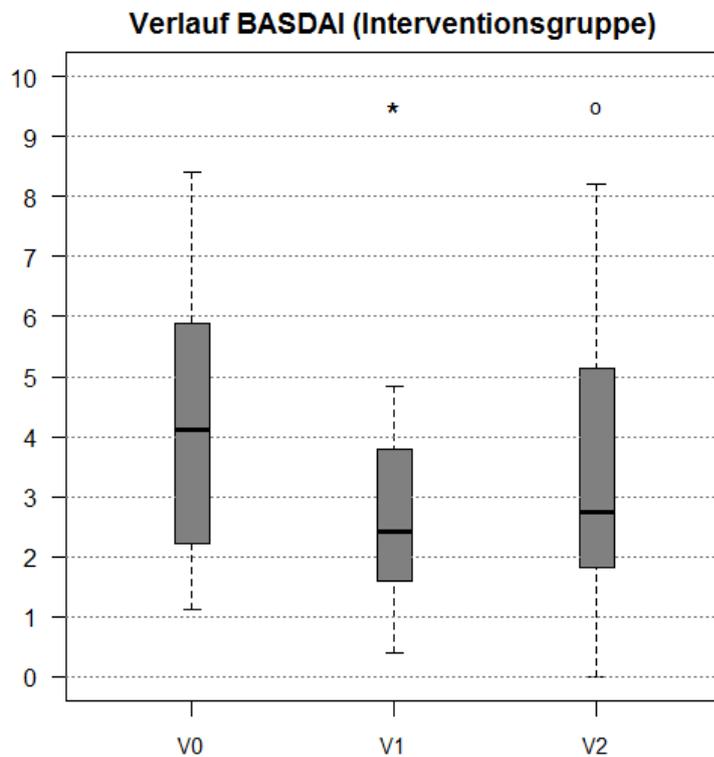
Bei der Beurteilung des BASDAI beider Gruppen vor Therapiestart fällt auf, dass beide Gruppen Mittelwerte und einen Median über 4 vorweisen, was für eine erhöhte Krankheitsaktivität spricht (Kuipers et al. 2006); (Garrett et al. 1994); (Brandt et al. 2003) (Tab. 12; Abb. 24). Der BASDAI zeigt in der IG sofort nach der Kältetherapie und 3 Monate nach Therapieende eine signifikante Verbesserung im Vergleich zu Baseline (Tab. 12; Abb. 23). Die KG weist im Gegensatz zur IG nach Klinikentlassung und darüber hinaus bei der Messung nach 3 Monaten keine signifikante Änderung des BASDAI bei Gegenüberstellung mit dem Anfangswert auf (Tab. 12). Beim Vergleich der IG und der KG zu den Untersuchungszeiträumen mit dem nichtparametrischen Kruskal-Wallis-Test werden die oben genannten Ergebnisse bezüglich der BASDAI-Werte deutlich. Bei V1 ( $p < 0,001$ ), sowie bei V2 ( $p < 0,044$ ) zeigt sich in der IG ein signifikanter Unterschied, der auf eine Abnahme der mit dem Fragebogen erfassten Beschwerden im Vergleich zur KG hinweist (Abb. 24). Von besonderem Interesse ist vor allem die mittelfristig anhaltende Beschwerdeverbesserung bei der IG drei Monate nach Beendigung der Kältetherapie.

**Tabelle 13** Entwicklung der BASDAI-Werte von Interventions- und Kontrollgruppe

	V0			V1			V2		
	M	Md	SD	M	Md	SD	M	Md	SD
IG	4,3	4,11	2,14	2,91	2,42 *	2,09	3,37	2,74 °	2,27
KG	5,42	4,75	1,79	5,05	4,78 n.s.	1,73	4,65	4,53 n.s.	1,61

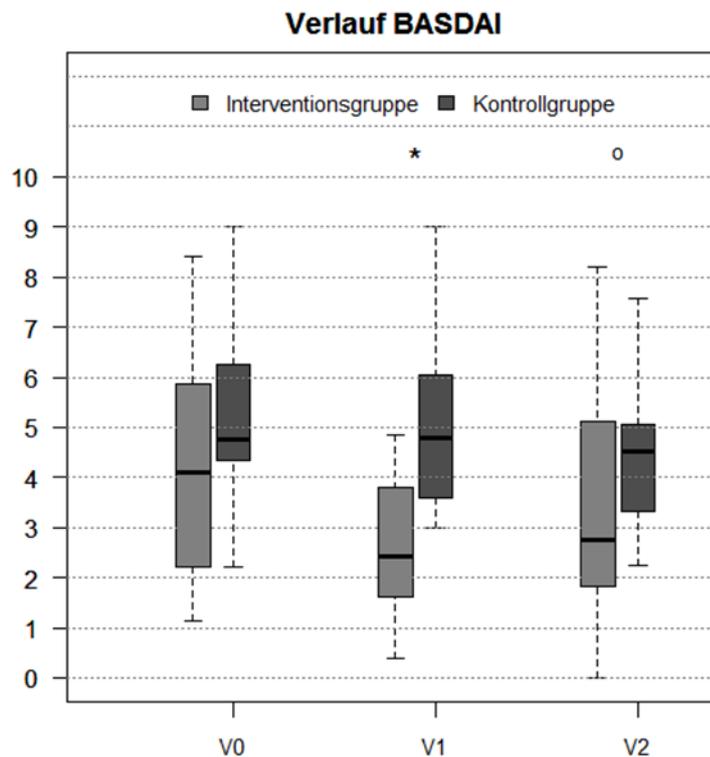
M. Mittelwert. Md. Median. SD. Standardabweichung. \*  $p < 0.001$  (V1 vs. V0). °  $p < 0.002$  (V2 vs. V0).  
n.s. nicht signifikant.

**Abbildung 23** BASDAI im zeitlichen Verlauf bei der IG



\*  $p < 0,001$  bei V1 vs. V0; °  $p < 0,002$  bei V2 vs. V0

Abbildung 24 BASDAI im zeitlichen Verlauf bei der IG und KG



\*  $p < 0,001$  bei V1; <sup>o</sup>  $p < 0,044$  bei V2

### 3.2.5 Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)

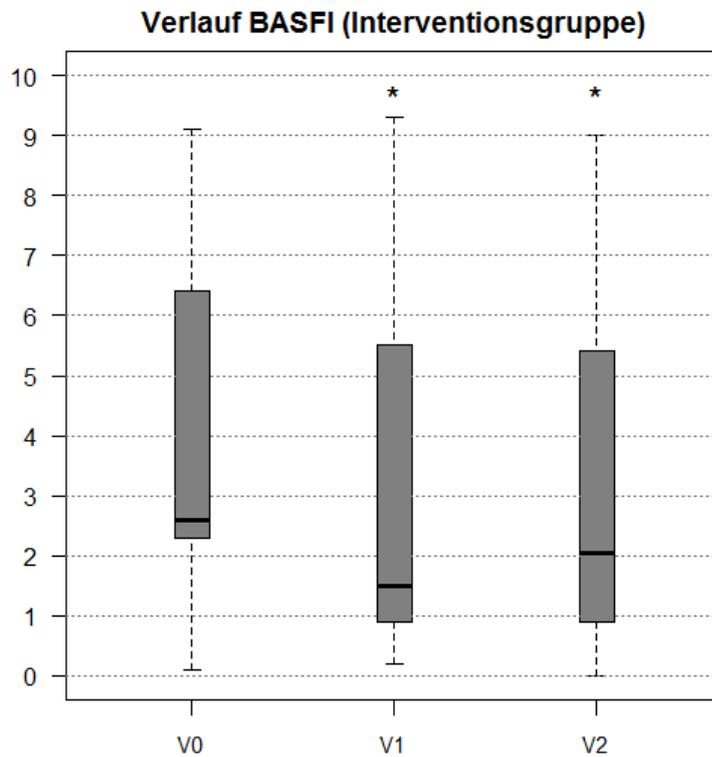
Der BASFI veranschaulicht bei der IG einen signifikanten Unterschied der Werte zu den Untersuchungszeitpunkten V1 vs. V0, als auch V2 vs. V0, der auf eine Verbesserung hinweist (Tab. 13; Abb. 25). Womit sich auch beim BASFI nicht nur ein schneller Wirkeintritt, sondern auch eine beständige Wirkung der Ganzkörperkältetherapie vorweisen lässt. Die Unterschiede der Werte über den Untersuchungszeitraum sind bei der KG durchgängig nicht signifikant (Tab. 13). Bei der vergleichenden Beurteilung der beiden Patientengruppen zu den Beobachtungszeitpunkten mit dem Kruskal-Wallis-Test fällt bei Messzeitpunkt V1 ( $p < 0,018$ ) ein signifikanter Unterschied in Richtung einer Abnahme der mit dem Fragebogen erfassten Behinderung bei den Tätigkeiten und Aufgaben des täglichen Lebens bei der IG im Vergleich zu der KG auf (Abb. 26). Zum Zeitpunkt V2 ergeben sich zwischen den beiden Patientengruppen keine signifikanten Unterschiede.

**Tabelle 14** Entwicklung der BASFI-Werte von Interventions- und Kontrollgruppe

	V0			V1			V2		
	M	Md	SD	M	Md	SD	M	Md	SD
IG	3,84	2,6	2,51	2,89	1,5 *	2,64	3,06	2,05 °	2,65
KG	4,3	3,5	2,01	4,22	3,6 n.s.	2,1	4,06	3,6 n.s.	2

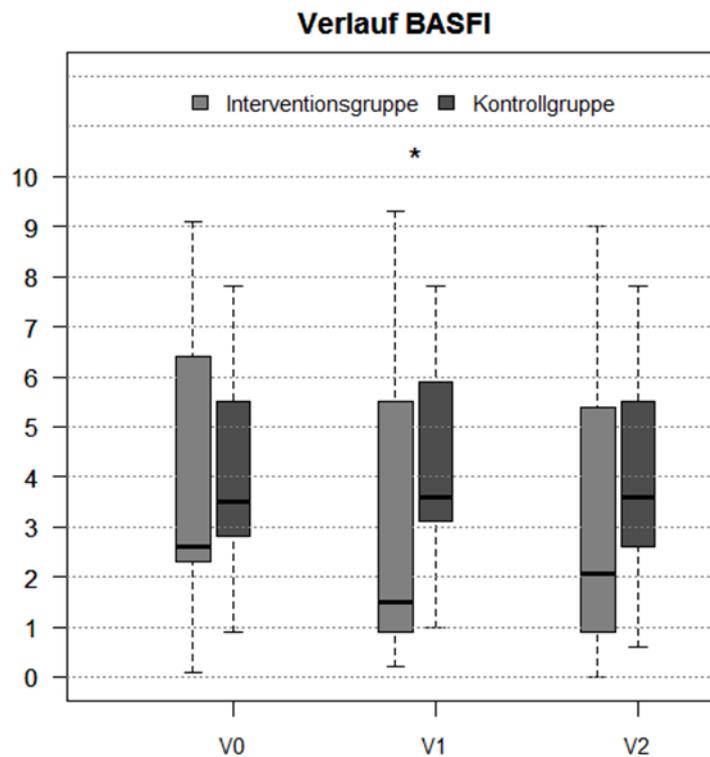
M. Mittelwert. Md. Median. SD. Standardabweichung. \*.  $p < 0.001$  (V1 vs. V0). °.  $p < 0.001$  (V2 vs. V0). n.s. nicht signifikant.

**Abbildung 25** BASFI im zeitlichen Verlauf bei der IG



\*  $p < 0,001$  bei V1 vs. V0 und bei V2 vs. V0

Abbildung 26 BASFI im zeitlichen Verlauf bei den beiden Patientengruppen



\*  $p < 0,018$  bei V1

### 3.2.6 Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI)

Bei der Ermittlung der Wirbelsäulenbeweglichkeit mit Hilfe des BASMI zeigt die IG zu beiden Messzeitpunkten, V1 und V2, signifikant bessere Bewegungsmaße im Vergleich zum Ausgangswert V0. In der KG kommt es dagegen zu einer signifikanten Verschlechterung der Beweglichkeitswerte zu den Zeitpunkten V1 und V2 in Bezug auf die Baseline V0. Aufschlussreich ist, dass die verbesserte Wirbelsäulenbeweglichkeit der IG auch noch bei V2 existent ist, dass also auch hier neben der unverzüglich nach der seriellen Therapie eingetretenen Besserung eine über mindestens 3 Monate anhaltende Wirkung vorliegt. Bei Betrachtung des BASMI der beiden Patientengruppen ergibt sich ein ähnliches Anfangsniveau. Bei der IG zeigt sich ein signifikanter Unterschied der Beweglichkeit zu den Zeitpunkten V1 ( $p < 0,001$ ) und V2 ( $p < 0,001$ ) mit einer Beweglichkeitszunahme (Tab. 14; Abb. 27), wohingegen sich bei der KG ein signifikanter Unterschied im Sinne einer Verschlechterung der Beweglichkeit zu den Zeitpunkten V1 ( $p < 0,002$ ) und V2 ( $p < 0,013$ ) verglichen mit dem Ausgangswert V0 dokumentieren lässt (Tab. 14; Abb. 28). Bei der gegenüberstellenden Überprüfung der beiden Patientengruppen zu den Beobachtungszeitpunkten mit dem Kruskal-Wallis-Test werden die

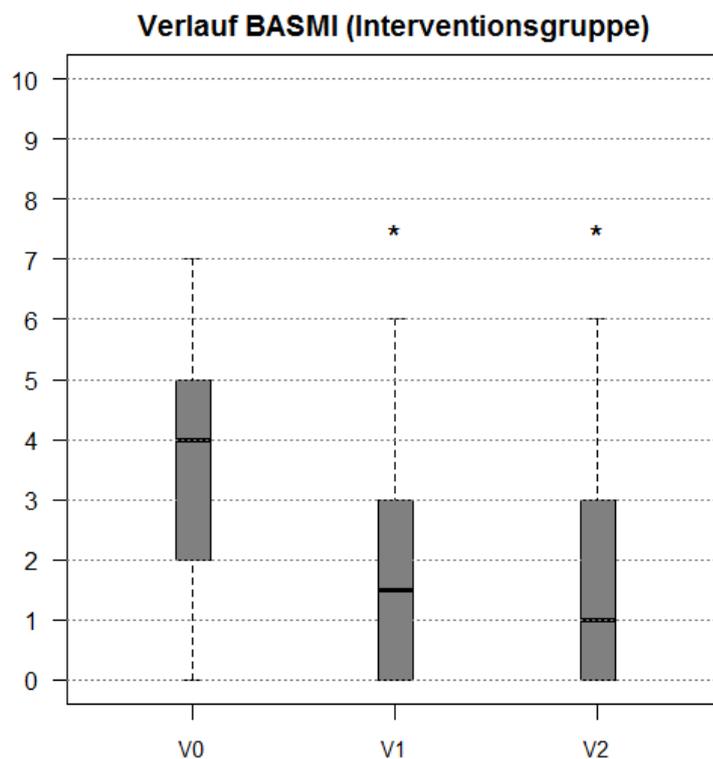
beschriebenen Unterschiede in Richtung einer Veränderung des BASMI sowohl bei V1 ( $p < 0,002$ ), wie auch bei V2 ( $p < 0,001$ ) auf Signifikanzniveau bestätigt (Abb. 29). So kommt es bei V1 und V2 in der IG gegenüber der KG zu einer signifikanten Verbesserung des BASMI.

**Tabelle 15** Entwicklung der BASMI-Werte von Interventions- und Kontrollgruppe

	V0			V1			V2		
	M	Md	SD	M	Md	SD	M	Md	SD
IG	3,69	4	2,15	2,12	1,5 *	1,99	1,69	1 **	1,95
KG	3,19	4	2,18	4,14	4,0 °	2,01	4,14	4,0 °°	1,82

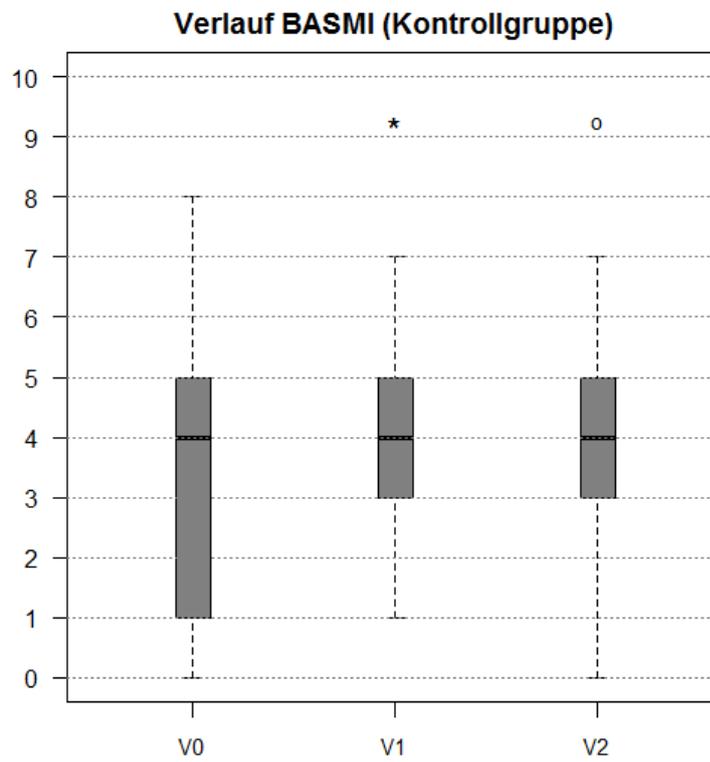
M. Mittelwert. Md. Median. SD. Standardabweichung. \*  $p < 0,001$  (V1 vs. V0). \*\*  $p < 0,001$  (V2 vs. V0).  
 °  $p < 0,002$  (V1 vs. V0). °°  $p < 0,013$  (V2 vs. V0).

**Abbildung 27** BASMI im zeitlichen Verlauf bei der IG



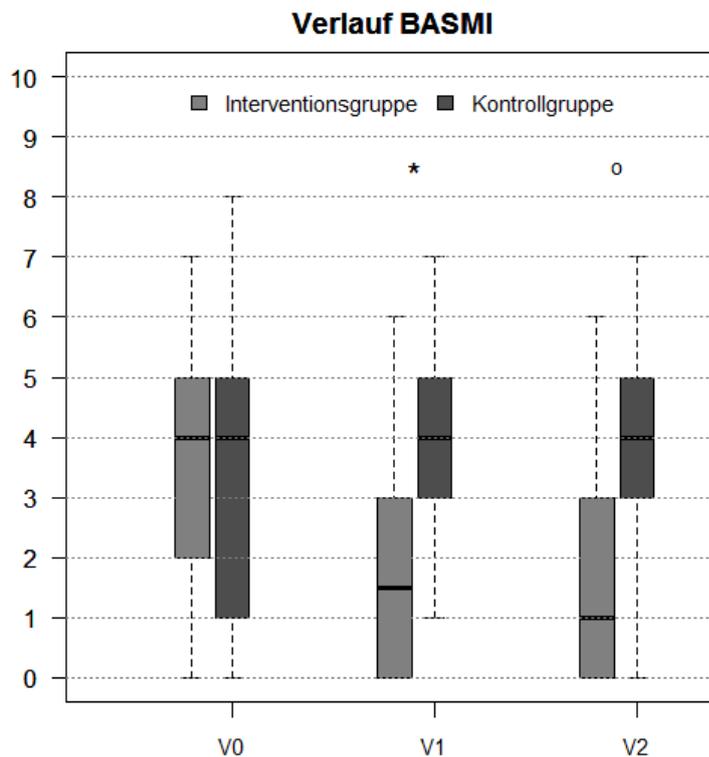
\*  $p < 0,001$  bei V1 vs. V0 und bei V2 vs. V0

Abbildung 28 BASMI im zeitlichen Verlauf bei der KG



\*  $p < 0,002$  bei V1 vs. V0; °  $p < 0,013$  bei V2 vs. V0

Abbildung 29 BASMI im zeitlichen Verlauf bei der IG und KG



\*  $p < 0,002$  bei V1; °  $p < 0,001$  bei V2

### 3.2.7 Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score (BAS-G)

Die IG weist beim BAS-G eine signifikante Abnahme der Werte und somit Verbesserung des Gesundheitszustandes nach der seriellen GKKT (V1) und auch bei der 3-Monats-Kontrolle (V2) bei Gegenüberstellung mit der Baseline (V0) auf (Tab. 15; Abb. 30). Hieraus kann man schließen, dass der durch den BAS-G erhobene allgemeine Gesundheitszustand einer unmittelbar nach Anwendung der 6 Kältetherapieeinheiten eingetretenen und gleichzeitig über 3 Monate anhaltenden Wirkung der GKKT innerhalb der Interventionsgruppe entspricht. Bei der Kontrollgruppe sind die Unterschiede über den gesamten Beobachtungszeitraum durchgehend nicht signifikant (Tab. 15).

Bei der kontrastiven Beurteilung der IG und KG zu den Beobachtungszeitpunkten mit dem Kruskal-Wallis-Test fällt bei Zeitpunkt V1 ( $p < 0,035$ ) bei der IG eine signifikante Abnahme der Werte des mit dem Fragebogen erfassten Gesundheitszustandes in Gegenüberstellung zur KG auf, was auf eine Verbesserung des Gesundheitszustandes in der IG hinweist (Abb. 31). Zum Messzeitpunkt V2 ergeben sich zwischen den Patientengruppen keine signifikanten Unterschiede.

Die bestehende relative Korrelation des BAS-G mit dem BASFI und BASDAI bestätigt sich bei der Betrachtung der Ergebnisse der erwähnten Fragebögen in dieser For-

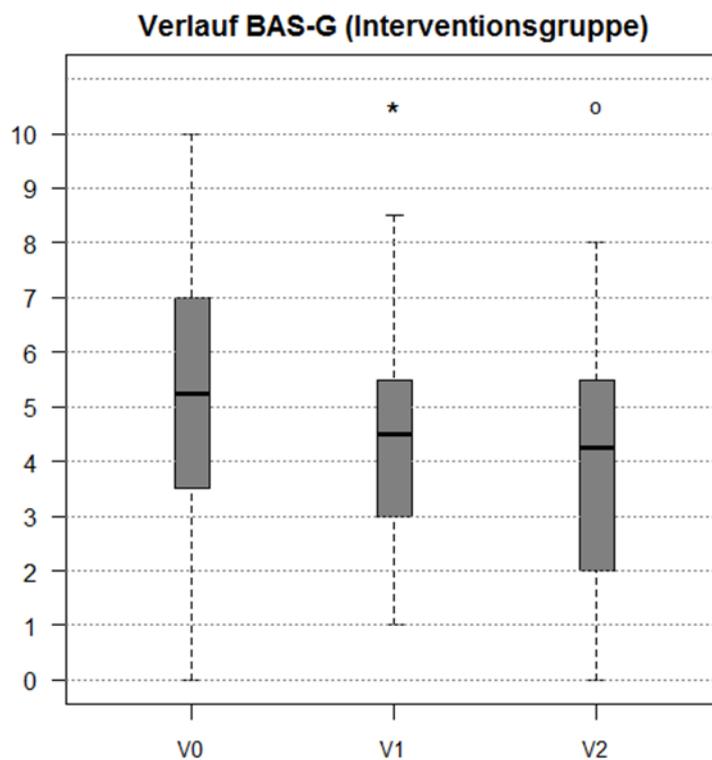
schungsarbeit. Der BAS-G erhebt inhaltlich zwar nicht sehr krankheitsspezifische Angaben verglichen mit dem BASDAI, BASFI und BASMI, er spielt allerdings eine wichtige Rolle, da die Krankheitsaktivität und Funktionskapazität der Patienten sehr eng mit ihrem Wohlbefinden verknüpft ist (Kuipers et al. 2006); (Jones et al. 1996).

**Tabelle 16** Entwicklung der BAS-G-Werte von Interventions- und Kontrollgruppe

	V0			V1			V2		
	M	Md	SD	M	Md	SD	M	Md	SD
IG	5,31	5,25	2,55	4,54	4,5 *	2,19	4,31	4,25 °	2,27
KG	6,57	7	1,85	6,19	5,5 n.s.	2,27	5,62	5 n.s.	1,67

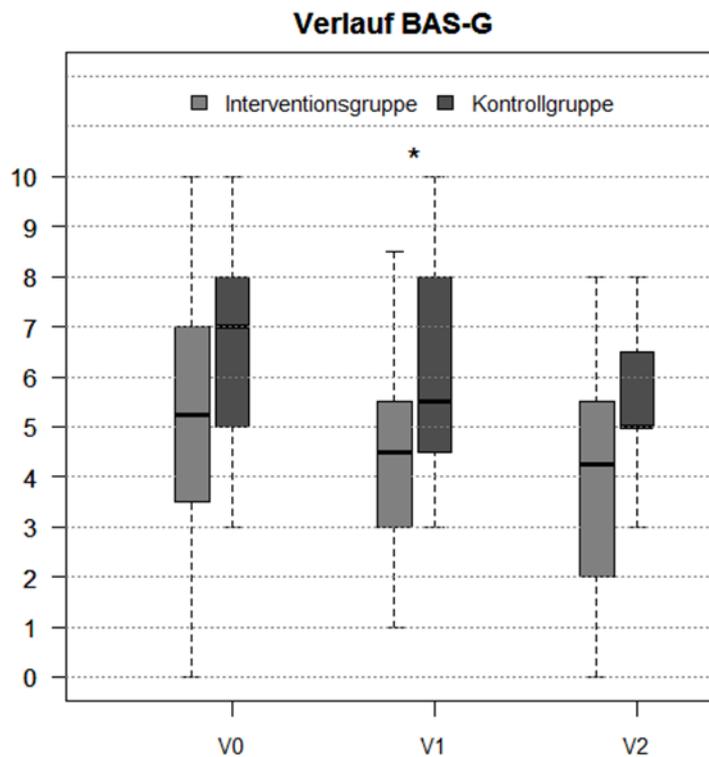
M. Mittelwert. Md. Median. SD. Standardabweichung. \*.  $p < 0.015$  (V1 vs. V0). °.  $p < 0.001$  (V2 vs. V0). n.s. nicht signifikant.

**Abbildung 30** BAS-G im zeitlichen Verlauf bei der IG



\*  $p < 0,015$  bei V1 vs. V0; °  $p < 0,001$  bei V2 vs. V0

Abbildung 31 BAS-G im zeitlichen Verlauf bei den beiden Patientengruppen



\*  $p < 0,035$  bei V1

### 3.3 Bewegungsmaß und Funktionskapazität

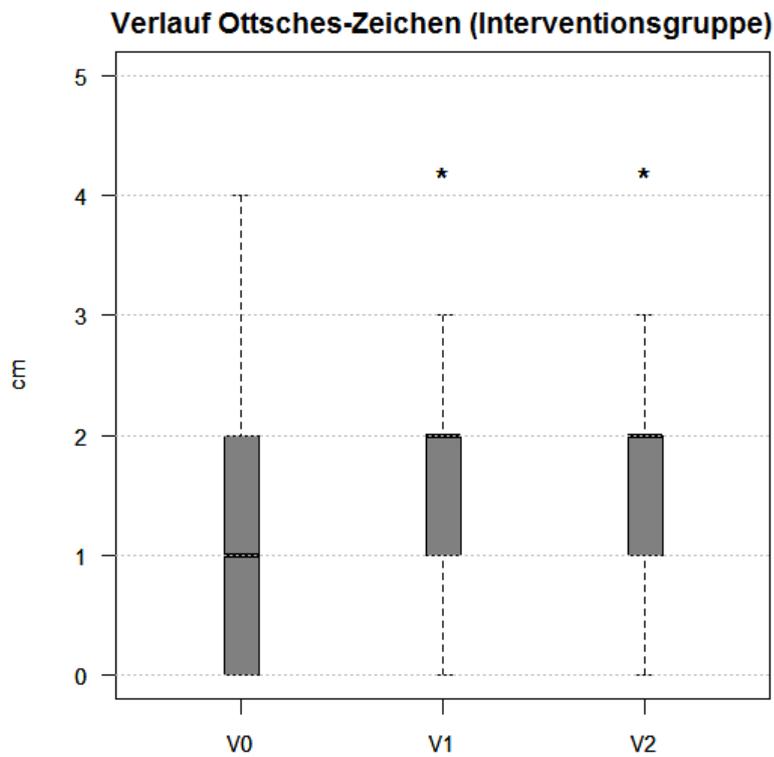
Das Ottsche-Zeichen (Dornfortsatz-Entfaltungstest der Brustwirbelsäule) veranschaulicht bei der IG eine signifikante Wertezunahme, die auf eine Verbesserung der Beweglichkeit zu den Untersuchungszeitpunkten V1 vs. V0 und V2 vs. V0 hinweist (Tab. 16; Abb. 32). Es wird ersichtlich, dass durch die Kältetherapie eine unmittelbar eingetretene und mittelfristig anhaltende Verbesserung des Bewegungsmaßes im Bereich der Brustwirbelsäule objektiviert werden konnte. Die Unterschiede der Werte der KG zeigen sich dagegen durchgängig nicht signifikant (Tab. 16). Bei der vergleichenden Beurteilung der beiden Patientengruppen zu den Beobachtungszeitpunkten mit dem nicht-parametrischen Kruskal-Wallis-Test fällt zum Messzeitpunkt V2 ( $p < 0,002$ ) ein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen auf. So sieht man bei V2 in der IG signifikant höhere Werte, die eine Verbesserung der Beweglichkeit im Vergleich mit der KG aufzeigen (Abb. 33). Zum Zeitpunkt V0 und V1 zeigen sich in der IG tendenziell höhere Werte als in der KG, jedoch liegen keine signifikanten Unterschiede zwischen der IG und der KG vor.

**Tabelle 17** Entwicklung der Werte des Ott-Zeichens von Interventions- und Kontrollgruppe

	V0			V1			V2		
	M	Md	SD	M	Md	SD	M	Md	SD
IG	1,15	1	1,16	1,75	2 *	1,38	1,96	2 °	0,96
KG	1,48	1	0,98	1,05	1 n.s.	0,8	1,05	1 n.s.	0,8

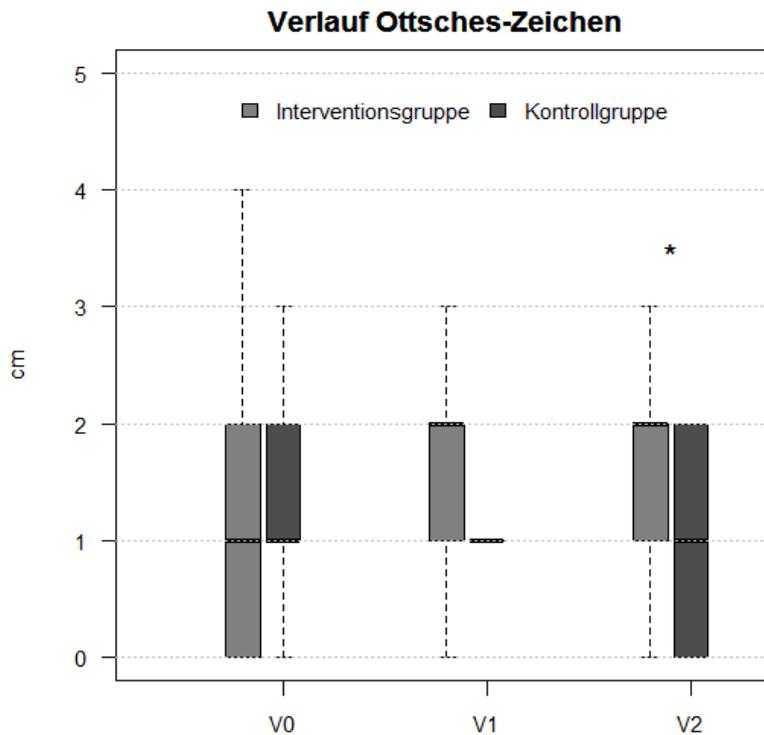
M. Mittelwert. Md. Median. SD. Standardabweichung. \*.  $p < 0.001$  (V1 vs. V0). °.  $p < 0.001$  (V2 vs. V0).  
n.s. nicht signifikant.

**Abbildung 32** Ottisches-Zeichen im zeitlichen Verlauf bei der IG



\*  $p < 0,001$  bei V1 vs. V0 und bei V2 vs. V0

**Abbildung 33** Ottsches-Zeichen im zeitlichen Verlauf bei der IG und KG



\*  $p < 0,002$  bei V2

Bei der Untersuchung des Schoberschen Zeichens (Dornfortsatz-Entfaltungstest der Lendenwirbelsäule) zeigt die IG ähnlich wie beim Ottschen-Zeichen (Dornfortsatz-Entfaltungstest der Brustwirbelsäule) zu beiden Messzeitpunkten, sowohl bei V1 wie auch V2, signifikant höhere Werte mit besseren Bewegungsmaßen im Vergleich zum Ausgangswert V0 (Tab. 17; Abb. 34). In der KG kommt es dagegen zu signifikant niedrigeren Werten mit einer Verschlechterung der Beweglichkeit zu den Zeitpunkten V1 und V2 verglichen mit der Baseline V0 (Tab. 17; Abb. 35). Auch hier besteht die bessere Beweglichkeit in der IG sowohl unmittelbar anschließend an die serielle GKKT als auch 3 Monate nach der Kälteapplikation. Beim Vergleich des Schober-Zeichens der beiden Patientengruppen ergibt sich ein signifikant unterschiedliches Anfangsniveau bei V0 ( $p < 0,049$ ). Die KG zeigt hier eine bessere Beweglichkeit im Vergleich zur IG. Bei der IG bessert sich die Beweglichkeit allerdings signifikant zu den Zeitpunkten V1 ( $p < 0,001$ ) und V2 ( $p < 0,001$ ), wohingegen sich bei der KG eine signifikante Verschlechterung zu den Zeitpunkten V1 ( $p < 0,001$ ) und V2 ( $p < 0,012$ ) verglichen mit dem Ausgangswert (V0) dokumentieren lässt (Abb. 36). Bei der gegenüberstellenden Überprüfung der beiden Patientengruppen zu den Beobachtungszeitpunkten mit dem Kruskal-Wallis-Test werden die beschriebenen Veränderungen der Beweglichkeit der Wirbelsäule sowohl bei V1 ( $p < 0,001$ ) wie auch bei V2 ( $p < 0,001$ ) jeweils auf Signifikanzniveau bestätigt. So lässt sich zu den Zeitpunkten V1 und V2 in der IG eine signifi-

kante Zunahme der Wirbelsäulenbeweglichkeit in Gegenüberstellung mit der KG nachweisen.

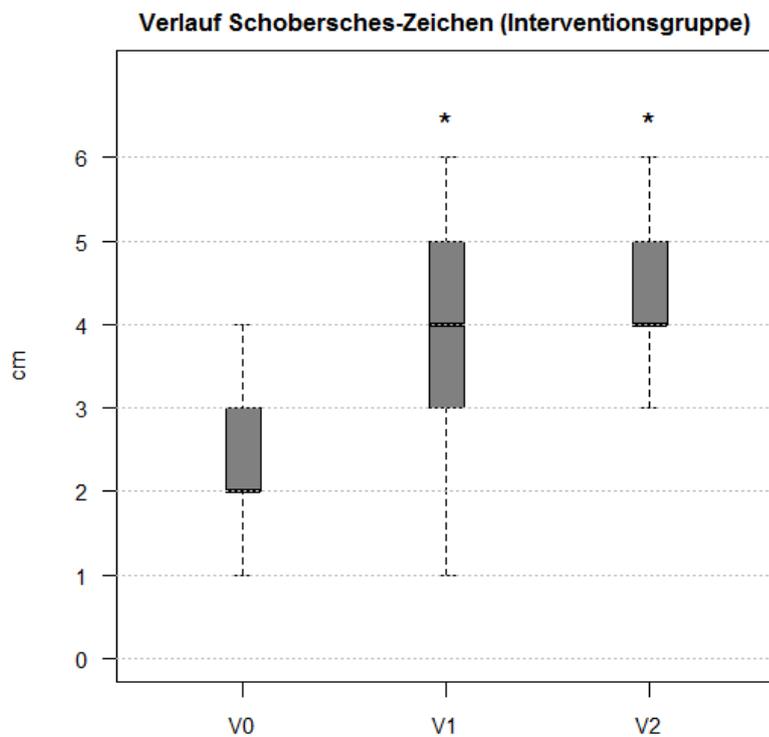
**Tabelle 18** Entwicklung der Werte des Schober-Zeichens von Interventions- und Kontrollgruppe

	V0			V1			V2		
	M	Md	SD	M	Md	SD	M	Md	SD
IG	2,69	2	1,35	3,92	4 *	1,44	4,12	4 **	1,07
KG	3,38	3	1,28	2,62	3 *	0,8	2,71	3 °	0,64

M. Mittelwert. Md. Median. SD. Standardabweichung. \*.  $p < 0.001$  (V1 vs. V0). \*\*.  $p < 0.001$  (V2 vs. V0)

°.  $p < 0.012$  (V2 vs. V0).

**Abbildung 34** Schobersches-Zeichen im zeitlichen Verlauf bei der IG



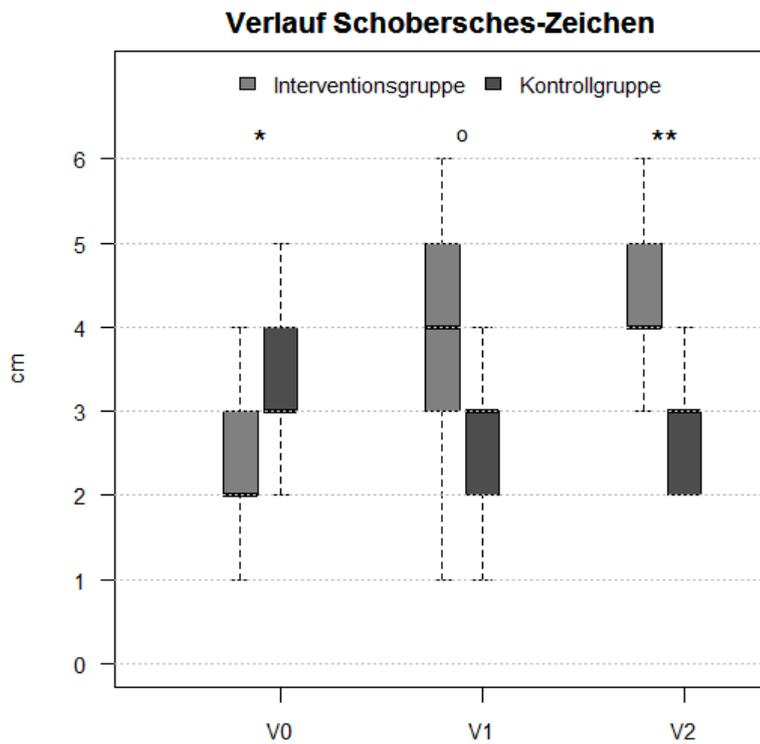
\*  $p < 0,001$  bei V1 vs. V0 und bei V2 vs. V0

**Abbildung 35** Schobersches-Zeichen im zeitlichen Verlauf bei der KG



\*  $p < 0,001$  bei V1 vs. V0; °  $p < 0,012$  bei V2 vs. V0

**Abbildung 36** Schobersches-Zeichen im zeitlichen Verlauf bei den beiden Patientengruppen



\*  $p < 0,049$  bei V0; °  $p < 0,001$  bei V1; \*\*  $p < 0,001$  bei V2

Bei der Ermittlung des Finger-Boden-Abstands (FBA) zeigt die IG zum Messzeitpunkt V1 signifikant bessere Bewegungsmaße im Vergleich zum Ausgangswert V0 (Tab. 18; Abb. 37). Zum Zeitpunkt V2 zeigt sich eine geringfügige Verschlechterung der Bewegungsmaße im Vergleich zum Wert V1 direkt nach der sGKKT, jedoch eine tendenziell anhaltende Verbesserung der Beweglichkeit bei Betrachtung der Baseline V0 (Tab. 18; Abb. 37). In der KG kommt es dagegen zu signifikant höheren Werten zu den beiden Beobachtungszeitpunkten V1 und V2 im Vergleich mit dem Ausgangsniveau V0 und damit zu einer Verschlechterung der Beweglichkeit (Tab. 18; Abb. 38). Bei der vergleichenden Beurteilung der erhobenen FBA-Werte zwischen der IG und der KG zu den Untersuchungszeitpunkten mit dem verteilungsfreien Kruskal-Wallis-Test zeigt sich nicht nur beim Messzeitpunkt V1 ( $p < 0,036$ ), sondern auch zum Messzeitpunkt V2 ( $p < 0,012$ ) ein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen (Abb. 39). So sieht man beim FBA im Gruppenvergleich eine signifikant bessere Beweglichkeit der IG im Vergleich mit der KG. Vor Therapiebeginn zum Untersuchungszeitpunkt V0 ist zwischen der IG und der KG kein signifikanter Unterschied festzustellen.

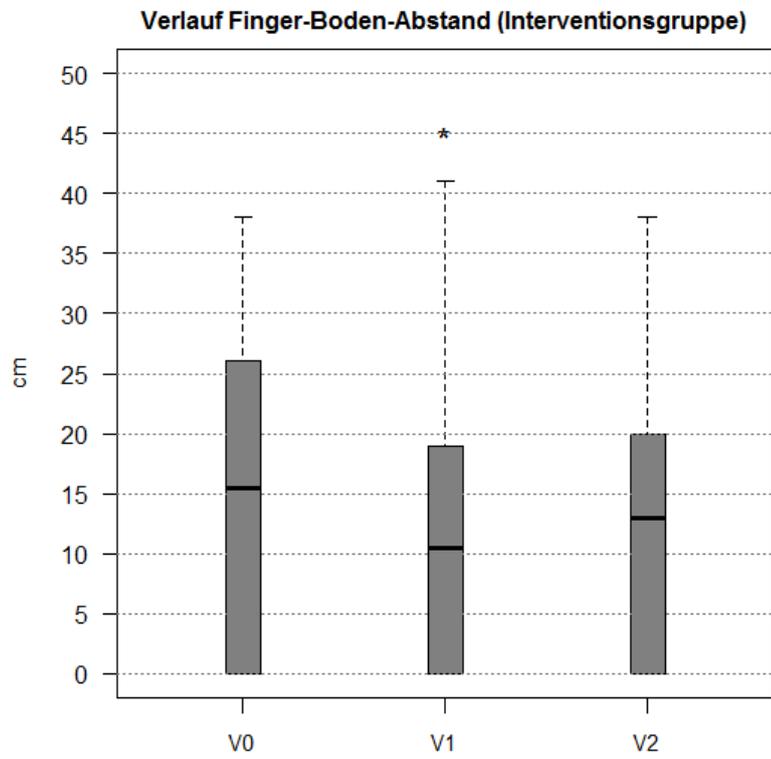
**Tabelle 19** Entwicklung der FBA-Werte von Interventions- und Kontrollgruppe

	V0			V1			V2		
	M	Md	SD	M	Md	SD	M	Md	SD
IG	15,73	15,5	13,04	12,58	10,5 *	13,12	13,31	13 n.s.	11,45
KG	19,24	18	13,32	20,95	21 **	13,74	22,86	22 °	13,22

M. Mittelwert. Md. Median. SD. Standardabweichung. \*.  $p < 0,017$  (V1 vs. V0). \*\*.  $p < 0,027$  (V1 vs. V0)

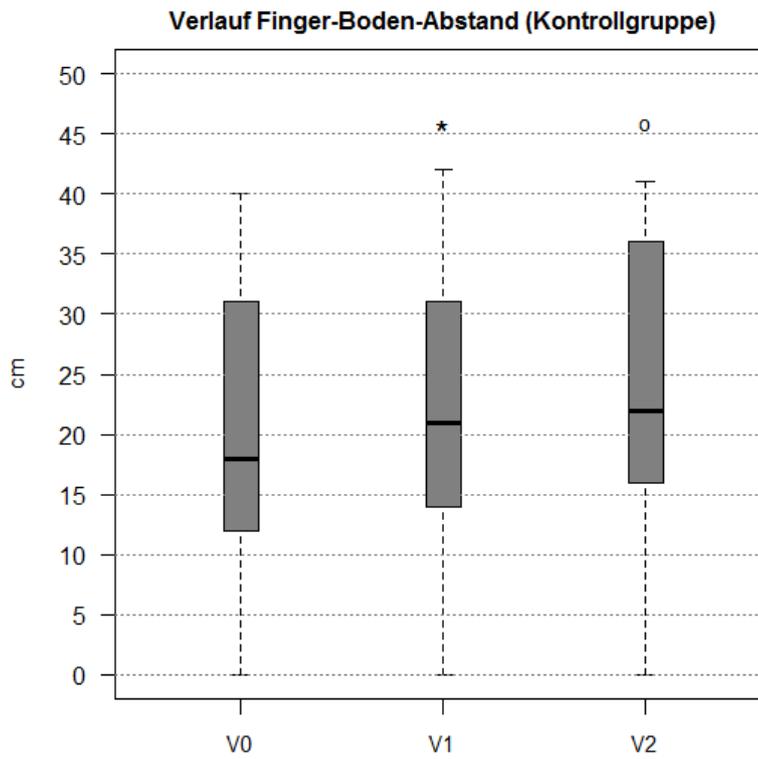
°.  $p < 0,003$  (V2 vs. V0). n.s. nicht signifikant.

**Abbildung 37** FBA im zeitlichen Verlauf bei der IG



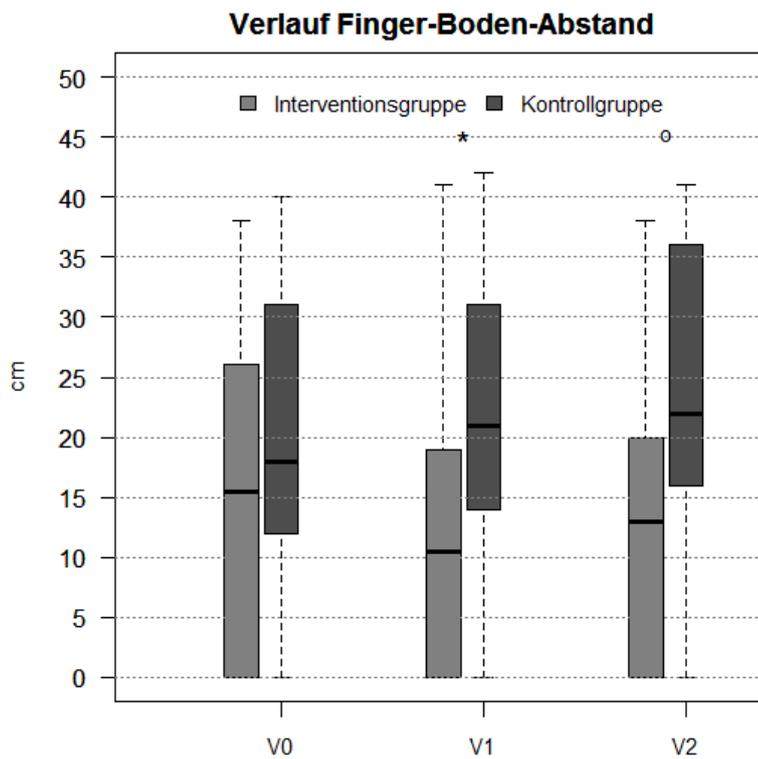
\*  $p < 0,017$  bei V1 vs. V0

**Abbildung 38** FBA im zeitlichen Verlauf bei der KG



\*  $p < 0,027$  bei V1 vs. V0; °  $p < 0,003$  bei V2 vs. V0

**Abbildung 39** FBA im zeitlichen Verlauf bei der IG und KG



\*  $p < 0,036$  bei V1; °  $p < 0,012$  bei V2

Das Flèche-Zeichen (Hinterhaupt-Wandabstand) zeigt sowohl in der Interventionsgruppe wie auch in der Kontrollgruppe bei Betrachtung der Untersuchungszeitpunkte keine signifikante Änderung innerhalb der beiden Patientengruppen (Tab. 19). Bei der Beurteilung des Flèche-Zeichens beider Gruppen vor Therapiestart fällt vielmehr auf, dass beide Gruppen einen ähnlichen Hinterhaupt-Wandabstand vorweisen. Im Gruppenvergleich mit dem verteilungsfreien Kruskal-Wallis-Test kommt es ebenfalls zu keinem Beobachtungszeitpunkt zu einem signifikanten Ergebnis.

**Tabelle 20** Entwicklung der Werte des Flèche-Zeichens von Interventions- und Kontrollgruppe

	V0			V1			V2		
	M	Md	SD	M	Md	SD	M	Md	SD
IG	2,5	0	5,69	2,04	0 n.s.	4,76	2,19	0 n.s.	4,83
KG	3,14	0	5,95	3,95	0 n.s.	6,45	3,81	0 n.s.	6,34

M. Mittelwert. Md. Median. SD. Standardabweichung. n.s. nicht signifikant.

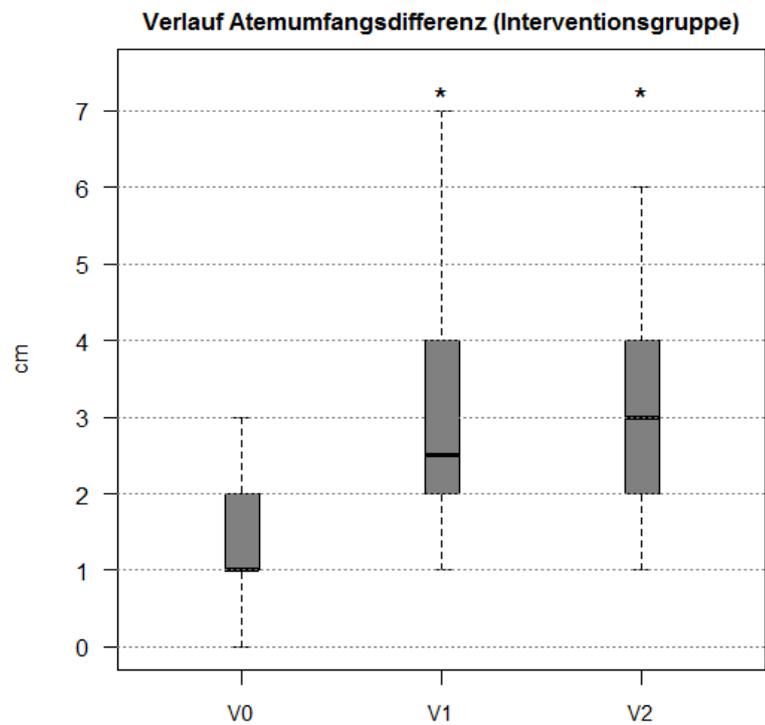
Atemumfangsdifferenz (AUD): Die IG weist bei der AUD eine signifikante Verbesserung der Werte nach der seriellen GKKT zum Zeitpunkt V1 und auch bei der 3-Monats-Kontrolle zum Beobachtungszeitpunkt V2 bei Gegenüberstellung mit der Baseline V0 auf (Tab. 20; Abb. 40). In der KG ist nach Klinikentlassung zum Zeitpunkt V1 und bei V2 eine signifikante Verschlechterung der Atemumfangsdifferenz verglichen mit dem Ausgangsniveau V0 zu erkennen (Tab. 20; Abb. 41). Von besonderem Interesse ist, dass die verbesserten Bewegungsmaße der IG auch noch nach 3 Monaten existent sind, also eine mittelfristig anhaltende Wirkung vorliegt. Bei der gegenüberstellenden Beurteilung der beiden Patientengruppen zu den Beobachtungszeitpunkten mit dem Kruskal-Wallis-Test sieht man bereits vor Beginn der GKKT einen signifikanten Unterschied zwischen den Patientengruppen. Die KG hat bei V0 im Vergleich mit der IG eine signifikant bessere AUD ( $p < 0,014$ ) (Abb. 42). Zum Beobachtungszeitpunkt V1 ergeben sich zwischen den Patientengruppen dann keine signifikanten Unterschiede. Demgegenüber kommt es zum Zeitpunkt V2 zu einer signifikanten Verbesserung der AUD in der IG im Vergleich zu der KG ( $p < 0,028$ ) (Abb. 42).

**Tabelle 21** Entwicklung der AUD-Werte von Interventions- und Kontrollgruppe

	V0			V1			V2		
	M	Md	SD	M	Md	SD	M	Md	SD
IG	1,81	1	1,5	2,96	2,5 *	1,48	3,27	3 **	1,43
KG	3,05	3	1,94	2,38	2 °	1,56	2,33	2 **	1,39

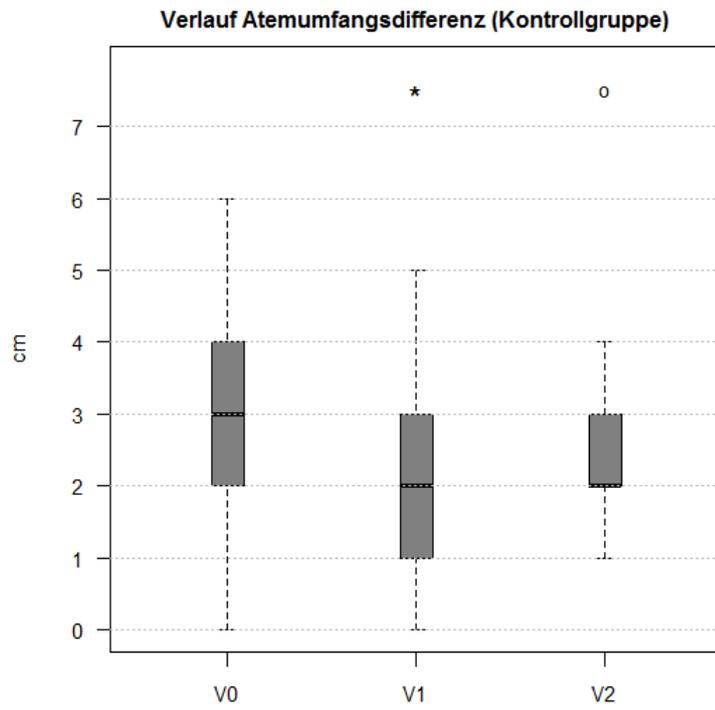
M. Mittelwert. Md. Median. SD. Standardabweichung. \*.  $p < 0.001$  (V1 vs. V0). \*\*.  $p < 0.001$  (V2 vs. V0). °.  $p < 0.003$  (V1 vs. V0).

**Abbildung 40** AUD im zeitlichen Verlauf bei der IG



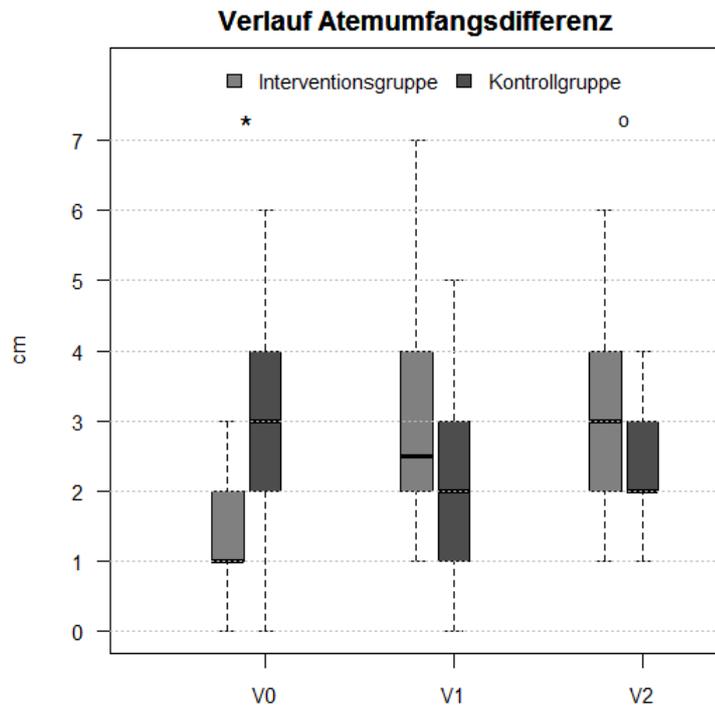
\*  $p < 0,001$  bei V1 vs. V0 und bei V2 vs. V0

**Abbildung 41** AUD im zeitlichen Verlauf bei der KG



\*  $p < 0,003$  bei V1 vs. V0; °  $p < 0,001$  bei V2 vs. V0

**Abbildung 42** AUD im zeitlichen Verlauf bei den beiden Patientengruppen



\*  $p < 0,014$  bei V0; °  $p < 0,028$  bei V2

## 3.4 Medikamente

### 3.4.1 Medikamenteneinnahme der Interventionsgruppe

Wie in der Tabelle 21 aufgestellt, fällt eine deutliche Reduktion der NSAR-Einnahme über die gesamte Zeit der Untersuchung bei der Interventionsgruppe mit serieller Kältetherapie auf. Vor Beginn der Ganzkörperkältetherapie (V0) nahmen 17 der 26 in die Studie eingeschlossenen Patienten NSAR ein. Nach Beendigung der 6 Kälteanwendungen (V1) wurde von 3 Patienten die Dosis reduziert und von 3 Patienten die Medikation abgesetzt. Lediglich ein Patient wurde medikamentös mit einem NSAR neu eingestellt. Bei den weiteren 11 Patienten blieb die Dosierung stabil. Die über einen längeren Zeitraum anhaltende Wirkung der Kältetherapie zeigt sich beim Untersuchungszeitpunkt V2. Zum Messzeitpunkt nach 3 Monaten kam es bei 5 Patienten zu einer Dosisreduktion, 2 Patienten setzten das Präparat ab und ein Patient erhöhte die Dosis. In 6 Fällen wurde die Dosierung unverändert beibehalten.

Noch eindrucksvoller zeigte sich die Entwicklung bei Betrachtung der Analgetika-Einnahme (Tab. 22). Zum Zeitpunkt V0 nahmen insgesamt 7 Patienten Analgetika ein. Nach Therapieende bei Messzeitpunkt V1 reduzierten 3 Patienten die Dosis, 2 Patienten setzten das Medikament ab und in 2 Fällen wurde die initiale Dosierung beibehalten. Zum Zeitpunkt V2 zeigte sich noch eine geringe Veränderung. In 2 Fällen kam es zum Absetzen der Medikation, ein Patient begann eine Medikation neu und bei drei Patienten blieb die Dosierung stabil.

Es kam in der Interventionsgruppe zu keiner Prednisolon-Einnahme über den gesamten Beobachtungszeitraum.

**Tabelle 22** Medikation (NSAR-Einnahme) der Interventionsgruppe mit serieller GKKT

NSAR	V0	V1	V2
Ausgangsmedikation	17		
Dosis erhöht		0	1
Dosis erniedrigt		3	5
Dosis unverändert		11	6
Abgesetzt		3	2
Neu angesetzt		1	0
Anzahl Patienten	26	26	24

Auflistung der von den Patienten der IG eingenommenen NSAR: Celecoxib, Etoricoxib, Acemetacin, Diclofenac, Naproxen, Indometacin, Ibuprofen

**Tabelle 23** Medikation (Analgetika-Einnahme) der Interventionsgruppe mit serieller GKKT

Analgetika	V0	V1	V2
Ausgangsmedikation	7		
Dosis erhöht		0	0
Dosis erniedrigt		3	0
Dosis unverändert		2	3
Abgesetzt		2	2
Neu angesetzt		0	1
Anzahl Patienten	26	26	24

Auflistung der von den Patienten der IG eingenommenen Analgetika: Tramadol, Tilidin, Metamizol, Oxycodon

### 3.4.2 Medikamenteneinnahme der Kontrollgruppe

Im Vergleich zur Interventionsgruppe zeigte sich bei der Kontrollgruppe ein konträres Bild. Bei Klinikaufnahme (V0) erhielten 10 der 21 Patienten eine Therapie mit NSAR (Tab. 23). Nach Beendigung der stationären Therapie, also zum Zeitpunkt V1, kam es bei 6 Patienten zu einem Neubeginn mit NSAR, 2 Patienten erhöhten die Dosis und in 8 Fällen wurde die initiale Dosierung beibehalten. Bei keinem Patienten kam es zur Dosisreduktion oder Absetzen der Medikation. Auch in der längerfristigen Kontrolle zum Zeitpunkt V2 nach 3 Monaten zeigte sich eine Zunahme der Medikation der Kontrollgruppe. In 2 Fällen wurde eine Medikation mit NSAR neu angesetzt, bei drei Patienten wurde die Dosis erhöht, und 9 Patienten führten ihre Medikamenteneinnahme unverändert fort. Lediglich bei einem Patienten konnte die Dosis reduziert und ebenfalls bei einem Patienten die NSAR-Einnahme beendet werden.

Relativ stabil zeigte sich die Kontrollgruppe in Bezug auf die Analgetika-Einnahme, wobei es auch hier bei genauer Betrachtung zu einer geringen Zunahme kam (Tab. 24). Bei V0 wiesen 6 Patienten eine Therapie mit Analgetika auf. Zum Beobachtungszeitpunkt V1 zeigte sich die Therapie bei 4 Patienten stabil, in jeweils einem Fall kam es zum Neubeginn der Therapie, zu einer Dosiserhöhung und zum Absetzen der Analgetika-Therapie. Zum Zeitpunkt V2 erhöhten 2 Patienten ihre Medikation, in jeweils einem Fall kam es zur Dosisreduktion, zum Therapieneubeginn, zur Therapiebeendigung und zur unveränderten Fortführung des Analgetikums.

Bezüglich der Prednisolon-Einnahme kam es zu einer Zunahme über den Beobachtungszeitraum (Tab. 25). Zum Zeitpunkt V0 erhielten 2 Patienten eine Therapie mit Prednisolon, die über die Zeitpunkte V1 und V2 stabil blieb. Bei V2 kam es in 2 Fällen zu einem Therapieneubeginn, wodurch sich bei Betrachtung des gesamten Beobach-

tungszeitraums die Zahl der mit Prednisolon behandelten Patienten in der Kontrollgruppe im Vergleich zum Ausgangswert verdoppelte.

**Tabelle 24** Medikation (NSAR-Einnahme) der Kontrollgruppe

NSAR	V0	V1	V2
Ausgangsmedikation	10		
Dosis erhöht		2	3
Dosis erniedrigt		0	1
Dosis unverändert		8	9
Abgesetzt		0	1
Neu angesetzt		6	2
Anzahl Patienten	21	21	16

Auflistung der von den Patienten der KG eingenommenen NSAR: Celecoxib, Etoricoxib, Diclofenac, Naproxen, Ibuprofen

**Tabelle 25** Medikation (Analgetika-Einnahme) der Kontrollgruppe

Analgetika	V0	V1	V2
Ausgangsmedikation	6		
Dosis erhöht		1	2
Dosis erniedrigt		0	1
Dosis unverändert		4	1
Abgesetzt		1	1
Neu angesetzt		1	1
Anzahl Patienten	21	21	16

Auflistung der von den Patienten der KG eingenommenen Analgetika: Tramadol, Tilidin, Metamizol, Paracetamol

**Tabelle 26** Medikation (Prednisolon-Einnahme) der Kontrollgruppe

Prednisolon	V0	V1	V2
Ausgangsmedikation	2		
Dosis erhöht		0	0
Dosis erniedrigt		0	0
Dosis unverändert		2	2
Abgesetzt		0	0
Neu angesetzt		0	2
Anzahl Patienten	21	21	16

### 3.4.3 Rheumamedikation der beiden Patientengruppen

Es erhielten 6 Patienten zu Beginn der Studie eine antirheumatische Therapie mit Methotrexat (10-15 mg/Woche), 8 Patienten als antirheumatische Medikation Sulfasalazin (1000-2000 mg/Tag) und 1 Patient eine antirheumatische Therapie mit Leflunomid (20 mg/Tag). Von den 15 Patienten, die mit einer DMARD-Therapie (Disease Modifying Antirheumatic Drugs) behandelt wurden, gehörten 9 der Patienten der Interventionsgruppe und 6 der Patienten der Kontrollgruppe an. Auffällig zeigte sich der deutliche Anstieg bezüglich der DMARD-Therapie in der KG. Bereits vor Entlassung aus der Klinik wurde bei 3 Patienten der KG eine Therapie mit Methotrexat (10-15 mg/Woche) begonnen. Bei der 3-Monats-Kontrolle wurde bei 2 Patienten der KG eine Therapie mit Sulfasalazin (2000 mg/Tag) eingeleitet. Im Gegensatz dazu konnte bei einem Patienten der Interventionsgruppe eine antirheumatische Therapie mit Sulfasalazin nach den 6 Kältetherapien abgesetzt werden, bei keinem Patienten der IG kam es zu einem Neubeginn mit DMARDs.

## 3.5 Patientenzufriedenheit, Wirksamkeit und Wichtigkeit der Ganzkörperkältetherapie

Die Fragen zur Patientenzufriedenheit, Wirksamkeit und Wichtigkeit der Ganzkörperkältetherapie betrafen bei der durchgeführten Studie nur die Interventionsgruppe mit serieller GKKT.

### 3.5.1 Patientenzufriedenheit

Nach den insgesamt 6 Ganzkörperkälteanwendungen wurden die Patienten nach ihrer Zufriedenheit und dem gesamten Ablauf der seriellen GKKT in der Kryosauna „SPACE CABIN®“ befragt. Es konnte in Anlehnung an das System der Schulnotenvergabe eine

Bewertung von 1 (sehr gut), bis 6 (ungenügend) vergeben werden. Von den Studienteilnehmern wurde die serielle Ganzkörperkältetherapie dominierend mit sehr gut bewertet (Tab. 26). Bei V1 wurde neunzehnmal die Note sehr gut und sechsmal die Note gut vergeben. Lediglich ein Patient vergab die Note befriedigend. Auch in der Patientenzufriedenheit schlägt sich die monatelang anhaltende Wirkung nieder. Bei der 3-Monatskontrolle vergaben 16 Patienten die Note sehr gut, 7 Patienten die Note gut und ein Patient bewertete die GKKT mit befriedigend. Die Noten ausreichend, mangelhaft oder ungenügend wurden von keinem Patienten vergeben.

**Tabelle 27** Patientenzufriedenheit

Bewertung der Patienten	V1	V2
sehr gut (1)	19	16
gut (2)	6	7
befriedigend (3)	1	1
ausreichend (4)	0	0
mangelhaft (5)	0	0
ungenügend (6)	0	0
Anzahl der Patienten	26	24

### 3.5.2 Einschätzung der Wirksamkeit

Zusätzlich wurden die Patienten zur Wirksamkeit der GKKT befragt. Hierbei gab es die vier Bewertungsmöglichkeiten sehr wirksam, wirksam, weniger wirksam und unwirksam. Zum Untersuchungszeitpunkt V1 wurde die GKKT von 5 Patienten mit sehr wirksam, von 17 Patienten mit wirksam und von 4 Patienten mit weniger wirksam bewertet (Tab. 27). Kein Patient erachtete die Therapie als unwirksam. Ähnlich positiv fiel das Patientenurteil zum Zeitpunkt V2 aus. So empfanden 4 Patienten die Therapie als sehr wirksam, 14 Patienten als wirksam, 5 Patienten als weniger wirksam und 1 Patient als unwirksam.

**Tabelle 28** Einschätzung der Wirksamkeit der GKKT

Bewertung der Patienten	V1	V2
sehr wirksam	5	4
wirksam	17	14
weniger wirksam	4	5
unwirksam	0	1
Anzahl der Patienten	26	24

### 3.5.3 Einschätzung der Wichtigkeit

Außerdem sollten sich die Studienteilnehmer zur Wichtigkeit der seriellen Therapie äußern. Auch hierbei standen 4 Bewertungsmöglichkeiten mit sehr wichtig, wichtig, weniger wichtig und unwichtig zur Auswahl. Beim Beobachtungszeitpunkt V1 beurteilten 12 Patienten die Therapie als sehr wichtig, 13 Patienten fanden die Therapie wichtig und 1 Patient sah sie als weniger wichtig an. Keiner der Patienten sah die Therapie als unwichtig an (Tab. 28). Auch im Intervall nach 3 Monaten bewerteten fast alle Patienten die GKKT als sehr wichtig und wichtig. Neunmal wurde sehr wichtig, vierzehnmal wichtig, keinmal weniger wichtig und lediglich in einem Fall die Bewertung unwichtig vergeben.

**Tabelle 29** Einschätzung der Wichtigkeit der GKKT

Bewertung der Patienten	V1	V2
sehr wichtig (1)	12	9
wichtig (2)	13	14
weniger wichtig (3)	1	0
unwichtig (4)	0	1
Anzahl der Patienten	26	24

### 3.6 Nebenwirkungen

Wie bereits die Fragen zur Patientenzufriedenheit, Wirksamkeit und Wichtigkeit der Ganzkörperkältetherapie wurden auch die Nebenwirkungen bei der durchgeführten Studie lediglich bei der Interventionsgruppe mit serieller GKKT erfasst. Bei den 26 Patienten kam es insgesamt fünfmal zum Auftreten von Nebenwirkungen. So zeigten sich in drei Fällen unangenehmes Kältegefühl, in einem Fall Hautirritationen und in einem weiteren Fall Schwindel. Bei der in dieser Studie am häufigsten erfassten Nebenwirkung des unangenehmen Kältegefühls handelte es sich in allen drei Fällen um Schmerzen im Knie- oder Wadenbereich (Tab. 29). Durch Abdecken der betroffenen Hautstellen mit einem Handtuch konnte die Therapie ohne Probleme fortgeführt und bei allen drei Studienteilnehmern beendet werden. Einmalig trat Schwindel bei einem Patienten bei der sechsten und damit letzten Kältekammeranwendung auf. Die einmalig aufgetretenen Hautirritationen (Abb. 43) demaskierten sich erst einen Tag nach der letzten Kältekammeranwendung. Vom Erscheinungsbild imponierten diese ähnlich einem Sonnenbrand. Bei der betroffenen Stelle handelte es sich um die linke Wade eines Studienteilnehmers, das betroffene Hautareal von einer Größe von ca. 12 x 3 cm

war gerötet und 2-3 Tage schmerzhaft. Die Rötung hielt knapp zwei Wochen an, in der Folge wurden keine weiteren Beschwerden berichtet. Erwähnenswert bezüglich der einmalig aufgetretenen Hautirritationen ist, dass es sich um einen sehr schlanken Studienteilnehmer mit bis zu drei Minuten Anwendungszeit, was der maximal möglichen Therapiedauer entsprach, handelte. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die im Rahmen dieser Studie aufgetretenen Nebenwirkungen in der Literatur vorbekannt sind und die Patienten mit Nebenwirkungen während der seriellen GKKT aufgrund der genannten präventiven Maßnahmen keine Probleme bei den ausstehenden Kälteanwendungen hatten. Vielmehr berichtete die deutliche Mehrzahl mit 20 von 26 Patienten über ein angenehmes Gefühl und eine deutliche Schmerzlinderung im Anschluss an die serielle GKKT.

**Tabelle 30** Nebenwirkungen der GKKT

Nebenwirkungen	Anzahl der Nebenwirkungen bei n = 26
unangenehmes Kältegefühl	3
Schwindel	1
Hautirritation	1

n. Anzahl der Studienteilnehmer mit GKKT

**Abbildung 43** Hautirritationen der linken Wade



(Foto: Patientenfoto, Bad Nauheim)

## 4. Diskussion

In der vorliegenden Forschungsarbeit ging es um die Auswirkungen einer additiven seriellen Ganzkörperkältetherapie bei Patienten mit gesicherter Spondyloarthritis (SpA) auf Parameter der funktionalen und funktionellen Gesundheit, Schmerzen und anti- sowie proinflammatorische Zytokine im Rahmen einer multimodalen rheumatologischen Komplextherapie. Die vorhandene Literatur zu dem Themengebiet soll hier mit den in der vorliegenden Studie gewonnenen Ergebnissen und Erkenntnissen diskutiert werden.

Wenngleich bereits seit der Antike die positiven Einflüsse von Kältetherapie bekannt waren und sich im Laufe der Zeit immer weiter entwickelten, gibt es nur wenige Studien, die molekulare Zusammenhänge des Immunsystems und somit die Hintergründe der positiven Therapieeffekte untersucht haben (Hippocrates et al. 1995); (Lange et al. 2008); (Braun et al. 2009); (Dugué et al. 2005); (Leppäluoto et al. 2008); (Senne 2001); (Fricke et al. 1998); (Birwe et al. 1989b). In der heutigen Zeit, in der die Möglichkeit besteht, durch spezielle Medikamente, beispielsweise Biologika, die proinflammatorischen Zytokine wie Tumor-Nekrosis-Faktor(TNF)- $\alpha$ , Interleukin-1 und Interleukin-6 zu modulieren, ist es von großem Interesse der Frage nachzugehen, ob diese Zytokine auch durch Ganzkörperkältetherapie beeinflusst werden und damit die Kältetherapie Einfluss auf die molekularen Zusammenhänge nehmen kann. Eine Studie von Tarner et al. 2009 bei der durch eine serielle milde Ganzkörperhyperthermiebehandlung im Überwärmungsbad positive Ergebnisse in Bezug auf die proinflammatorischen Zytokine und das Krankheitsbild bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis gezeigt werden konnte, war bereits in der Einleitung besprochen worden. Aber auch in bereits durchgeführten Studien mit Anwendung der Ganzkörperkältetherapie zeigte sich eine Modulation verschiedener Zytokine bei Erkrankungen des entzündlich-rheumatischen Formenkreises (Fricke et al. 1998); (Lange et al. 2008). Die von Lange et al. 2008 veröffentlichte Pilotstudie mit dem Titel „Serielle Ganzkörperkältetherapie im Criostream bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen“ diente als Basis für diese Arbeit. Zu der zentralen Frage einer etwaigen längerfristigen Verbesserung durch Kältetherapie liegen nach aktuellem Stand jedoch kaum Studien vor. Die prospektive Studie von Braun et al. 2009 trug zur Klärung der Frage bezüglich einer mittelfristigen Wirkung nach Anwendung der seriellen Ganzkörperkältetherapie, bei. In der genannten Studie erhielten die Probanden zweimal täglich Ganzkörperkältetherapie mit durchschnittlich 16 Kälteanwendungen und einer Nachbeobachtung der Patienten nach jeweils einem und zwei Monaten. Allerdings ist hierbei anzumerken, dass zum einen die Zahl der in der Studie untersuchten Patienten mit Spondylitis ankylosans bei 12 lag und in der Kontrolle nach

einem Monat nur noch 8 der Patienten, nach zwei Monaten lediglich noch 4 der Patienten untersucht wurden. Zum anderen wurde als einziger Parameter der Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) erhoben. Eine aktuelle Studie von Stanek et al. 2015 verglich bei insgesamt 48 Patienten mit ankylosierender Spondylitis (AS) die Wirksamkeit einer 3 Minuten andauernden Ganzkörperkältetherapie bei -120 °C an 10 aufeinander folgenden Tagen, hiervon ausgenommen waren Wochenenden, und nachfolgender 60-minütiger Physiotherapie mit einer äquivalenten 60-minütigen Physiotherapie ohne Kältebehandlung. Die Gruppenaufteilung erfolgte im Verhältnis 2:1, d.h. 32 Patienten erhielten Kältetherapie und nachfolgend Physiotherapie und 16 Patienten erhielten lediglich Physiotherapie. Untersucht wurden BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Ott-Zeichen, Schober-Zeichen, Atemumfangsdifferenz und Schmerzen (mittels VAS). Bei allen untersuchten Parametern zeigte sich eine signifikante Verbesserung, jedoch waren die Veränderungen im Gruppenvergleich beim Patientenkollektiv mit Kältetherapie signifikant größer.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es bereits erste interessante Studien zu der Untersuchung der Auswirkungen von Kältetherapie in der Literatur gibt. Allerdings wurden in den vorliegenden Studien zumeist Patienten mit der Unterform ankylosierender Spondylitis der Spondyloarthritiden und dazu häufig in nur sehr geringen Fallzahlen untersucht. Darüber hinaus wurden vielfach nur wenige und ausgewählte Daten erhoben, in den beiden oben genannten Studien von Braun et al. 2009 und Stanek et al. 2015 wurden beispielsweise BASDAI, BASFI, Ott-Zeichen, Schober-Zeichen, Atemumfangsdifferenz und Schmerzen, jedoch keine Laborparameter erfasst.

In der vorliegenden Studie wurde daher Wert darauf gelegt bei der Patientengruppe mit SpA die Messparameter aus den Bereichen Labor, Bewegungsmaße, Funktionsscores, Aktivitätsscores und Schmerzen (VAS) zu erfassen, um fundierte und klinisch nachvollziehbare Ergebnisse zu möglichen Wirkeffekten zu erheben und damit etwas mehr Licht ins Dunkel der Auswirkungen einer Ganzkörperkältetherapie auf die untersuchten Messparameter der Patienten bringen zu können.

Direkt nach der seriellen Ganzkörperkältetherapie zeigte die Interventionsgruppe (IG) eine signifikante Schmerzreduktion anhand der mittels visueller Analogskala (VAS) erhobenen Werte, während es bei der Kontrollgruppe zu keiner signifikanten Änderung kam. In der Kontrolle nach 3 Monaten blieb die signifikante Schmerzlinderung in der IG bestehen, was eine mittelfristig anhaltende Schmerzabnahme belegt. Passend zu diesen Ergebnissen ist die parallel zu den Schmerzen abnehmende Medikamenteneinnahme sowohl der NSAR, als auch der Analgetika. Die Ergebnisse in der KG zeigen

bezüglich der eingenommenen Medikamente ein konträres Bild, hier lässt sich sowohl bei V1 als auch bei V2 eine Zunahme der NSAR und der eingenommenen Analgetika dokumentieren. Ähnliche Ergebnisse wie in dieser Studie, in der es zu einer signifikanten Schmerzabnahme unmittelbar nach der Therapie kam, lassen sich auch in den Studien von Lange et al. 2009, Braun et al. 2009, Stanek et al. 2015 und Metzger et al. 2000 finden. Eine Kontrolle nach 3 Monaten oder Angaben zu einer Modulation von Schmerzmedikamenten finden sich bei den genannten Studien jedoch nicht. Übereinstimmend zu der signifikanten Schmerzabnahme zeigten sich in der hier durchgeführten Studie eine signifikante Verbesserung der Funktionskapazität und eine Reduktion der Beeinträchtigungen des täglichen Lebens, was mit den beiden Fragebögen FFbH und HAQ ermittelt wurde. Diesbezüglich lässt sich bei der IG eine unmittelbar nach Therapie einsetzende und mittelfristig anhaltende Wirkung der Ganzkörperkältetherapie nachweisen. In der KG sieht man, wie schon bei der Schmerzerhebung, keine Veränderung zu allen Untersuchungszeitpunkten. Gleiches gilt für den BASDAI, der eine Aussage über die Krankheitsaktivität zulässt, und den BASFI, der eine Beurteilung über die Behinderung bei Tätigkeiten und Aufgaben des täglichen Lebens dokumentiert. Gegensätzlich zur KG verhält sich der BASDAI und BASFI bei der IG. Hier zeigt sich sowohl sofort nach der Kältetherapie als auch 3 Monate nach Therapieende eine signifikante Verbesserung. Dieses Ergebnis deckt sich mit der signifikanten Besserung, die die Arbeitsgruppe Stanek et al. 2015 in ihrer Untersuchung einen Tag nach Therapieende erheben konnte. Eine Kontrolle im Intervall wurde von der Arbeitsgruppe Stanek et al. 2015 nicht ermittelt.

Ein weiterer Fragebogen, der Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score (BAS-G), erfasst den allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten. Bei der KG sind die Unterschiede der untersuchten Werte über den gesamten Untersuchungszeitraum nicht signifikant verändert. Konform zu den beim BASDAI und BASFI bestimmten Ergebnissen findet sich bei der IG eine signifikante Verbesserung der Werte nach der Kältetherapie und bei der 3-Monats-Kontrolle. Dieses Resultat bekräftigt eine unmittelbar nach der seriellen Ganzkörperkältetherapie eingetretene und über 3 Monate anhaltende Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands der Patienten.

Zu der Beurteilung der Wirbelsäulenbeweglichkeit kam in dieser Forschungsarbeit der Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) zum Einsatz. Bei Betrachtung des BASMI vor der Therapie ergibt sich ein ähnliches Anfangsniveau der beiden Patientengruppen. Entsprechend zu der Schmerzabnahme und den Verbesserungen in den bereits genannten Fragebögen zeigte sich bei der IG eine verbesserte Beweglichkeit der Wirbelsäule sowohl unmittelbar nach der Therapie als auch in der Kontrolle im

Intervall nach 3 Monaten. Gegensätzlich zu den Resultaten der IG sind die ermittelten Werte bei der KG. In der KG zeigt sich verglichen mit dem Ausgangswert V0 eine signifikante Verschlechterung der Ergebnisse sowohl zum Zeitpunkt V1 als auch bei V2. Erklärbar ist die signifikante Abnahme der Beweglichkeit mit den anhand der Zunahme der NSAR und der eingenommenen Analgetika deutlich werdenden Schmerzen, wenngleich die VAS-Werte bei der KG keine signifikanten Differenzen ergaben. Eine weitere Erklärung für die signifikante Verschlechterung könnte ein Messfehler bei der geringen Stichprobengröße sein.

Ergänzend zum BASMI wurden der Finger-Boden-Abstand (FBA), das Flèche-Zeichen (Hinterhaupt-Wandabstand), das Ottsche-Zeichen (Dornfortsatz-Entfaltungstest der Brustwirbelsäule), das Schobersche-Zeichen (Dornfortsatz-Entfaltungstest der Lendenwirbelsäule) und die Atemumfangsdifferenz (AUD) zur Erfassung der Bewegungsmaße eingesetzt. Die beiden Untersuchungen zur Wirbelsäulenbeweglichkeit Ott-Zeichen und Schober-Zeichen ergaben bei der IG entsprechend zu den bereits genannten Verbesserungen nach der seriellen Ganzkörperkältetherapie signifikant höhere Werte mit besseren Bewegungsmaßen der Wirbelsäule unmittelbar nach der Therapie, wie auch in der mittelfristigen Kontrolle. Diese positiven Ergebnisse bezüglich der Wirbelsäulenbeweglichkeit werden von Stanek et al. 2015 für den Zeitpunkt unmittelbar nach Therapie analog beschrieben. Die Werte bezüglich des Ottschen Zeichens ergeben in der KG zu den verschiedenen Beobachtungszeiträumen keine signifikanten Unterschiede. Im Gegensatz dazu zeigt sich bei Betrachtung des Schoberschen Zeichens eine signifikante Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert. Auch hier könnte die Beweglichkeitsabnahme durch die Schmerzzunahme der Patienten der KG bedingt sein. Erwähnenswert ist, dass bei der Arbeitsgruppe Stanek et al. 2015 auch in der Gruppe der AS-Patienten mit Physiotherapie ohne Kältebehandlung zunehmende Beweglichkeit bei Betrachtung der Atemumfangsdifferenz, des Schober- und Ott-Zeichens auftrat. Allerdings wurde in der Studie von Stanek et al. 2015 keine Angabe zu etwaigen Änderungen der Schmerzmedikation gemacht, wodurch eine direkte Vergleichbarkeit der Patientengruppe ohne Kältetherapie mit der Kontrollgruppe der hier durchgeführten Forschungsarbeit nicht sinnvoll erscheint. Zusätzlich wurde bei den Patienten der Studie von Stanek et al. 2015 eine tägliche 60-minütige Physiotherapie durchgeführt, die damit häufiger und intensiver als in der KG der hier vorliegenden Studie vollzogen wurde und eine bessere Beweglichkeit bedingen könnte. Äquivalent zum Schober-Zeichen zeigen sich die Ergebnisse nach Auswertung bezüglich der Atemumfangsdifferenz in der hier vorliegenden Studie, es konnte eine signifikante Verbesserung in der IG und eine signifikante Verschlechterung in der KG ermittelt werden. Bei der Untersuchung des Finger-Boden-Abstands konnte in der IG eine signifikante Ver-

besserung im Anschluss an die Therapie festgestellt werden. Vom Zeitpunkt V1 bis zu der 3-Monats-Kontrolle wurde bei der IG eine geringfügige Verschlechterung des Finger-Boden-Abstands objektiviert, jedoch konnte eine tendenziell anhaltende gebesserte Beweglichkeit bei V2 im Vergleich zu Baseline ermittelt werden. Im Gegensatz dazu wurde eine signifikante Verschlechterung der Beweglichkeit in der KG über den Untersuchungszeitraum beobachtet. Vermutlich schlägt sich in der KG die Beweglichkeitsabnahme durch die Schmerzzunahme nieder. Generell ist der Finger-Boden-Abstand ein eher ungenaues Messinstrument. Bei Patienten mit Syndromen im Lumbalbereich oder verkürzter wie auch verspannter lumbaler Rückenmuskulatur, bei Funktionseinschränkungen der ischiokruralen Muskulatur, bei Hüftgelenkserkrankungen oder Adipositas kann der Finger-Boden-Abstand verringert sein (Heisel 1999), bzw. sich im hier vorliegenden Untersuchungszeitraum von V1 bis V2 verändern. Aufgrund der genannten Punkte ist die Aussagekraft dieses Beweglichkeitstests eingeschränkt. Bei der Bestimmung des Flèche-Zeichens konnte zu keinem Untersuchungszeitpunkt, weder in der IG noch in der KG eine signifikante Veränderung nachgewiesen werden. Eine mögliche Erklärung ist, dass der bei der Ganzkörperkältetherapie im offenen System herausschauende Kopf und damit ein Großteil der HWS nicht mit dem stickstoffhaltigen Gasgemisch und damit der Kälte in Kontakt kommt, weshalb hier keine signifikanten Änderungen beobachtet werden konnten. Dieser Sicherheitsabstand vom Kopf zum Kabinenrand war erforderlich, um ein versehentliches Einatmen des sehr kalten Gasgemisches in jedem Fall zu verhindern. Dies könnte erklären, dass sich für dieses in der Studie untersuchte Bewegungsmaß zu keinem Zeitpunkt in der IG signifikante Verbesserungen ergaben. Alle übrigen in der Studie analysierten Bewegungsmaße bezogen sich auf Körperregionen, die vollständig der Kälte ausgesetzt wurden. Hier wäre eine Studie interessant, die eine geschlossene, begehbare Kältekammer verwendet. Im Gegensatz zu der in dieser Studie zum Einsatz gekommenen offenen ein-Personen-Kabine, wäre bei der geschlossenen Kältekammer die Möglichkeit, den gesamten Körper der Kälte auszusetzen von Vorteil. So könnte das in dieser Arbeit ermittelte Ergebnis bezüglich des Flèche-Zeichens verifiziert werden.

In vorherigen Studien wurden bei Patienten mit dem Krankheitsbild der ankylosierenden Spondylitis und Arthritis psoriatica proinflammatorische Zytokine untersucht (Lange et al. 2008); (Senne 2001). So ließ sich in der Studie von Lange et al. 2008 eine signifikante Reduktion des proinflammatorischen Zytokins TNF- $\alpha$  durch Ganzkörperkältetherapie induzieren. In der vorliegenden Studie wurden als entzündungsfördernde Parameter Interleukin(IL)-6, TNF- $\alpha$  und die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) bestimmt, als antiinflammatorisches Zytokin wurde IL-10 untersucht. Bei der Untersuchung der BSG zeigt sich bei der IG und der KG keine signifikante Veränderung zu den verschie-

denen Erhebungszeitpunkten. Dies ist aufgrund der nahezu durchgängig normwertigen BSG-Werte plausibel. Ursächlich für die normalen BSG-Werte könnte das subakute und chronische Stadium der Patienten sein. Somit sind die in der Arbeit erhobenen Werte der Blutsenkung äquivalent zu den Ergebnissen von Lange et al. 2008, Samborski et al. 1992 und der Arbeit von Senne 2001. In den drei genannten Arbeiten wurden ebenfalls BSG-Werte im Referenzbereich erhoben.

Die Bestimmung des proinflammatorischen IL-6 ergab stabile Werte ohne signifikante Veränderungen innerhalb der IG, der KG und der Gruppe Gesunde. Beim Vergleich sowohl der IG als auch der KG mit der Gruppe Gesunde wurden bei allen drei Messzeitpunkten signifikant höhere Werte bei den beiden Patientengruppen festgestellt. Demgegenüber wurden zwischen der IG und der KG keine signifikanten Unterschiede ermittelt. Damit wird die im subakuten und chronischen Stadium vorliegende entzündlich-rheumatische Erkrankung anhand der IL-6-Werte der beiden Patientengruppen in Gegenüberstellung mit den Laborwerten der Gruppe Gesunde veranschaulicht. Die fehlende Modulation der IL-6-Werte passt nicht zu den abnehmenden Schmerzen, der verbesserten Beweglichkeit und der Zunahme der Funktions- und Aktivitätsscores bei der IG. Positiv zu vermerken in Bezug auf das IL-6 ist jedoch die Stabilität. Es kommt hier zu keinem signifikanten Anstieg in der IG über den Beobachtungszeitraum. Vergleichbare Studien zu Patienten mit Spondyloarthritis und GKKT bezüglich des proinflammatorischen IL-6 sind bisher in der Literatur nicht vorhanden. Es gibt allerdings Studienergebnisse bei gesunden Männern und Frauen (Selfe et al. 2014); (Leppäluoto et al. 2008). Die Arbeitsgruppe von Leppäluoto et al. 2008 untersuchte 20 gesunde Frauen, die in zwei gleich große randomisierte Gruppen aufgeteilt wurden. Für die Dauer von 12 Wochen absolvierte die eine Gruppe dreimal wöchentlich Winterschwimmen bei 0-2 ° C für 20 Sekunden, die andere Gruppe erhielt dreimal wöchentlich eine Ganzkörperkältetherapie bei -110 ° C für 2 Minuten. Es zeigte sich keine signifikante Änderung der Interleukin-6-Proben nach der Kältetherapie. In einer aktuellen Studie von Selfe et al. 2014 wurden 14 männliche Rugby-Spieler einer GKKT bei - 135 ° C für eine, zwei und drei Minuten mit jeweils einer Woche Pause zwischen den unterschiedlichen Expositionszeiten ausgesetzt. Im Unterschied zu der hier vorliegenden Arbeit wurde bei Selfe et al. die GKKT lediglich einmal mit den genannten unterschiedlichen Expositionszeiten appliziert. Auch bei Selfe et al. (2014) zeigte sich keine signifikante Veränderung des IL-6. Da es sich bei der seriellen Ganzkörperkältetherapie um eine „Reiz-Reaktions-Adaptations-Therapie“ handelt, ist auch zu postulieren, dass Änderungen diverser Zytokine im Rahmen des Adaptationsprozesses ein unterschiedliches Änderungsverhalten aufweisen. Ähnliche Resultate zeigen sich bei einem abnehmenden Entzündungsprozess, während das C-reaktive Protein rasch einen Abfall

im Serum zeigt, reagiert die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit meist erst mit einigen Tagen Verzögerung.

Bei den TNF- $\alpha$ -Werten konnten in der KG der vorliegenden Arbeit keine signifikanten Veränderungen über die erhobenen Messzeitpunkte festgestellt werden. Ein ganz anderes Bild sieht man bei Betrachtung der Ergebnisse in der IG. Bereits nach der letzten Kälteanwendung kommt es zu einem tendenziellen Abfall der TNF- $\alpha$ -Werte, beim 3-Monatstermin zeigt sich eine signifikante Reduktion der TNF- $\alpha$ -Werte verglichen mit dem Ausgangswert. Diese laborchemisch nachgewiesene mittelfristig anhaltende Wirkung der GKKT stimmt mit der Schmerzabnahme, den Verbesserungen der bereits genannten Fragebögen und der verbesserten Beweglichkeit überein. Die Reduktion der TNF- $\alpha$ -Werte durch die serielle Ganzkörperkältetherapie hatte Lange et al. in der Pilotstudie von 2008 ebenfalls untersucht, wobei keine Daten für die TNF- $\alpha$ -Werte im Intervall erhoben wurden. Beim Vergleich der IG mit der Gruppe Gesunde weisen die Gesunden vor Therapiebeginn sowie unmittelbar nach der Therapie signifikant niedrigere TNF- $\alpha$ -Werte auf. Zum Beobachtungszeitpunkt nach 3 Monaten sind die TNF- $\alpha$ -Werte bei der IG so weit abgefallen, dass keine signifikanten Unterschiede im Vergleich mit der Gruppe Gesunde und der KG festgestellt wurden, die TNF- $\alpha$ -Werte der IG nähern sich somit den Werten der Gruppe Gesunde an. Die Gruppe Gesunde zeigt über den Beobachtungszeitraum relativ konstante, durchweg nicht signifikant unterschiedliche Werte, was sich mit den Ergebnissen der bereits beschriebenen Studie von Leppäluoto et al. 2008 deckt, auch hier zeigte sich keine signifikante Alteration der TNF- $\alpha$ -Werte.

Als antiinflammatorisches Zytokin wurde IL-10 untersucht, welches bei Patienten mit SpA, die eine Ganzkörperkältetherapie erhielten, bisher nicht erforscht wurde. Die Interventionsgruppe und die Gruppe Gesunde weisen zu keinem der beobachteten Messzeitpunkte signifikante Differenzen der antiinflammatorischen Interleukin-10-Werte auf. Dieses Ergebnis stimmt mit den genannten Verbesserungen bei der IG nach der Therapie überein. Da es zu keiner Zunahme der Entzündung kommt, bleiben die IL-10-Werte über den Beobachtungszeitraum stabil. Bei der KG beobachtet man bei V1 ein signifikantes Abfallen der IL-10-Werte, bei V2 steigen die IL-10-Werte dann wieder an, ohne jedoch signifikante Unterschiede aufzuzeigen. Passend zu der Reduktion des untersuchten Laborparameters und damit einer Abnahme des entzündungshemmenden IL-10, nimmt die Einnahme an NSAR und Analgetika zu, während die Beweglichkeit in der KG abnimmt. Somit zeigt sich anhand dieses antiinflammatorischen Laborparameters die Überlegenheit der sGKKT bei Betrachtung des molekula-

ren Parameters, denn sowohl bei der Gruppe Gesunde als auch bei der Interventionsgruppe bleibt IL-10 stabil.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich die positive subjektive Beurteilung der Patienten, die in der Mehrzahl die sGKKT mit sehr gut bewerteten und für überwiegend sehr wirksam und wirksam, sowie sehr wichtig und wichtig befanden, mit den objektiv ermittelten positiven Ergebnissen nach Auswertung der Fragebögen, der Laborwerte, der Bewegungsmaße und der Funktions- und Aktivitätsscores im Anschluss an die sGKKT deckt.

Schließlich wurden auch die Nebenwirkungen der sGKKT erfasst, wenngleich physikalische Therapiemaßnahmen in der Regel gut vertragen werden. Dennoch lagen die Abbruchzahlen der Studienteilnehmer in vorangegangenen Forschungsarbeiten bei circa. 20 % (Braun et al. 2009); (Metzger et al. 2000). In zwei neueren Studien wurde nach Untersuchung verschiedener Anwendungszeiten eine ideale Therapiedauer von zwei bis zweieinhalb Minuten in der sGKKT erforscht. Bei einer Anwendungsdauer von einer Minute gab es kaum Effekte, bei 3 Minuten Kältetherapie zeigte sich kein zusätzlicher Temperaturabfall der Haut, jedoch eine Zunahme eines unangenehm erlebten Kältegefühls (Fonda et al. 2014); (Selfe et al. 2014). Die Mehrzahl der Patienten wählte in der hier vorliegenden Arbeit ab der zweiten von den insgesamt sechs Anwendungen eine Anwendungsdauer von 2 Minuten, nachdem die initiale Anwendung auf 90 Sekunden festgelegt worden war. Passend zu den bereits beschriebenen positiven Bewertungen zur Patientenzufriedenheit, Wirksamkeit und Wichtigkeit der sGKKT, wurde in dieser Studie von keinem Patienten die Therapie vorzeitig abgebrochen. Bei fünf der insgesamt 26 Patienten, also 19,2 % der Studienteilnehmer kam es zum Auftreten von Nebenwirkungen. Es zeigten sich in 3 Fällen unangenehmes Kältegefühl im Knie- und Wadenbereich, in einem Fall Hautirritationen und in einem Fall Schwindel. Die Hautirritationen zeigten sich erst nach der sechsten Anwendung, der einmalige Schwindel bei der letzten von 6 Anwendungen. Bei den Patienten mit dem unangenehmen Kältegefühl wurden die betroffenen Areale im Bereich der unteren Extremitäten mit einem Handtuch abgedeckt, wodurch die weiteren Sitzungen ohne erneute Probleme fortgeführt werden konnten. Die hier aufgetretenen Nebenwirkungen sind in der Literatur bekannt und die betroffenen Patienten hatten aufgrund der präventiven Maßnahmen keine weiteren Probleme bei den ausstehenden Kälteanwendungen. Die deutliche Mehrzahl von 20 Patienten berichtete über ein angenehmes Gefühl und eine wahrgenommene Schmerzlinderung im Anschluss an die Therapie.

Sicherlich resultieren die beschriebenen Verbesserungen in Bezug auf die positiven Ergebnisse bezüglich proinflammatorischer Zytokine, Schmerzlinderung, funktioneller und funktionaler Gesundheit, diverser Aktivitätsscores und der erhobenen Bewegungsmaße nicht alleine aus der Ganzkörperkältetherapie sondern sind auch auf die zusätzlich vorgenommene multimodale rheumatologische Komplextherapie (MRKT) zurückzuführen. Allerdings ermöglicht die durch die Kältetherapie erzielte Schmerzreduktion eine sehr gute Basis für eine konsekutive intensive Physiotherapie. Ein positives Ergebnis mit besseren Werten bei Ganzkörperkälte in Kombination mit anschließender Physiotherapie im Vergleich zu alleiniger Physiotherapie ohne Behandlung mit Ganzkörperkälte wurde in der Studie von Stanek et al. 2015 belegt.

Neben den vielen positiven Resultaten, die die wichtigen Aspekte wie Schmerzen, Beweglichkeit, Laborwerte, Fragebögen und Aktivitätsscores umfassten, stellten sich in der hier vorliegenden Studie auch einige Punkte als problematisch dar.

Zu nennen ist die in der Forschungsarbeit vorliegende überschaubare Zahl der untersuchten Probanden mit  $n=76$  (26 Patienten Interventionsgruppe, 21 Patienten Kontrollgruppe und 29 Gesunde). Im Vergleich zu den bisher vorliegenden Studien (Lange et al. 2008; Braun et al. 2009; Metzger et al. 2000) bei Patienten mit Spondyloarthritis, bzw. bei Patienten der bisher untersuchten Untergruppe ankylosierende Spondylitis handelt es sich hierbei um die Studie mit der größten Patientenzahl. Dennoch wäre eine größere Stichprobe wünschenswert. Ein Grund für die Stichprobengröße ist neben dem hohen Aufwand einer solchen Studie, die Durchführung in einer akut-stationären Rheumaklinik. Auch die strikten Auswahlkriterien, wie z. B. Ausschluss von Patienten mit chronischen Herzkrankheiten, bösartigen Tumorerkrankungen, Therapie mit Biologika und einige weitere Kriterien erschweren eine große Anzahl an Probanden einzuschließen. Um dennoch eine größere Stichprobe zu rekrutieren, wäre eine Verlängerung der Untersuchungslaufzeit notwendig, wobei die Zeitspanne der durchgeführten Untersuchung, ohnehin bereits über ein Jahr Zeitdauer in Anspruch nahm um auf die genannte Probandenzahl zu kommen. Für eine größere Stichprobe wäre zusätzliches geschultes Personal erforderlich, das die sGKKT, Fragebögen, Bewegungsmessungen und eventuell Blutentnahmen durchführen sollte, wodurch sich jedoch die Kosten für eine derartige Studie beträchtlich erhöhen würden. Für den Betrieb der Kältekammer ergeben sich durchschnittliche Betriebskosten (Strom und Flüssigstickstoff) von ca. 3,45 € pro Kälteanwendung. Für eine serielle Therapie mit 6 Anwendungen belaufen sich die Betriebskosten damit insgesamt auf ca. 20,70 €. Hinzu kämen dann noch die Investitionskosten für eine Kältekammer, sowie Personalkosten. Dennoch ließen sich

aufgrund der in der Studie nachgewiesenen bedeutenden Reduktion der Medikamente Kosten im Vergleich zu einer rein medikamentösen Therapie einsparen.

Wenngleich es bei keinem Patienten dieser Studie zu einem Abbruch kam, so sind die bei 19,2% der Studienteilnehmer entstandenen Nebenwirkungen noch zu verringern. Der einmalig aufgetretene Schwindel und die erst im Anschluss aufgetretenen Hautirritationen sind kaum zu vermeiden, jedoch ist eventuell eine geschlossene Kammer mit gleichmäßiger Kälte der in dieser Studie zum Einsatz gekommenen offenen Kammer überlegen. Ursächlich für die etwas ungleichmäßige Kälteverteilung in der hier verwendeten Kryosauna ist, dass das Gasgemisch mit Stickstoff schwerer als Luft ist und folglich nach Einbringen über eine Öffnung an der oberen rechten Kabinenwand nach unten sinkt. Daraus resultiert, dass an den unteren Extremitäten schneller ein unangenehmes Kältegefühl hervorgerufen wird als am Rumpf und den oberen Extremitäten.

Momentan liegen leider noch keine genaueren wissenschaftlichen Untersuchungen zu spezifischen Zeitangaben bezüglich der optimalen Anwendungszeit bezüglich Geschlecht, Alter, körperlicher Konstitution, Gesamtzustand des Patienten und unterschiedlichen Krankheitsbildern mit unterschiedlichen Krankheitsaktivitäten und Krankheitsstadien vor. Es sind in den zwei bereits genannten Studien von Selfe et al. 2014 und Fonda et al. 2014 zwar Empfehlungen für therapeutische Effekte und subjektiv bessere Tolerierbarkeit der Kälte vorhanden, so dass auf deren Basis keine Studienabbrüche in dieser Arbeit erfolgten, jedoch fehlen weitere Differenzierungsmöglichkeiten. Auch im Hinblick auf diese genannten Aspekte wäre eine größere Stichprobe vonnöten. Somit sind mit Blick in die Zukunft bei Patienten mit Spondyloarthritis, die sGKKT erhalten sollen, viele weitere Aspekte zu erforschen.

## 5. Schlussfolgerung und Ausblick

Neben einer signifikanten Abnahme von Schmerzen und Krankheitsaktivität kam es in der Interventionsgruppe vs. der Kontrollgruppe zu einer signifikanten Zunahme der Funktionskapazität und der Beweglichkeit und nach 3 Monaten zu einer signifikanten Abnahme von TNF-alpha. Die sGKKT nimmt somit in Kombination mit der MRKT einen positiven Einfluss von mittelfristiger Dauer auf den Krankheitsverlauf. Insbesondere wird eine schmerzreduzierte und damit intensivere Physiotherapie möglich, zudem wird diese neue Therapieoption sowohl von den Patienten als auch von den Therapeuten als gut praktikabel und tolerabel eingestuft. Von besonderem Interesse in dieser Forschungsarbeit ist die mittelfristig anhaltende Wirkung der sGKKT in Bezug auf das proinflammatorische Zytokin TNF- $\alpha$ , die Schmerzlinderung, sowie die Funktionskapazität und Beweglichkeit der Patienten. Für die Zukunft wäre es höchst interessant, ob bezüglich eines günstigen Kosten-Nutzen-Risiko-Profiles eine medikamentöse Biologikatherapie halbiert werden und um eine sGKKT ergänzt werden könnte, im Vergleich zu einer volldosierten Biologikatherapie ohne sGKKT. Hier gibt es für weitere Studien in den nächsten Jahren sicherlich viele interessante noch zu erforschende Aspekte. Weitere Nachforschungen wären von großer Wichtigkeit, denn wenngleich die vorliegende Studie mit einigen positiven Fakten zur Aufwertung der physikalischen Therapiemaßnahmen gegenüber der rein medikamentösen Therapie aufwarten kann, so wird das Angebot einer flächendeckenden sGKKT in näherer Zukunft eher unwahrscheinlich sein, zumal die Kosten im ambulanten Bereich in den nächsten Jahren wohl von den Patienten selbst getragen werden müssten. Um eine Kostenübernahme der sGKKT durch die Krankenkassen zu realisieren, sind weitere Studien mit nachgewiesenen Kosteneinsparungen gegenüber medikamentösen Therapien unerlässlich.

## 6. Zusammenfassung

Die serielle Ganzkörperkältetherapie (sGKKT) kommt bei diversen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen zum Einsatz und führte in mehreren Studien zu einer Schmerzlinderung und Verbesserung von Parametern der funktionellen und funktionalen Gesundheit, sowie zu einer Reduktion proinflammatorischer Zytokine. Für die Patientengruppe mit Spondyloarthritis (SpA) gibt es bisher in der Literatur nur wenige Angaben, ebenso gibt es bisher nur Studien mit geringen Fallzahlen zur mittelfristigen Wirkung, weshalb die genannten Patienten in der vorliegenden Forschungsarbeit mit einem neuen technischen Verfahren, der Ein-Personen-Kältekammer, untersucht wurden.

Von 47 stationären SpA-Patienten, die eine multimodale rheumatologische Komplextherapie (MRKT) erhielten, wurden 26 nach Randomisierung zusätzlich mit sGKKT, 6 Anwendungen in 14 Tagen, als Interventionsgruppe (IG) behandelt. Die 21 Patienten ohne sGKKT erhielten eine vergleichbare MRKT und dienten als Kontrollgruppe (KG). Zusätzlich zu den beiden Patientengruppen erhielt eine altersvergleichbare Gruppe „Gesunde“ (29 Personen) die sGKKT analog zu der IG. Zu den Zeitpunkten vor (V0), nach der MRKT inkl. sGKKT (V1) und nach 3 Monaten (V2) wurden u.a. folgende Outcomeparameter analysiert: Schmerzen (VAS), Krankheitsaktivität (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index-BASDAI), Funktionsfragebogen Hannover (FFbH), Health Assessment Questionnaire (HAQ), Aktivitäts- und Funktionskapazität (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index-BASFI, Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index-BASMI, Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score-BAS-G) und als molekulare Marker Tumor-Nekrosis-Faktor(TNF)- $\alpha$ , Interleukin-6 und Interleukin-10. Darüber hinaus wurden die Bewegungsmaße Ottsches-Zeichen, Schobersches-Zeichen, Finger-Boden-Abstand, Flèche-Zeichen und Atemumfangsdifferenz erhoben.

In der IG kam es bei V1 und V2 vs. V0 zu einer signifikanten Schmerzreduktion, signifikanten Abnahme des BASDAI, signifikanten Verbesserung im FFbH und HAQ, BASFI, BASMI und BAS-G, sowie signifikanten Abnahme (V2) von TNF- $\alpha$ . Bei Betrachtung der Ergebnisse der KG blieben die genannten positiven Effekte aus. Bei den Bewegungsmaßen zeigte sich in der IG eine signifikante Verbesserung beim Ottschen-Zeichen, Schoberschen-Zeichen und der Atemumfangsdifferenz zu beiden Untersuchungszeitpunkten verglichen mit dem Ausgangswert. In Bezug auf die Medikamenteneinnahme zeigte sich bei der IG eine deutliche Reduktion des Schmerzmittelverbrauchs und der nichtsteroidalen Antiphlogistika über den gesamten Untersuchungszeitraum. Demgegenüber wurde in der KG eine Zunahme des Medikamentenverbrauchs ermittelt. In der

Gruppe Gesunde sind die Unterschiede der erhobenen Laborparameter über den gesamten Beobachtungszeitraum nicht signifikant. Bei den Entzündungsmarkern TNF- $\alpha$  und Interleukin-6 zeigten sich erwartungsgemäß signifikant niedrigere Werte bei der Gruppe Gesunde im Vergleich zu den beiden Patientengruppen.

## 7. Summary

Serial Whole-Body Cryotherapy (sWBC) is used in inflammatory rheumatic diseases. The aim of this therapy is to relieve pain, improve function and reduce pro-inflammatory cytokines. These desired effects have been observed in several studies. However, sWBC has so far only rarely been used for patients with spondyloarthropathies. Only few studies exist, often only with short-time follow up of data, leaving a gap in this research field. Therefore, an innovative technique, the novel criostream sWBC (single-person cabin with cold air cooled by liquid nitrogen) was applied and investigated in this study.

The study was conducted in a group of 47 patients with a definite diagnosis of spondyloarthropathy who received a stable medication and a multimodal rheumatologic complex treatment (MRCT). 26 of them were randomized to the intervention group (IG) and participated in 6 sessions of WBC over 14 days in addition to the MRCT. The other 21 age-matched patients received MRCT only and served as control group (CG). In addition, a third group termed healthy group (HG), comprising 29 individuals without a rheumatic disease, also received sWBC but did not participate in MRCT.

The following outcome parameters were assessed at the study visits V0 (baseline), V1 (immediately after the intervention) and V2 (after 3 months): visual analogue scale for pain (VAS), disease activity scores (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index [BASDAI]), parameters of physical functioning and activity (physical function questionnaire Hannover [FFbH], Health Assessment Questionnaire [HAQ], Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index [BASFI], Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index [BASMI], Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score [BAS-G]) as well as serum levels of anti- and pro-inflammatory cytokines (tumor-necrosis-factor[TNF]- $\alpha$ , interleukin-[IL]-6 and IL-10). Moreover physical examinations were conducted to measure the ability of patients' spinal mobility (Schober' s test, Ott' s test, finger-to-floor distance, occiput-to-wall distance, chest expansion).

For the IG at V1 and V2 vs. V0 a significant and sustained reduction of pain (VAS) and disease activity (BASDAI), as well as a significant and sustained improvement of FFbH, HAQ, BASFI, BASMI and BAS-G were observed. Furthermore, there was a significant reduction in TNF- $\alpha$  serum levels at V2 compared to the baseline. These effects were not observed for the CG. Physical examination, the above mentioned measures of spinal mobility showed a significant and sustained amelioration at V1 and V2 compared to baseline for Schober' s test, Ott' s test and chest expansion in the IG. Patients of the IG

also reported a decrease in the use of pain medication and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) immediately after the intervention and after 3 months, as well. In contrast, the CG increased their NSAIDs and pain medication application rate at V1 and V2 vs. V0. The HG showed no significant alteration of their measured laboratory parameters. Furthermore, the baseline levels of the pro-inflammatory cytokines TNF- $\alpha$  and IL-6 were significantly lower in the HG in comparison with the IG and CG.

## 8. Abkürzungsverzeichnis

a	Jahre
AS	ankylosierende Spondylitis
ASAS	Assessment of Spondyloarthritis international Society
AUD	Atemumfangsdifferenz
AZ	Aktenzeichen
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
BAS-G	Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score
BASMI	Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
BSR	Blutkörperchensenkungsreaktion
BWS	Brustwirbelsäule
°C	Grad Celsius
cm	Zentimeter
CRP	C-reaktives Protein
DISH	diffuse idiopathische skelettale Hyperostose
DMARDs	disease modifying antirheumatic drugs
DAS28	Disease Activity Score 28
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
ESR	Erythrozytensedimentationsrate
ESSG	European Spondyloarhtropathy Study Group
et al.	et aliter
EULAR	European League Against Rheumatism
FBA	Finger-Boden-Abstand
FFbH	Funktionsfragebogen Hannover

Fläche	Forestier-Zeichen, Hinterhaupt-Wandabstand
GKKT	Ganzkörperkältetherapie
h	Stunde
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HLA	Human Leukocyte Antigen
IG	Interventionsgruppe
IL-1	Interleukin-1
IL-6	Interleukin-6
IL-10	Interleukin-10
IS	Iliosakral
kg	Kilogramm
KG	Kontrollgruppe
kWh	Kilowattstunde
LWS	Lendenwirbelsäule
m	männlich
M	Mittelwert
Md	Median
MHC	Major Histocompatibility Complex
min	Minuten
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRCT	multimodal rheumatologic complex therapy
MRT	Magnetresonanztomographie
MRKT	multimodale rheumatologische Komplextherapie
MTX	Methotrexat
n	Stichprobenumfang
NRS	numerische Rating Skala

NSAR	Nichtsteroidale Antiphlogistika
n. s.	nicht signifikant
n. W.	nach Westergren
p = 0,05	Signifikanzniveau (Alpha-Niveau)
pg	Pikogramm
PSA	Psoriasisarthritis
Reha	Rehabilitation
R&D	Research and Development
SAPHO	Synovitis, Akne, Pustulosis, Hyperostose, Osteomyelitis
SD	Standardabweichung
sGKKT	serielle Ganzkörperkältetherapie
SpA	Spondyloarthritis / Spondyloarthritiden
STIR-Sequenz	short tau inversion recovery-Sequenz
sWBC	serial whole body cryotherapy
TENS	transkutane elektrische Nervenstimulation
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor-alpha
V0	Untersuchungszeitpunkt vor der ersten Therapie, bzw. bei Aufnahme in die Klinik
V1	Untersuchungszeitpunkt nach der letzten respektive sechsten Ganzkörperkältetherapie-Anwendung bzw. nach Entlassung aus der Klinik
V2	drei Monate nach Entlassung aus der Klinik bzw. drei Monate nach Abschluss der seriellen Ganzkörperkältetherapie
VAS	Visuelle Analogskala
w	weiblich
WBC	whole body cryotherapy

## 9. Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1</b>	Ankylosierende Spondylitis im "Endstadium" .....	8
<b>Abbildung 2</b>	Mazerationspräparat einer WS .....	9
<b>Abbildung 3</b>	ASAS-Kriterien für die axiale und periphere SpA (Lange 2016).....	16
<b>Abbildung 4</b>	radiomorphologisch unauffällige Iliosakral (IS)-Gelenke .....	17
<b>Abbildung 5</b>	bds. Ankylosierung der IS-Gelenke bei ankylosierender Spondylitis...	18
<b>Abbildung 6</b>	Ankylosierende Spondylitis.....	19
<b>Abbildung 7</b>	Syndesmophyt im thorakolumbalen Übergang bds. bei ankylosierender Spondylitis.....	19
<b>Abbildung 8</b>	Proband in der Kryosauna SPACE CABIN®.....	46
<b>Abbildung 9</b>	Proband in der Kryosauna SPACE CABIN®.....	47
<b>Abbildung 10</b>	Dewargefäß mit Flüssigstickstoff .....	47
<b>Abbildung 11</b>	Kryosauna in Betrieb mit geöffneter Kabinentür und stickstoffhaltigen Dämpfen .....	48
<b>Abbildung 12</b>	Kryosauna (Monoblock) mit einer Stufe zur Überwachung und geschlossener Tür .....	49
<b>Abbildung 13</b>	Absaugrohr zum Nachfüllen von Flüssigstickstoff aus dem Dewargefäß.....	49
<b>Abbildung 14</b>	Bedienungsdisplay der Kältekammer mit Not-Ausschalter.....	50
<b>Abbildung 15</b>	IL-6 im zeitlichen Verlauf bei den drei Gruppen .....	57
<b>Abbildung 16</b>	TNF- $\alpha$ im zeitlichen Verlauf bei der IG.....	58
<b>Abbildung 17</b>	TNF- $\alpha$ im zeitlichen Verlauf bei den drei Gruppen .....	59
<b>Abbildung 18</b>	IL-10 im zeitlichen Verlauf bei der KG .....	60
<b>Abbildung 19</b>	VAS im zeitlichen Verlauf bei der IG.....	62
<b>Abbildung 20</b>	VAS im zeitlichen Verlauf bei den beiden Patientengruppen .....	62
<b>Abbildung 21</b>	FFbH im zeitlichen Verlauf bei der IG .....	63
<b>Abbildung 22</b>	HAQ im zeitlichen Verlauf bei der IG .....	65
<b>Abbildung 23</b>	BASDAI im zeitlichen Verlauf bei der IG .....	66
<b>Abbildung 24</b>	BASDAI im zeitlichen Verlauf bei der IG und KG .....	67
<b>Abbildung 25</b>	BASFI im zeitlichen Verlauf bei der IG.....	68
<b>Abbildung 26</b>	BASFI im zeitlichen Verlauf bei den beiden Patientengruppen .....	69
<b>Abbildung 27</b>	BASMI im zeitlichen Verlauf bei der IG .....	70
<b>Abbildung 28</b>	BASMI im zeitlichen Verlauf bei der KG .....	71
<b>Abbildung 29</b>	BASMI im zeitlichen Verlauf bei der IG und KG .....	72
<b>Abbildung 30</b>	BAS-G im zeitlichen Verlauf bei der IG .....	73
<b>Abbildung 31</b>	BAS-G im zeitlichen Verlauf bei den beiden Patientengruppen .....	74

<b>Abbildung 32</b>	Ottsches-Zeichen im zeitlichen Verlauf bei der IG .....	75
<b>Abbildung 33</b>	Ottsches-Zeichen im zeitlichen Verlauf bei der IG und KG .....	76
<b>Abbildung 34</b>	Schobersches-Zeichen im zeitlichen Verlauf bei der IG .....	77
<b>Abbildung 35</b>	Schobersches-Zeichen im zeitlichen Verlauf bei der KG .....	78
<b>Abbildung 36</b>	Schobersches-Zeichen im zeitlichen Verlauf bei den beiden Patientengruppen .....	78
<b>Abbildung 37</b>	FBA im zeitlichen Verlauf bei der IG .....	80
<b>Abbildung 38</b>	FBA im zeitlichen Verlauf bei der KG.....	81
<b>Abbildung 39</b>	FBA im zeitlichen Verlauf bei der IG und KG .....	81
<b>Abbildung 40</b>	AUD im zeitlichen Verlauf bei der IG .....	83
<b>Abbildung 41</b>	AUD im zeitlichen Verlauf bei der KG .....	84
<b>Abbildung 42</b>	AUD im zeitlichen Verlauf bei den beiden Patientengruppen.....	84
<b>Abbildung 43</b>	Hautirritationen der linken Wade .....	92

## 10. Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1</b>	Modifizierte New-York-Kriterien nach van der Linden (1984) (van der Linden, S et al. 1984) .....	13
<b>Tabelle 2</b>	Kriterien für Spondyloarthritis nach Amor, Dougados und Mijiyawa (Amor et al. 1990) aus Bach und Keck 2002 .....	13
<b>Tabelle 3</b>	Kriterien zur Diagnose entzündlicher muskuloskeletaler Erkrankungen (Taylor et al. 2006) .....	15
<b>Tabelle 4</b>	Radiologische Einteilung der Iliosakralarthritis (Bennet und Burch 1967); (van der Linden, S et al. 1984) .....	17
<b>Tabelle 5</b>	Stichprobe .....	42
<b>Tabelle 6</b>	Entwicklung der IL-6-Werte in pg/ml .....	56
<b>Tabelle 7</b>	Entwicklung der TNF- $\alpha$ -Werte in pg/ml .....	58
<b>Tabelle 8</b>	Entwicklung der BSG-Werte von Interventions- und Kontrollgruppe .....	59
<b>Tabelle 9</b>	Entwicklung der IL-10-Werte in pg/ml .....	60
<b>Tabelle 10</b>	Entwicklung der Schmerzbewertung mittels VAS von Interventions- und Kontrollgruppe .....	61
<b>Tabelle 11</b>	Entwicklung der FFbH-Werte von Interventions- und Kontrollgruppe .....	63
<b>Tabelle 12</b>	Entwicklung der HAQ-Werte von Interventions- und Kontrollgruppe .....	64
<b>Tabelle 13</b>	Entwicklung der BASDAI-Werte von Interventions- und Kontrollgruppe .....	66
<b>Tabelle 14</b>	Entwicklung der BASFI-Werte von Interventions- und Kontrollgruppe .....	68
<b>Tabelle 15</b>	Entwicklung der BASMI-Werte von Interventions- und Kontrollgruppe .....	70
<b>Tabelle 16</b>	Entwicklung der BAS-G-Werte von Interventions- und Kontrollgruppe .....	73
<b>Tabelle 17</b>	Entwicklung der Werte des Ott-Zeichens von Interventions- und Kontrollgruppe .....	75
<b>Tabelle 18</b>	Entwicklung der Werte des Schober-Zeichens von Interventions- und Kontrollgruppe .....	77
<b>Tabelle 19</b>	Entwicklung der FBA-Werte von Interventions- und Kontrollgruppe .....	79
<b>Tabelle 20</b>	Entwicklung der Werte des Flèche-Zeichens von Interventions- und Kontrollgruppe .....	82
<b>Tabelle 21</b>	Entwicklung der AUD-Werte von Interventions- und Kontrollgruppe .....	83
<b>Tabelle 22</b>	Medikation (NSAR-Einnahme) der Interventionsgruppe mit serieller GKKT .....	85
<b>Tabelle 23</b>	Medikation (Analgetika-Einnahme) der Interventionsgruppe mit serieller GKKT .....	86
<b>Tabelle 24</b>	Medikation (NSAR-Einnahme) der Kontrollgruppe .....	87
<b>Tabelle 25</b>	Medikation (Analgetika-Einnahme) der Kontrollgruppe .....	87

<b>Tabelle 26</b> Medikation (Prednisolon-Einnahme) der Kontrollgruppe.....	88
<b>Tabelle 27</b> Patientenzufriedenheit.....	89
<b>Tabelle 28</b> Einschätzung der Wirksamkeit der GKKT.....	90
<b>Tabelle 29</b> Einschätzung der Wichtigkeit der GKKT.....	91
<b>Tabelle 30</b> Nebenwirkungen der GKKT.....	92

## 11. Literaturverzeichnis

Albrecht, K, Huscher, D. Verordnen wir ausreichend Physikalische Medizin? Aktuelle Daten aus der Kerndokumentation der Arbeitsgemeinschaft Regionaler Kooperativer Rheumazentren. *Akt Rheumatol* 2017;76(1):50-57.

Amor, B, Dougados, M, Mijiyawa, M. Critères de classification des spondylarthropathies. *Rev Rhum mal osteoartic* 1990;57(2):85–89.

Arnett, F. C. Seronegative spondylarthropathies. *Bull Rheum Dis* 1987;37(1):1–12.

Arnold, I, Guttke, T. Physikalische Therapie im Kontext orthopädischer Rheumatologie. Physiotherapie, Kryotherapie, ESWL, lokale Injektionen. *Orthopade* 2012;41(7):520–525.

Bach, GL, Keck, E. *Rheumatologie. Ein Basisbuch ; mit 180 Tabellen // Ein Basisbuch.* Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges.; WVG, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2002.

Banfi, G, Lombardi, G, Colombini, A, Melegati, G. Whole-body cryotherapy in athletes. *Sports Med* 2010;40(6):509–517.

Baraliakos, X, Davis, J, Tsuji, W, Braun, J. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor alpha receptor fusion protein etanercept. *Arthritis Rheum* 2005;52(4):1216–1223.

Baraliakos, X, Listing, J, Fritz, C, Haibel, H, Alten, R, Burmester, GR et al. Persistent clinical efficacy and safety of infliximab in ankylosing spondylitis after 8 years--early clinical response predicts long-term outcome. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(9):1690–1699.

Baraliakos, X, Listing, J, Rudwaleit, M, Sieper, J, Braun, J. Development of a radiographic scoring tool for ankylosing spondylitis only based on bone formation: addition of the thoracic spine improves sensitivity to change. *Arthritis Rheum* 2009;61(6):764–771.

Barkham, N, Keen, HI, Coates, LC, O'Connor, P, Hensor, E, Fraser, AD et al. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. *Arthritis Rheum* 2009;60(4):946–954.

Bärlocher, CB, Krauss, JK, Seiler, RW. Kryorhizotomy: an alternative technique for lumbar medial branch rhizotomy in lumbar facet syndrome. *J Neurosurg* 2003;98(1 Suppl):14–20.

Bärlocher, F. *Biostatistik. Praktische Einführung in Konzepte und Methoden ; 20 Tabellen.* Stuttgart [u.a.]: Thieme, 1999.

Basavaraj, KH, Ashok, NM, Rashmi, R, Praveen, TK. The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. *Int J Dermatol* 2010;49(12):1351–1361.

Benitez-Del-Castillo, JM, Garcia-Sanchez, J, Iradier, T, Bañares, A. Sulfasalazine in the prevention of anterior uveitis associated with ankylosing spondylitis. *Eye (Lond)* 2000;14(Pt 3A):340–343.

Bennet, PH, Burch, TA. The New York symposium on population studies in rheumatic diseases: new diagnostic criteria. *Bull Rheum Dis* 1967;17:453–458.

Birwe, G, Fricke, R, Hartmann, R. Ganzkörperkältetherapie. Beeinflussung der subjektiven Beschwerdelinderung und der Gelenkfunktion. *Z Phys Med Balneol Med Klimatol* 1989a;18:11-15.

Birwe, G, Taghawinejad, M, Fricke, R, Hartmann, R. Ganzkörperkältetherapie (GKKT) Beeinflussung hämatologischer und entzündlicher Laborparameter. *Z Phys Med Balneol Med Klimatol* 1989b;18:16-22.

Bolten, W, Krüger, K, Reiter, S. Nichtsteroidale Antirheumatika, aktualisierte Empfehlungen zur Verordnung. Online verfügbar unter [http://dgrh.de/fileadmin/media/Praxis\\_\\_\\_Klinik/Therapie-Empfehlungen/Nichtsteroidale\\_Antirheumatika\\_2009\\_final.pdf](http://dgrh.de/fileadmin/media/Praxis___Klinik/Therapie-Empfehlungen/Nichtsteroidale_Antirheumatika_2009_final.pdf), 2009. Zuletzt geprüft am 04.06.2017.

Brandt, J, Westhoff, G, Rudwaleit, M, Listing, J, Zink, A, Braun, J, Sieper, J. Validierung einer deutschen Version des Fragebogens BASDAI zur Messung der Krankheitsaktivität bei ankylosierender Spondylitis. *Z Rheumatol* 2003;62(3):264–273.

Braun, J, Baraliakos, X, Listing, J, Fritz, C, Alten, R, Burmester, G et al. Persistent clinical efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor alpha therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 5 years: evidence for different types of response. *Ann Rheum Dis* 2008;67(3):340–345.

Braun, J, Baraliakos, X, Listing, J, Sieper, J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2005;52(8):2447–2451.

Braun, J, Bollow, M, Remlinger, G, Eggens, U, Rudwaleit, M, Distler, A, Sieper, J. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998;41(1):58–67.

Braun, J, Brandt, J, Listing, J, Zink, A, Alten, R, Golder, W et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002;359(9313):1187–1193.

Braun, J, Davis, J, Dougados, M, Sieper, J, van der Linden, S, van der Heijde, D. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006a;65(3):316–320.

Braun, J, Landewé, R, Hermann, KG, Han, J, Yan, S, Williamson, P, van der Heijde, D. Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 2006b;54(5):1646–1652.

Braun, J, Pham, T, Sieper, J, Davis, J, van der Linden, S, Dougados, M, van der Heijde, D. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(9):817–824.

Braun, J, Rudwaleit, M, Sieper, J. Spondyloarthritiden. *Internist (Berl)* 2011;52(6):657–670.

- Braun, J, Sieper, J. Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007;369(9570):1379–1390.
- Braun, J, Sieper, J. Spondyloarthritiden. *Z Rheumatol* 2010;69(5):425-32.
- Braun, J, Sieper, J. Axiale Spondyloarthritis. 3., [neubearb.] Aufl. Bremen, London, Boston, Mass: UNI-MED-Verl (UNI-MED science), 2014.
- Braun, KP, Brookman-Amisshah, S, Geissler, K, Ast, D, May, M, Ernst, H. Ganzkörperkryotherapie bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. Eine prospektive Studie. *Med Klin (Munich)* 2009;104(3):192–196.
- Breban, M, Ravaud, P, Claudepierre, P, Baron, G, Henry, YD, Hudry, C et al. Maintenance of infliximab treatment in ankylosing spondylitis: results of a one-year randomized controlled trial comparing systematic versus on-demand treatment. *Arthritis Rheum* 2008;58(1):88–97.
- Calin, A, Garrett, S, Whitelock, HC, Kennedy, LG, O'Hea, J, Mallorie, P, Jenkinson, T. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994;21(12):2281–2285.
- Calin, A, Kaye, B, Sternberg, M, Antell, B, Chan, M. The prevalence and nature of back pain in an industrial complex: a questionnaire and radiographic and HLA analysis. *Spine (Phila Pa 1976)* 1980;5(2):201–205.
- Cholewka, A, Drzazga, Z, Sieroń, A. Monitoring of whole body cryotherapy effects by thermal imaging: preliminary report. *Phys Med* 2006;22(2):57–62.
- Cohen, JD, Bournerias, I, Buffard, V, Paufler, A, Chevalier, X, Bagot, M, Claudepierre, P. Psoriasis induced by tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy: a case series. *J Rheumatol* 2007;34(2):380–385.
- Costello, JT, Algar, LA, Donnelly, AE. Effects of whole-body cryotherapy (-110 °C) on proprioception and indices of muscle damage. *Scand J Med Sci Sports* 2012;22(2):190–198.
- Cryomed. Cryomed®. Online verfügbar unter <http://www.healthycold.com/?lang=de>, 2014. Zuletzt geprüft am 04.06.2017.
- Cryomed s.r.o. KRYOSAUNA "SPACE CABIN®". Bedienungshandbuch, 2012.
- Dagfinrud, H, Kjekken, I, Mowinckel, P, Hagen, KB, Kvien, TK. Impact of functional impairment in ankylosing spondylitis: impairment, activity limitation, and participation restrictions. *J Rheumatol* 2005;32(3):516–523.
- Davis, JC Jr, van der Heijde, D, Braun, J, Dougados, M, Cush, J, Clegg, DO et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48(11):3230–3236.
- Dischereit, G, Neumann, N, Müller-Ladner, U, Kürten, B, Lange, U. Einfluss einer seriellen niedrig-dosierten Radonstollen-Hyperthermie auf Schmerz, Krankheitsaktivität und zentrale Zytokine des Knochenmetabolismus bei ankylosierender Spondylitis – eine Prospektivstudie. The Impact of serial Low-dose Radon Hyperthermia Exposure on Pain, Disease Activity and Pivotal Cytokines of Bone Metabolism in Ankylosing Spondylitis – A Prospective Study. *Akt Rheumatol* 2014;39(5):304–309.

- Dornblüth, O.; Pschyrembel, W. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. [... enthält ... 330 Tabellen]. 260., neu bearb. Aufl. Berlin [u.a.]: de Gruyter, 2004.
- Dougados, M, Combe, B, Braun, J, Landewé, R, Sibia, J, Cantagrel, A et al. A randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial of etanercept in adults with refractory heel enthesitis in spondyloarthritis: the HEEL trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69(8):1430–1435.
- Dougados, M, van der Linden, S, Juhlin, R, Huitfeldt, B, Amor, B, Calin, A et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991;34(10):1218–1227.
- Dougados, M, van der Linden, S, Leirisalo-Repo, M, Huitfeldt, B, Juhlin, R, Veys, E et al. Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1995;38(5):618–627.
- Dugué, B, Smolander, J, Westerlund, T, Oksa, J, Nieminen, R, Moilanen, E, Mikkelsen, M. Acute and long-term effects of winter swimming and whole-body cryotherapy on plasma antioxidative capacity in healthy women. *Scand J Clin Lab Invest* 2005;65(5):395–402.
- Dunky, A. *Praktische Rheumatologie*. 5., aktualisierte und erw. Aufl. Wien: Springer, 2012.
- Ernst, E, Fialka, V. Ice freezes pain? A review of the clinical effectiveness of analgesic cold therapy. *J Pain Symptom Manage* 1994;9(1):56–59.
- Feldtkeller, E, Khan, MA, van der Heijde, D, van der Linden, S, Braun, J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2003;23(2):61–66.
- Fonda, B, De Nardi, M, Sarabon, N. Effects of whole-body cryotherapy duration on thermal and cardio-vascular response. *J Therm Biol* 2014;42:52–55.
- Fricke, R. Ganzkörperkältetherapie in einer Kältekammer mit Temperaturen um - 110 °C. *Z Phys Med Balneol Med Klimatol* 1989;18:1–10.
- Fricke, R, Richter, C, Fricke, B. Cytokine reduction and immunomodulation without stress provoking by whole body cryotherapy at -110 °C in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Rheumatologica* 1998;Suppl(36):191.
- Fries, JF. The assessment of disability: from first to future principles. *Br J Rheumatol* 1983;22(3 Suppl):48–58.
- Fries, JF, Spitz, P, Kraines, RG, Holman, HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980;23(2):137–145.
- Garrett, S, Jenkinson, T, Kennedy, LG, Whitelock, H, Gaisford, P, Calin, A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994;21(12):2286–2291.
- Gaston, JS. Pathogenic role of gut inflammation in the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 1997;9(4):302–307.
- Gran, JT, Husby, G. The epidemiology of ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 1993;22(5):319–334.

Haibel, H, Rudwaleit, M, Listing, J, Heldmann, F, Wong, RL, Kupper, H et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum* 2008;58(7):1981–1991.

Heisel, J. *Fachlexikon Orthopädie – Wirbelsäule // Fachlexikon Orthopädie. Wirbelsäule*. Landsberg/Lech: Ecomed, 1999.

Heldmann, F, Brandt, J, van der Horst-Bruinsma, IE, Landewe, R, Sieper, J, Burmester, GR et al. The European ankylosing spondylitis infliximab cohort (EASIC): a European multicentre study of long term outcomes in patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29(4):672–680.

Hermann, J. Kryotherapie. *Z Rheumatol* 2009;68(7):539–541.

Hettich, A. Bedienungsanleitung. ROTANTA 96 ROTANTA 96 R ROTANTA 96 RC. Online verfügbar unter <http://www.geminibv.nl/labware/hettich-rotanta-96-4460-centrifuge/hettich-rotanta-96-centrifuge.pdf>, 1996. Zuletzt geprüft am 04.06.2017.

Hippocrates, Kapferer, R, Sticker, G. *Die Werke des Hippokrates. Die hippokratische Schriftensammlung in neuer deutscher Uebersetzung*. 1. Aufl. 1995. [S.I.]: Anger-Verlag Eick, 1995.

Hirvonen, HE, Mikkelsen, MK, Kautiainen, H, Pohjolainen, TH, Leirisalo-Repo, M. Effectiveness of different cryotherapies on pain and disease activity in active rheumatoid arthritis. A randomised single blinded controlled trial. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(3):295–301.

Jenkinson, TR, Mallorie, PA, Whitelock, HC, Kennedy, LG, Garrett, SL, Calin, A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol* 1994;21(9):1694–1698.

Joch, W, Fricke, R, Ückert, S. Zum Einfluss von Kälte auf die sportliche Leistung. *Leistungssport* 2002;32(2):11–15.

Joch, W, Ückert, S. Auswirkungen der Ganzkörperkältetherapie bei von - 110 ° Celsius auf die Herzfrequenz bei Ausdauerbelastungen und in Ruhe. *Phys Med Rehab Kuror* 2004;14:146–150.

Jones, SD, Steiner, A, Garrett, SL, Calin, A. The Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score (BAS-G). *Br J Rheumatol* 1996;35(1):66–71.

Jung, B, Stengel, D. *Statistik und Aufbereitung klinischer Daten*. 13 Tabellen. Stuttgart [u.a.]: Thieme, 2010.

Kellgren, JH. Diagnostic criteria for population studies. *Bull Rheum Dis* 1962;13:291–292.

Kiltz, U, Braun, J. *Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen*. Unter Mitarbeit von W. Mau, M. Rudwaleit, J. Sieper und B. Swoboda. Online verfügbar unter [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/060-003l\\_S3\\_Axiale\\_Spondyloarthritis\\_Morbus\\_Bechterew\\_2013-11.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-003l_S3_Axiale_Spondyloarthritis_Morbus_Bechterew_2013-11.pdf), 2013. Zuletzt geprüft am 04.06.2017.

Kiltz, U, Sieper, J, Braun, J. ASAS-Empfehlungen zur Anwendung von TNF-Blockern bei Patienten mit axialer Spondyloarthritis. Evaluation des Updates von 2010 im deutschsprachigen Raum. *Z Rheumatol* 2013;72(1):81–88.

Kneipp, S. *Meine Wasserkur*. 8. Aufl. Stuttgart: TRIAS, 2010.

Köhler, L, Zeidler, H. 3 Spondyloarthritiden. 3.4 Spondyloarthritiden. Online verfügbar unter <http://dgrh.de/?id=1928>, 2007. Zuletzt geprüft am 04.06.2017.

Ksiezopolska-Pietrzak, K. Cryotherapy in osteoporosis. *Pol Merkur Lekarski* 1998;5(28):222–224.

Kuipers, J, Zeidler, H, Köhler, L. *Medial Rheumatologie. Kriterien für die Klassifikation, Diagnose, Aktivität und Prognose rheumatologischer Erkrankungen*. 1. Aufl. Friedrichshafen: Wiskom, 2006.

Lange, U. Differenzialindikative Verordnung bei ankylosierender Spondylitis. *Zeitschrift für Orthopädie und Rheumatologie* 2010;30:329–333.

Lange, U. *Physikalische Medizin in der Rheumatologie*. 2. Auflage: Ligatur-Verlag, 2012.

Lange, U. Konservative Therapie bei Spondyloarthritis: Stadien adaptiert und evidenzbasiert. *Conservative Therapy for Spondyloarthritis: Stage-Adapted and Evidence-Based*. *Akt Rheumatol* 2013;38(02):97–103.

Lange, U. Seronegative Spondyloarthritiden: Gemeinsamkeiten, Diagnostik inklusive konventionellem Röntgen und Magnetresonanztomografie. *Nuklearmediziner* 2016;39(01):35–41.

Lange, U, Kürten, B, Müller-Ladner, U, Uhlemann, C. Physikalisch-therapeutische und rehabilitative Maßnahmen bei der ankylosierenden Spondylitis. Status quo und was spricht im Zeitalter der Anti-Zytokin-Therapie noch dafür? *Z Rheumatol* 2007;66(8):727–733.

Lange, U, Rehart, S. Stellenwert und Bedeutung der physikalischen Medizin im Kontext der konservativen Therapie bei rheumatologischen Patienten. *Orthopäde* 2013;42(10):813–821.

Lange, U, Uhlemann, C, Müller-Ladner, U. Serielle Ganzkörperkältetherapie im Criostream bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen: Eine Pilotstudie. *Med Klin (Munich)* 2008;103(6):383–388.

Langer, HE. FFbH (Funktionsfragebogen Hannover). Online verfügbar unter <http://www.rheuma-online.de/a-z/f/ffbh-funktionsfragebogen-hannover.html>. Zuletzt geprüft am 04.06.2017.

Langer, HE. HAQ (Health Assessment Questionnaire). Online verfügbar unter <http://www.rheuma-online.de/a-z/h/haq-health-assessment-questionnaire.html>. Zuletzt geprüft am 04.06.2017.

Langer, HE. Visuelle Analogskala (VAS). Online verfügbar unter <http://www.rheuma-online.de/a-z/v/visuelle-analogskala-vas.html>. Zuletzt geprüft am 04.06.2017.

Lautenschläger, J, Mau, W, Kohlmann, T, Raspe, HH, Struve, F, Brückle, W, Zeidler, H. Vergleichende Evaluation einer deutschen Version des Health Assessment Questionnaires (HAQ) und des Funktionsfragebogens Hannover (FFbH). *Z Rheumatol* 1997;56(3):144–155.

Lemmel, EM, Gross, WL, Herzer, P, Märker-Herrmann, E, Manger, ED. *Rheumatologie. Internist (Berl)* 1998;39(4):368–372.

Leppäluoto, J, Westerlund, T, Huttunen, P, Oksa, J, Smolander, J, Dugué, B, Mikkelsen, M. Effects of long-term whole-body cold exposures on plasma concentrations of ACTH, beta-endorphin, cortisol, catecholamines and cytokines in healthy females. *Scand J Clin Lab Invest* 2008;68(2):145–153.

Li, EK, Griffith, JF, Lee, VW, Wang, YX, Li, TK, Lee, KK, Tam, LS. Short-term efficacy of combination methotrexate and infliximab in patients with ankylosing spondylitis: a clinical and magnetic resonance imaging correlation. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(9):1358–1363.

Macrae, IF, Wright, V. Measurement of back movement. *Ann Rheum Dis* 1969;28(6):584–589.

Manger, B, Schulze-Koops, H, Schmidt, KL, Arbogast, M. *Checkliste Rheumatologie*. 4., vollst. überarb. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme, 2012.

Martin, M, Resch, K. *Immunologie*. Stuttgart: UTB (3174: basics), 2009.

Martín-Mola, E, Sieper, J, Leirisalo-Repo, M, Dijkmans, BA, Vlahos, B, Pedersen, R et al. Sustained efficacy and safety, including patient-reported outcomes, with etanercept treatment over 5 years in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28(2):238–245.

Mau, W, Listing, J, Huscher, D, Zeidler, H, Zink, A. Employment across chronic inflammatory rheumatic diseases and comparison with the general population. *J Rheumatol* 2005;32(4):721–728.

Meier, FM, Müller-Ladner, U, Lange, U. Efficacy of intensive physiotherapy in combination with low-dose etanercept in active spondyloarthritis: a monocentric pilot study. *J Rheumatol* 2014;41(9):1897–1898.

Metzger, D, Zwingmann, C, Protz, W, Jäckel, WH. Die Bedeutung der Ganzkörperkältetherapie im Rahmen der Rehabilitation bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen.--Ergebnisse einer Pilotstudie. *Rehabilitation (Stuttg)* 2000;39(2):93–100

Miller, E, Mrowicka, M, Malinowska, K, Zołyński, K, Kedziora, J. Effects of the whole-body cryotherapy on a total antioxidative status and activities of some antioxidative enzymes in blood of patients with multiple sclerosis-preliminary study. *J Med Invest* 2010;57(1-2):168–173.

Mogk, M. *Fa. Moredata*, Gießen, 2016.

Moll, JM, Wright, V. (1973). Familial occurrence of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1973;32(3):181–201.

Offenbächer, M, Stucki, G. Physical therapy in the treatment of fibromyalgia. *Scand J Rheumatol Suppl* 2000;113:78–85.

Papenfuss, W. Die Kraft aus der Kälte. Ganzkörperkältetherapie bei -110° Celsius: eine physikalische Kurzzeittherapie mit Langzeitwirkung. Regensburg: Ed. K, 2005.

Pournot, H, Bieuzen, F, Louis, J, Mounier, R, Fillard, JR, Barbiche, E, Hausswirth, C. Time-course of changes in inflammatory response after whole-body cryotherapy multi exposures following severe exercise. PLoS One 2011;6(7):e22748.

R&D Systems, Inc. Quantikine ELISA Human IL-10 Immunoassay. Online verfügbar unter <https://resources.rndsystems.com/pdfs/datasheets/d1000b.pdf>. Zuletzt geprüft am 04.06.2017.

R&D Systems, Inc. Quantikine ELISA Human IL-6 Immunoassay. Online verfügbar unter <https://resources.rndsystems.com/pdfs/datasheets/d6050.pdf>. Zuletzt geprüft am 04.06.2017.

R&D Systems, Inc. Quantikine ELISA Human TNF- $\alpha$  Immunoassay. Online verfügbar unter <https://resources.rndsystems.com/pdfs/datasheets/dta00c.pdf>. Zuletzt geprüft am 04.06.2017.

Raspe, HH, Hagedorn, U, Kohlmann, T, Mattussek S. Der Funktionsfragebogen Hannover (FFbH): Ein Instrument zur Funktionsdiagnostik bei polyartikulären Gelenkerkrankungen. Stuttgart: Schattauer, 1999.

Rassow, J. Biochemie. 50 Tabellen. Stuttgart: Thieme, 2006.

Reuter, P. Springer Lexikon Medizin. Berlin: Springer, 2004.

Rink, L, Haase, H, Kruse, A. (2015). Immunologie für Einsteiger. 2., neu bearb. und aktualisierte Aufl. Berlin [u.a.]: Springer Spektrum, 2015.

Rudwaleit, M, Jurik, AG, Hermann, KG, Landewé, R, van der Heijde, D, Baraliakos, X et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. Ann Rheum Dis 2009a;68(10):1520–1527.

Rudwaleit, M, van der Heijde, D, Landewé, R, Listing, J, Akkoc, N, Brandt, J et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis 2009b;68(6):777–783.

Ruof, J, Sangha, O, Stucki, G. Evaluation einer deutschen Version des Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) und Dougados Functional Index (D-FI). Z Rheumatol 1999;58(4):218–225.

Rymaszewska, J, Ramsey, D, Chłodzińska-Kiejna, S. (2008). Whole-body cryotherapy as adjunct treatment of depressive and anxiety disorders. Arch Immunol Ther Exp (Warsz) 2008;56(1):63–68.

Samborski, W, Sobieska, M, Mackiewicz, T, Stratz, T, Mennet, M, Müller, W. Kann die Thermotheapie bei der Spondylitis ankylosans zur Aktivierung der Erkrankung führen? Z Rheumatol 1992;51(3):127–131.

Sarstedt. Bedienungsanleitung. Online verfügbar unter [https://www.sarstedt.com/fileadmin/user\\_upload/99\\_Broschueren/Deutsch/318\\_Sediplus\\_Systemloesungen\\_D\\_0710.pdf](https://www.sarstedt.com/fileadmin/user_upload/99_Broschueren/Deutsch/318_Sediplus_Systemloesungen_D_0710.pdf). Zuletzt geprüft am 04.06.2017.

Schlosstein, L, Terasaki, PI, Bluestone, R, Pearson, CM. High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis. *N Engl J Med* 1973;288(14):704–706.

Schumacher, M, Schulgen, G. *Methodik klinischer Studien. Methodische Grundlagen der Planung, Durchführung und Auswertung. 2., überarbeitete und erw. Aufl.* Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2007.

Schünke, M, Schulte, E, Schumacher, U, Voll, M, Wesker, K. *Prometheus Lernatlas der Anatomie Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem // Prometheus. LernAtlas der Anatomie. 2. Auflage überarbeitet und erweitert!* Stuttgart: Thieme, 2007 // 2005-.

Schütt, C, Bröker, B. *Grundwissen Immunologie. 3. Aufl.* Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag, 2011.

Selfe, J, Alexander, J, Costello, JT, May, K, Garratt, N, Atkins, S et al. The effect of three different (-135°C) whole body cryotherapy exposure durations on elite rugby league players. *PLoS One* 2014;9(1):e86420.

Senne, IB. *Effekte der Ganzkörperkältekammer bei Patienten mit Spondylitis ankylosans. Inauguraldissertation, Ruhr-Universität Bochum.* Online verfügbar unter <http://www-brs.ub.ruhr-uni-bochum.de/netahtml/HSS/Diss/SennelsabellBarbara/diss.pdf>, 2002. Zuletzt geprüft am 04.06.2017.

Sieper, J, Koenig, A, Baumgartner, S, Wishneski, C, Foehl, J, Vlahos, B, Freundlich, B. Analysis of uveitis rates across all etanercept ankylosing spondylitis clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2010;69(1):226–229.

Stanek, A, Cholewka, A, Gadula, J, Drzazga, Z.; Sieron, A.; Sieron-Stoltny, K. Can Whole-Body Cryotherapy with Subsequent Kinesiotherapy Procedures in Closed Type Cryogenic Chamber Improve BASDAI, BASFI, and Some Spine Mobility Parameters and Decrease Pain Intensity in Patients with Ankylosing Spondylitis? *Biomed Res Int* 2015;2015:404259.

Stanek, A, Sieroń, A, Cieślak, G, Matyszkiewicz, B, Rozmus-Kuczia, I. The impact of whole-body cryotherapy on parameters of spinal mobility in patients with ankylosing spondylitis. *Ortop Traumatol Rehabil* 2005;7(5):549–554.

Tarner, IH, Müller-Ladner, U, Uhlemann, C, Lange, U. The effect of mild whole-body hyperthermia on systemic levels of TNF-alpha, IL-1beta, and IL-6 in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2009;28(4):397–402.

Taylor, W, Gladman, D, Helliwell, P, Marchesoni, A, Mease, P, Mielants, H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;54(8):2665–2673.

van der Heijde, D, Kivitz, A, Schiff, MH, Sieper, J, Dijkmans, BA.; Braun, J et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006;54(7):2136–2146.

van der Heijde, D, Revicki, DA, Gooch, KL, Wong, RL, Kupper, H, Harnam, N et al. Physical function, disease activity, and health-related quality-of-life outcomes after 3 years of adalimumab treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* 2009;11(4):R124.

van der Heijde, D, Sieper, J, Maksymowych, WP, Dougados, M, Burgos-Vargas, R, Landewé, R et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(6):905–908.

van der Linden, S, Valkenburg, HA, Cats, A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27(4):361–368.

Vander Cruyssen, B, Muñoz-Gomariz, E, Font, P, Mulero, J, de Vlam, K, Boonen, A et al. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(1):73–81.

Wanders, A, van der Heijde, D, Landewé, R, Béhier, JM, Calin, A, Olivieri, I et al. Non-steroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005;52(6):1756–1765.

Ward, MM, Reveille, JD, Learch, TJ, Davis, JC, Weisman, MH. Impact of ankylosing spondylitis on work and family life: comparisons with the US population. *Arthritis Rheum* 2008;59(4):497–503.

Yamauchi, T. Whole body cryotherapy is a method of extreme cold -175° C treatment initially used for rheumatoid arthritis. *Z Phys Med Balneol Med Klimatol* 1986;15:311.

Zimmer MedizinSysteme GmbH. Zimmer MedizinSysteme. Online verfügbar unter [http://wholebody-cryotherapy.com/fileadmin/content/files/Downloads/Ganzk%C3%B6rperkryotherapie\\_\\_GKKT\\_\\_Die\\_K%C3%A4ltekammer\\_icelab.pdf](http://wholebody-cryotherapy.com/fileadmin/content/files/Downloads/Ganzk%C3%B6rperkryotherapie__GKKT__Die_K%C3%A4ltekammer_icelab.pdf). Zuletzt geprüft am 04.06.2017.

Zink, A, Albrecht, K. Wie häufig sind muskuloskeletale Erkrankungen in Deutschland? *Z Rheumatol* 2016;75(4):346–353.

Zochling, J, van der Heijde, D, Dougados, M, Braun, J. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65(4):423–432.

## **12. Anhang**

### **12.1 Fragebögen**

## VAS/Patientenzufriedenheit/Wirksamkeit/Wichtigkeit

### Visuelle Analogskala

Wie beurteilen Sie Ihre **aktuelle Schmerzstärke**?

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

Keine  
Schmerzen

Starke  
Schmerzen

### Patientenzufriedenheit

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

① 1 ② 2 ③ 3 ④ 4 ⑤ 5 ⑥ 6

Sehr gut

ungenügend

### Wirksamkeit und Wichtigkeit

Wie beurteilen Sie die **Wirksamkeit** der Therapie?

sehr wirksam

wirksam

weniger wirksam

unwirksam

Wie beurteilen Sie die **Wichtigkeit** der Therapie?

sehr wichtig

wichtig

weniger wichtig

unwichtig

## FFbH – Funktionsfragebogen Hannover Rheumatoide Arthritis

Name \_\_\_\_\_ Geb.-Datum \_\_\_\_\_ Datum \_\_\_\_\_ Seite 1/2

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

Sie haben drei Antwortmöglichkeiten:

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



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

Fortsetzung auf Seite 2

## FFbH – Funktionsfragebogen Hannover Rheumatoide Arthritis

Name \_\_\_\_\_ Geb.-Datum \_\_\_\_\_ Datum \_\_\_\_\_ Seite 2/2

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

Summe Punkte:  ①

### Berechnung des FFbH:

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

### Verweise:

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

# HAQ – Health Assessment Questionnaire

## Rheumatoide Arthritis

Name \_\_\_\_\_ Geb.-Datum \_\_\_\_\_ Datum \_\_\_\_\_ Seite 1/3

Bitte kreuzen Sie die Antwort an, die am besten Ihre Fähigkeiten während der letzten Woche beschreibt.

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

Fortsetzung auf Seite 2

# HAQ – Health Assessment Questionnaire

## Rheumatoide Arthritis

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

	OHNE Jede Schwie- rigkeit	MIT EINIGEN Schwie- rigkeiten	MIT GROSSEN Schwie- rigkeiten	Nicht dazu in der Lage	
<b>Berechnung:</b>					
Übertrag Punkte Seite 1:					<input type="text"/>
					+
<b>5 Hygiene</b>					Höchster Wert Frage 5: <input type="text"/>
Können Sie Ihren Körper von Kopf bis Fuß waschen und abtrocknen?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	
Können Sie in der Badewanne baden?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	
Können Sie sich auf die Toilette setzen und wieder aufstehen?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	
					+
<b>6 Erreichen von Gegenständen</b>					Höchster Wert Frage 6: <input type="text"/>
Können Sie sich strecken und einen etwa 2 kg schweren Gegenstand (z. B. einen Beutel Kartoffeln) von einem knapp über Ihrem Kopf befindlichen Regal herunterholen?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	
Können Sie sich bücken, um Kleidungsstücke vom Boden aufzuheben?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	
					+
<b>7 Greifen</b>					Höchster Wert Frage 7: <input type="text"/>
Können Sie Autotüren öffnen?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	
Können Sie Gläser mit Schraubverschluss öffnen, die vorher schon einmal geöffnet waren?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	
Können Sie Wasserhähne auf- und zudrehen?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	
					Summe Punkte Seite 2: <input type="text"/>

Fortsetzung auf Seite 3

# HAQ – Health Assessment Questionnaire

## Rheumatoide Arthritis

Name \_\_\_\_\_ Geb.-Datum \_\_\_\_\_ Datum \_\_\_\_\_ Seite 3/3



### 8. Andere Tätigkeiten

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

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

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

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

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

Berechnung:

Übertrag Punkte Seite 2:

+

Höchster Wert Frage 8:

oder:

Wert Frage 8, wenn Hilfsmittel oder Fremdhilfen angegeben wurden und »Höchster Wert« 0 oder 1 beträgt:

Summe Punkte

Seite 3:



### Berechnung des HAQ:

$$\text{HAQ} = \frac{\text{Summe Punkte (1)}}{8} = \text{_____}$$



### Verweise:

Interpretation und Auswertung: Medal Rheumatologie, Seite 19

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

<http://www.medalreg.com/medal/medal/ch37/kh37.21/ch37.21.08.php> (Englisch)

# BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

# Ankylosierende Spondylitis

Name

Geb.-Datum

Datum

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wie ist es Ihnen in den letzten 7 Tagen ergangen?

Bitte kreuzen Sie auf den nachfolgenden Skalen jeweils eine Zahl an. Auch wenn die Beschwerden (Schmerzen, Müdigkeit) geschwankt haben, entscheiden Sie sich bitte für eine Zahl als Angabe für die durchschnittliche Stärke der Beschwerden.

<p>➤ 1. Wie würden Sie Ihre allgemeine Müdigkeit und Erschöpfung beschreiben?</p> <p>keine Müdigkeit/Erschöpfung <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10 <small>sehr starke Müdigkeit/Erschöpfung</small></p>	<p>Berechnung:</p> <p>⊙ <input type="checkbox"/></p> <p>+</p> <p>⊙ <input type="checkbox"/></p> <p>+</p> <p>⊙ <input type="checkbox"/></p> <p>+</p> <p>⊙ <input type="checkbox"/></p> <p>+</p> <p>⊙ <input type="checkbox"/> ÷ 2 = <input type="checkbox"/></p> <p>+</p> <p>⊙ <input type="checkbox"/> ÷ 2 = <input type="checkbox"/></p> <p>=</p> <p>Summe: <input type="checkbox"/></p> <p>÷ 5 =</p> <p>=</p>
<p>➤ 2. Wie stark waren Ihre Schmerzen in Nacken, Rücken oder Hüfte?</p> <p>keine Schmerzen <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10 <small>sehr starke Schmerzen</small></p>	
<p>➤ 3. Wie stark waren Ihre Schmerzen oder Schwellungen in anderen Gelenken?</p> <p>keine Schmerzen <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10 <small>sehr starke Schmerzen</small></p>	
<p>➤ 4. Wie unangenehm waren für Sie besonders berührungs- oder druckempfindliche Körperstellen?</p> <p>gar nicht <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10 <small>sehr stark</small></p>	
<p>➤ 5. Wie ausgeprägt war Ihre Morgensteifigkeit nach dem Aufwachen?</p> <p>gar nicht <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10 <small>sehr stark</small></p>	
<p>➤ 6. Wie lange dauert diese Morgensteifigkeit im Allgemeinen?</p> <p>In Stunden <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> ¼ <input type="checkbox"/> ½ <input type="checkbox"/> ¾ <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1¼ <input type="checkbox"/> 1½ <input type="checkbox"/> 1¾ <input type="checkbox"/> ≥2</p> <p>Punkte <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1,25 <input type="checkbox"/> 2,5 <input type="checkbox"/> 3,75 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6,25 <input type="checkbox"/> 7,5 <input type="checkbox"/> 8,75 <input type="checkbox"/> 10</p>	
<p>➤ Verweise: <b>BASDAI:</b> <input type="text"/></p> <p>Interpretation: Medal Rheumatologie, Seite 40                  Online-Formulare: <a href="http://www.medal-org.de">http://www.medal-org.de</a> (Deutsch)  <a href="http://www.medal-ng.com/medal/medalch22/ch22.21.ch22.21.12.php">http://www.medal-ng.com/medal/medalch22/ch22.21.ch22.21.12.php</a> (Englisch)</p>	

# BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Functional Index

# Ankylosierende Spondylitis

Name

Geb.-Datum

Datum

Seite 1/2

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

kreuzen Sie bitte an, wie gut Sie während der letzten Woche die jeweiligen Tätigkeiten allein, also ohne fremde Hilfe oder Hilfsmittel ausführen konnten. Entscheiden Sie sich bitte für eine Zahl als Angabe für die durchschnittliche Schwierigkeit, die Sie mit der Tätigkeit hatten.

Berechnung:



1 Ohne Hilfe und Hilfsmittel (z. B. Strumpfanzieher) Socken oder Strümpfe anziehen

einfach            unmöglich

1

+



2 Ohne Hilfe von der Hüfte aus nach vorn beugen, um einen Kugelschreiber vom Boden aufzuheben

einfach            unmöglich

2

+



3 Ohne Hilfe (z. B. Greifzange) etwas von einem hohen Regal herunternehmen

einfach            unmöglich

3

+



4 Von einem Wohnzimmerstuhl ohne Armlehne aufstehen, ohne dabei die Hände oder eine andere Hilfe zu benutzen

einfach            unmöglich

4

+



5 Ohne Hilfe vom Boden aufstehen, wenn Sie auf dem Rücken liegen

einfach            unmöglich

5

Summe Punkte

Seite 1:

Fortsetzung auf Seite 2

# BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Functional Index

# Ankylosierende Spondylitis

Name		Geb.-Datum	Datum	Seite 2/2	
➤	①	Ohne Schmerzen während 10 Minuten stehen, ohne sich anzulehnen	einfach	<input type="text" value="0"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="2"/> <input type="text" value="3"/> <input type="text" value="4"/> <input type="text" value="5"/> <input type="text" value="6"/> <input type="text" value="7"/> <input type="text" value="8"/> <input type="text" value="9"/> <input type="text" value="10"/> unmöglich	Berechnung: Übertrag Punkte Seite 1: <input type="text"/> + <input type="text"/>
➤	②	Ohne Benutzung des Geländers oder von Gehhilfen 12–15 Treppenstufen steigen. Ein Fuß pro Stufe	einfach	<input type="text" value="0"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="2"/> <input type="text" value="3"/> <input type="text" value="4"/> <input type="text" value="5"/> <input type="text" value="6"/> <input type="text" value="7"/> <input type="text" value="8"/> <input type="text" value="9"/> <input type="text" value="10"/> unmöglich	+ <input type="text"/>
➤	③	Über die Schulter schauen, ohne dabei den Oberkörper abzdrehen	einfach	<input type="text" value="0"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="2"/> <input type="text" value="3"/> <input type="text" value="4"/> <input type="text" value="5"/> <input type="text" value="6"/> <input type="text" value="7"/> <input type="text" value="8"/> <input type="text" value="9"/> <input type="text" value="10"/> unmöglich	+ <input type="text"/>
➤	④	Körperlich anstrengende Tätigkeiten verrichten (z. B. krankengymnastische Übungen, Gartenarbeit oder Sport)	einfach	<input type="text" value="0"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="2"/> <input type="text" value="3"/> <input type="text" value="4"/> <input type="text" value="5"/> <input type="text" value="6"/> <input type="text" value="7"/> <input type="text" value="8"/> <input type="text" value="9"/> <input type="text" value="10"/> unmöglich	+ <input type="text"/>
➤	⑤	Zuhause oder bei der Arbeit den ganzen Tag aktiv sein	einfach	<input type="text" value="0"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="2"/> <input type="text" value="3"/> <input type="text" value="4"/> <input type="text" value="5"/> <input type="text" value="6"/> <input type="text" value="7"/> <input type="text" value="8"/> <input type="text" value="9"/> <input type="text" value="10"/> unmöglich	+ <input type="text"/> = Summe: <input type="text"/> : 10 =
<b>BASFI:</b>				<input type="text"/>	
ⓘ	<b>Vorwaise:</b> Berechnung und Interpretation: Medial Rheumatologie, Seite 42 Online-Formulare: <a href="http://www.medal.org.de">http://www.medal.org.de</a> (Deutsch) <a href="http://www.medalreg.com/medal/medalch22/ch22.216ch22.21.16.php">http://www.medalreg.com/medal/medalch22/ch22.216ch22.21.16.php</a> (Englisch)				

(Kuipers et al. 2006)

# BASMI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Metrology Index

# Ankylosierende Spondylitis

Name \_\_\_\_\_ Geb.-Datum \_\_\_\_\_ Datum \_\_\_\_\_

	Grad 0	Grad 1	Grad 2
Tragus-Wand-Abstand ①	< 15 cm <input type="checkbox"/> 0	15–30 cm <input type="checkbox"/> 1	> 30 cm <input type="checkbox"/> 2
Lendenwirbelsäulen-Beugung ②	> 4 cm <input type="checkbox"/> 0	2–4 cm <input type="checkbox"/> 1	< 2 cm <input type="checkbox"/> 2
Halswirbelsäulen-Rotation ③	> 70 ° <input type="checkbox"/> 0	20–70 ° <input type="checkbox"/> 1	< 20 ° <input type="checkbox"/> 2
Lendenwirbelsäulen-Seitbeugung ④	> 10 cm <input type="checkbox"/> 0	5–10 cm <input type="checkbox"/> 1	< 5 cm <input type="checkbox"/> 2
Knöchelabstand ⑤	> 100 cm <input type="checkbox"/> 0	70–100 cm <input type="checkbox"/> 1	< 70 cm <input type="checkbox"/> 2

Berechnung:

Grad ①:

+

Grad ②:

+

Grad ③:

+

Grad ④:

+

Grad ⑤:

=

BASMI:

**Tragus-Wand-Abstand:** Abstand des Knorpels vor dem Gehörgang von der Wand bei aufrecht stehendem Patienten mit Fersen und Großfuß an der Wand, geraden Knien, zurückgenommenen Schultern und maximal zurückgestrecktem Kopf

**Lendenwirbelsäulen-Beugung:** Schobemaß in der Modifikation nach Macrae and Wright: In aufrechter Stellung des Patienten werden zwei Stellen markiert, die 5 cm unterhalb und 10 cm oberhalb des lumbosakralen Übergangs (Verbindungsline der beiden Lumbalgrüben) liegen. Der Patient beugt sich mit gestreckten Knien so weit wie möglich nach vorn, und die Verlängerung des Abstandes zwischen den Marken wird gemessen

**Halswirbelsäulen-Rotation:** Mittelwert der Drehungen nach rechts und links, am auf dem Rücken liegenden Patienten mit einem gegen die Stirn gedrückten Schwerkraft-Winkelmesser gemessen

**Lendenwirbelsäulen-Seitbeugung:** Mittelwert aus der Abdrückbewegung des rechten bzw. linken Mittelfingers entlang eines Bandmaßes, dessen Ende am Boden befestigt ist. Der Patient steht zunächst aufrecht und schiebt dann während der Seitneigung den Mittelfinger am Bandmaß entlang abwärts, ohne dabei Hüften oder Knie zu beugen

**Knöchelabstand:** Der Patient liegt auf dem Rücken und spreizt die Beine mit gestreckten Knien und nach oben gerichteten Füßen so weit wie möglich. Der Abstand zwischen den Fußknöcheln wird gemessen



**Vorwelse:**  
Medial Rheumatologie, Seite 43

# BAS-G – Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score

# Ankylosierende Spondylitis

Name

Geb.-Datum

Datum



1 Welche Auswirkungen hatte die Krankheit auf ihr Wohlbefinden während der vergangenen Wochen?

keine Auswirkungen 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 stärkste Auswirkungen



2 Welche Auswirkungen hatte die Krankheit auf ihr Wohlbefinden in den letzten 6 Monaten?

keine Auswirkungen 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 stärkste Auswirkungen



Berechnung des BAS-G:

(Wert 1 + Wert 2) ÷ 2 =  = BAS-G



**Verweise:**

Interpretation: Medial Rheumatologie, Seite 46

## 12.2 Zusammenfassende Darstellung aller erhobenen Daten

	Gruppe 3: Gesunde mit sGKKT (n=29)					Gruppe 1: SpA-Patienten mit sGKKT (n=26)					Gruppe 2: SpA-Patienten ohne sGKKT (n=21)					p-Wert #	Multipler Anschlussstest bei drei Gruppen			
	n	Mean	SD	CI	MEDIAN	Range	n	Mean	SD	CI	MEDIAN	Range	n	Mean	SD			CI	MEDIAN	Range
TNFa_vor_sGKKT	29	0,97	1,17	[ 0,52 ; 1,41 ]	0,4	[ 0,26 ; 1,14 ]	26	1,69	0,68	[ 1,41 ; 1,96 ]	1,68	[ 1,41 ; 1,94 ]	21	1,55	1,2	[ 1 ; 2,09 ]	1,36	[ 0,86 ; 1,81 ]	p = 0,001	Kontrolle - Gru 1
TNFa_nach_sGKKT	29	0,92	1,3	[ 0,43 ; 1,42 ]	0,37	[ 0,14 ; 0,76 ]	26	1,45	0,86	[ 1,11 ; 1,8 ]	1,46	[ 0,77 ; 1,8 ]	21	1,56	0,87	[ 1,16 ; 1,95 ]	1,57	[ 1,39 ; 1,87 ]	p = 0,001	Kontrolle - Gru 1 / Kontrolle - Gru 2
TNFa_3nach_sGKKT	29	0,86	1,32	[ 0,36 ; 1,37 ]	0,32	[ 0,23 ; 1,04 ]	26	1,25	1,13	[ 0,8 ; 1,71 ]	0,9	[ 0,66 ; 1,49 ]	21	1,56	0,78	[ 1,21 ; 1,91 ]	1,62	[ 1,14 ; 1,91 ]	p < 0,001	Kontrolle - Gru 2
IL6_vor_sGKKT	29	0,91	1	[ 0,52 ; 1,29 ]	0,57	[ 0,27 ; 1,08 ]	26	3,01	1,45	[ 2,42 ; 3,59 ]	2,49	[ 1,94 ; 3,7 ]	21	4	3,82	[ 2,26 ; 5,73 ]	2,64	[ 1,81 ; 4,17 ]	p < 0,001	Kontrolle - Gru 1 / Kontrolle - Gru 2
IL6_nach_sGKKT	29	0,68	1,13	[ 0,25 ; 1,11 ]	0,29	[ 0,01 ; 0,59 ]	26	3,17	1,72	[ 2,47 ; 3,86 ]	2,68	[ 2,06 ; 3,52 ]	21	4,01	4,92	[ 1,78 ; 6,25 ]	2,45	[ 1,87 ; 3,95 ]	p < 0,001	Kontrolle - Gru 1 / Kontrolle - Gru 2
IL6_3nach_sGKKT	29	0,59	0,72	[ 0,31 ; 0,86 ]	0,28	[ 0,01 ; 0,85 ]	26	4,53	3,52	[ 3,1 ; 5,95 ]	2,88	[ 2,1 ; 6,25 ]	21	4,98	6,47	[ 2,04 ; 7,93 ]	2,6	[ 1,99 ; 4,78 ]	p < 0,001	Kontrolle - Gru 1 / Kontrolle - Gru 2
IL10_vor_sGKKT	29	9,93	11,55	[ 5,53 ; 14,32 ]	3,64	[ 1,47 ; 15,6 ]	26	6,64	3,09	[ 5,39 ; 7,89 ]	5,84	[ 4,6 ; 6,9 ]	21	6,29	1,85	[ 5,45 ; 7,14 ]	6,25	[ 4,83 ; 6,9 ]	p = 0,602	
IL10_nach_sGKKT	29	15,04	24,5	[ 5,72 ; 24,36 ]	4,68	[ 0,58 ; 13,87 ]	26	6,66	2,59	[ 5,62 ; 7,71 ]	5,94	[ 4,72 ; 7,72 ]	21	5,73	1,49	[ 5,05 ; 6,41 ]	5,18	[ 4,83 ; 6,14 ]	p = 0,571	
IL10_3nach_sGKKT	29	12,99	13,4	[ 7,9 ; 18,09 ]	10,4	[ 0,79 ; 21,52 ]	26	6,16	2,08	[ 5,32 ; 7 ]	5,57	[ 4,41 ; 7,1 ]	21	6,42	2,32	[ 5,37 ; 7,48 ]	5,66	[ 5,3 ; 8,05 ]	p = 0,487	
BSG_vor_sGKKT							26	11,19	11,82	[ 6,42 ; 15,97 ]	7	[ 5 ; 11,75 ]	21	8,33	4,41	[ 6,33 ; 10,34 ]	7	[ 5 ; 13 ]	p = 0,966	
BSG_nach_sGKKT							26	11,12	10,79	[ 6,76 ; 15,48 ]	6,5	[ 5 ; 10,25 ]	21	7,9	4,02	[ 6,07 ; 9,74 ]	6	[ 5 ; 9 ]	p = 0,948	
BSG_3nach_sGKKT							25	13,04	12,33	[ 7,95 ; 18,13 ]	8	[ 5 ; 12 ]	21	8,57	6,25	[ 5,73 ; 11,42 ]	8	[ 5 ; 9 ]	p = 0,609	
FFbH_vor_sGKKT							26	73,14	18,66	[ 65,6 ; 80,68 ]	74,95	[ 62,48 ; 88,8 ]	21	73,38	17,44	[ 65,44 ; 81,32 ]	77,7	[ 61,1 ; 83,3 ]	p = 0,923	
FFbH_nach_sGKKT							26	76,78	20	[ 68,7 ; 84,85 ]	83,3	[ 67,3 ; 91,68 ]	21	71,79	18,86	[ 63,2 ; 80,37 ]	77,7	[ 58,3 ; 83,3 ]	p = 0,256	
FFbH_3nach_sGKKT							26	77,28	19,01	[ 69,6 ; 84,96 ]	80,5	[ 72,9 ; 91,68 ]	21	72,05	17,91	[ 63,9 ; 80,2 ]	77,7	[ 55,5 ; 86,1 ]	p = 0,341	
HAQ_vor_sGKKT							26	0,77	0,55	[ 0,55 ; 0,99 ]	0,62	[ 0,38 ; 1,22 ]	21	0,93	0,48	[ 0,72 ; 1,15 ]	0,88	[ 0,75 ; 1,38 ]	p = 0,183	
HAQ_nach_sGKKT							26	0,64	0,53	[ 0,43 ; 0,86 ]	0,56	[ 0,25 ; 1 ]	21	0,9	0,5	[ 0,67 ; 1,12 ]	1	[ 0,62 ; 1,38 ]	p = 0,088	
HAQ_3nach_sGKKT							26	0,64	0,56	[ 0,41 ; 0,86 ]	0,63	[ 0,12 ; 1,09 ]	21	0,86	0,54	[ 0,61 ; 1,1 ]	0,88	[ 0,5 ; 1 ]	p = 0,213	
VAS_vor_sGKKT							26	4,35	2,4	[ 3,38 ; 5,32 ]	4	[ 2 ; 6,75 ]	21	5,38	2,25	[ 4,36 ; 6,4 ]	5	[ 4 ; 7 ]	p = 0,133	
VAS_nach_sGKKT							26	2,96	1,87	[ 2,21 ; 3,71 ]	3	[ 2 ; 4 ]	21	5	2,51	[ 3,86 ; 6,14 ]	5	[ 4 ; 6 ]	p = 0,004	
VAS_3nach_sGKKT							26	3,19	2,37	[ 2,24 ; 4,15 ]	3	[ 1,25 ; 5 ]	21	4,95	2,38	[ 3,87 ; 6,03 ]	5	[ 4 ; 6 ]	p = 0,018	
BASDAI_vor_sGKKT							26	4,3	2,14	[ 3,43 ; 5,16 ]	4,11	[ 2,41 ; 5,74 ]	21	5,42	1,79	[ 4,61 ; 6,24 ]	4,75	[ 4,33 ; 6,25 ]	p = 0,079	
BASDAI_nach_sGKKT							26	2,91	2,09	[ 2,06 ; 3,75 ]	2,42	[ 1,66 ; 3,69 ]	21	5,05	1,73	[ 4,26 ; 5,84 ]	4,78	[ 3,6 ; 6,05 ]	p < 0,001	
BASDAI_3nach_sGKKT							26	3,37	2,27	[ 2,45 ; 4,29 ]	2,74	[ 1,86 ; 5,09 ]	21	4,65	1,61	[ 3,91 ; 5,38 ]	4,53	[ 3,33 ; 5,05 ]	p = 0,044	
BASFI_vor_sGKKT							26	3,84	2,51	[ 2,83 ; 4,86 ]	2,6	[ 2,3 ; 6,18 ]	21	4,3	2,01	[ 3,39 ; 5,21 ]	3,5	[ 2,8 ; 5,5 ]	p = 0,304	
BASFI_nach_sGKKT							26	2,89	2,64	[ 1,82 ; 3,96 ]	1,5	[ 0,95 ; 5,03 ]	21	4,22	2,1	[ 3,27 ; 5,18 ]	3,6	[ 3,1 ; 5,9 ]	p = 0,018	
BASFI_3nach_sGKKT							26	3,06	2,65	[ 1,99 ; 4,13 ]	2,05	[ 0,9 ; 5,25 ]	21	4,06	2	[ 3,15 ; 4,97 ]	3,6	[ 2,6 ; 5,5 ]	p = 0,063	
BASMI_vor_sGKKT							26	3,69	2,15	[ 2,82 ; 4,56 ]	4	[ 2 ; 5 ]	21	3,19	2,18	[ 2,2 ; 4,18 ]	4	[ 1 ; 5 ]	p = 0,442	
BASMI_nach_sGKKT							26	2,12	1,99	[ 1,31 ; 2,92 ]	1,5	[ 0,25 ; 3 ]	21	4,14	2,01	[ 3,23 ; 5,06 ]	4	[ 3 ; 5 ]	p = 0,002	
BASMI_3nach_sGKKT							26	1,69	1,95	[ 0,9 ; 2,48 ]	1	[ 0 ; 2,75 ]	21	4,14	1,82	[ 3,31 ; 4,97 ]	4	[ 3 ; 5 ]	p < 0,001	
BAS_G_vor_sGKKT							26	5,31	2,55	[ 4,28 ; 6,34 ]	5,25	[ 3,62 ; 7 ]	21	6,57	1,85	[ 5,73 ; 7,41 ]	7	[ 5 ; 8 ]	p = 0,071	
BAS_G_nach_sGKKT							26	4,54	2,19	[ 3,66 ; 5,42 ]	4,5	[ 3,25 ; 5,5 ]	21	6,19	2,27	[ 5,16 ; 7,22 ]	5,5	[ 4,5 ; 8 ]	p = 0,035	
BAS_G_3nach_sGKKT							26	4,31	2,27	[ 3,39 ; 5,22 ]	4,25	[ 2,25 ; 5,5 ]	21	5,62	1,67	[ 4,86 ; 6,38 ]	5	[ 5 ; 6,5 ]	p = 0,053	
Ott_vor_sGKKT							26	1,15	1,16	[ 0,69 ; 1,62 ]	1	[ 0 ; 2 ]	21	1,48	0,98	[ 1,03 ; 1,92 ]	1	[ 1 ; 2 ]	p = 0,211	
Ott_G_nach_sGKKT							26	1,75	1,38	[ 1,19 ; 2,31 ]	2	[ 1 ; 2 ]	21	1,05	0,8	[ 0,68 ; 1,41 ]	1	[ 1 ; 1 ]	p = 0,069	
Ott_G_3nach_sGKKT							26	1,96	0,96	[ 1,57 ; 2,35 ]	2	[ 1 ; 2 ]	21	1,05	0,8	[ 0,68 ; 1,41 ]	1	[ 0 ; 2 ]	p = 0,002	
Schober_vor_sGKKT							26	2,69	1,35	[ 2,15 ; 3,24 ]	2	[ 2 ; 3 ]	21	3,38	1,28	[ 2,8 ; 3,97 ]	3	[ 3 ; 4 ]	p = 0,049	
Schober_G_nach_sGKKT							26	3,92	1,44	[ 3,34 ; 4,5 ]	4	[ 3 ; 5 ]	21	2,62	0,8	[ 2,25 ; 2,99 ]	3	[ 2 ; 3 ]	p = 0,001	
Schober_G_3nach_sGKKT							26	4,12	1,07	[ 3,68 ; 4,55 ]	4	[ 4 ; 5 ]	21	2,71	0,64	[ 2,42 ; 3,01 ]	3	[ 2 ; 3 ]	p < 0,001	
FBA_vor_sGKKT							26	15,73	13,04	[ 10,46 ; 21 ]	15,5	[ 1,75 ; 25,25 ]	21	19,24	13,32	[ 13,18 ; 25,3 ]	18	[ 12 ; 31 ]	p = 0,371	
FBA_G_nach_sGKKT							26	12,58	13,12	[ 7,28 ; 17,88 ]	10,5	[ 0 ; 18,75 ]	21	20,95	13,74	[ 14,7 ; 27,21 ]	21	[ 14 ; 31 ]	p = 0,036	
FBA_G_3nach_sGKKT							26	13,31	11,45	[ 8,68 ; 17,93 ]	13	[ 0 ; 20 ]	21	22,86	13,22	[ 16,84 ; 28,88 ]	22	[ 16 ; 36 ]	p = 0,012	
Fleche_vor_sGKKT							26	2,5	5,69	[ 0,2 ; 4,8 ]	0	[ 0 ; 0 ]	21	3,14	5,95	[ 0,43 ; 5,85 ]	0	[ 0 ; 3 ]	p = 0,342	
Fleche_G_nach_sGKKT							26	2,04	4,76	[ 0,11 ; 3,96 ]	0	[ 0 ; 0 ]	21	3,95	6,45	[ 1,01 ; 6,89 ]	0	[ 0 ; 5 ]	p = 0,188	
Fleche_G_3nach_sGKKT							26	2,19	4,83	[ 0,24 ; 4,14 ]	0	[ 0 ; 0 ]	21	3,81	6,34	[ 0,92 ; 6,69 ]	0	[ 0 ; 5 ]	p = 0,284	
AUD_vor_sGKKT							26	1,81	1,5	[ 1,2 ; 2,41 ]	1	[ 1 ; 2 ]	21	3,05	1,94	[ 2,17 ; 3,93 ]	3	[ 2 ; 4 ]	p = 0,014	
AUD_G_nach_sGKKT							26	2,96	1,48	[ 2,36 ; 3,56 ]	2,5	[ 2 ; 3,75 ]	21	2,38	1,56	[ 1,67 ; 3,09 ]	2	[ 1 ; 3 ]	p = 0,214	
AUD_G_3nach_sGKKT							26	3,27	1,43	[ 2,69 ; 3,85 ]	3	[ 2,25 ; 4 ]	21	2,33	1,39	[ 1,7 ; 2,97 ]	2	[ 2 ; 3 ]	p = 0,028	

Gruppe 3: Gesunde mit sGKKT (n=29)			Gruppe 1: SpA-Patienten mit sGKKT (n=26)			Gruppe 2: SpA-Patienten ohne sGKKT (n=21)			
p-Wert*	KG	Vor	Vergleichswert	p-Wert*	Vor	Vergleichswert	p-Wert*	Vor	Vergleichswert
p = 0.319		TNFa_vor_sGKKT	TNFa_nach_sGKKT	p = 0.081	TNFa_vor_sGKKT	TNFa_nach_sGKKT	p = 0.683	TNFa_vor_sGKKT	TNFa_nach_sGKKT
p = 0.157		TNFa_vor_sGKKT	TNFa_3nach_sGKKT	p = 0.003	TNFa_vor_sGKKT	TNFa_3nach_sGKKT	p = 0.219	TNFa_vor_sGKKT	TNFa_3nach_sGKKT
p = 0.075		IL6_vor_sGKKT	IL6_nach_sGKKT	p = 0.703	IL6_vor_sGKKT	IL6_nach_sGKKT	p = 0.985	IL6_vor_sGKKT	IL6_nach_sGKKT
p = 0.073		IL6_vor_sGKKT	IL6_3nach_sGKKT	p = 0.084	IL6_vor_sGKKT	IL6_3nach_sGKKT	p = 0.268	IL6_vor_sGKKT	IL6_3nach_sGKKT
p = 0.455		IL10_vor_sGKKT	IL10_nach_sGKKT	p = 0.807	IL10_vor_sGKKT	IL10_nach_sGKKT	p = 0.036	IL10_vor_sGKKT	IL10_nach_sGKKT
p = 0.598		IL10_vor_sGKKT	IL10_3nach_sGKKT	p = 0.196	IL10_vor_sGKKT	IL10_3nach_sGKKT	p = 0.759	IL10_vor_sGKKT	IL10_3nach_sGKKT
				p = 0.565	BSG_vor_sGKKT	BSG_nach_sGKKT	p = 0.456	BSG_vor_sGKKT	BSG_nach_sGKKT
				p = 0.207	BSG_vor_sGKKT	BSG_3nach_sGKKT	p = 0.805	BSG_vor_sGKKT	BSG_3nach_sGKKT
				p = 0.044	FFbH_vor_sGKKT	FFbH_nach_sGKKT	p = 0.083	FFbH_vor_sGKKT	FFbH_nach_sGKKT
				p < 0.001	FFbH_vor_sGKKT	FFbH_3nach_sGKKT	p = 0.615	FFbH_vor_sGKKT	FFbH_3nach_sGKKT
				p = 0.021	HAQ_vor_sGKKT	HAQ_nach_sGKKT	p = 0.355	HAQ_vor_sGKKT	HAQ_nach_sGKKT
				p = 0.008	HAQ_vor_sGKKT	HAQ_3nach_sGKKT	p = 0.268	HAQ_vor_sGKKT	HAQ_3nach_sGKKT
				p < 0.001	VAS_vor_sGKKT	VAS_nach_sGKKT	p = 0.296	VAS_vor_sGKKT	VAS_nach_sGKKT
				p = 0.003	VAS_vor_sGKKT	VAS_3nach_sGKKT	p = 0.376	VAS_vor_sGKKT	VAS_3nach_sGKKT
				p < 0.001	BASDAI_vor_sGKKT	BASDAI_nach_sGKKT	p = 0.279	BASDAI_vor_sGKKT	BASDAI_nach_sGKKT
				p = 0.002	BASDAI_vor_sGKKT	BASDAI_3nach_sGKKT	p = 0.100	BASDAI_vor_sGKKT	BASDAI_3nach_sGKKT
				p < 0.001	BASFI_vor_sGKKT	BASFI_nach_sGKKT	p = 0.596	BASFI_vor_sGKKT	BASFI_nach_sGKKT
				p < 0.001	BASFI_vor_sGKKT	BASFI_3nach_sGKKT	p = 0.577	BASFI_vor_sGKKT	BASFI_3nach_sGKKT
				p < 0.001	BASMI_vor_sGKKT	BASMI_nach_sGKKT	p = 0.002	BASMI_vor_sGKKT	BASMI_nach_sGKKT
				p < 0.001	BASMI_vor_sGKKT	BASMI_3nach_sGKKT	p = 0.013	BASMI_vor_sGKKT	BASMI_3nach_sGKKT
				p = 0.015	BAS_G_vor_sGKKT	BAS_G_nach_sGKKT	p = 0.269	BAS_G_vor_sGKKT	BAS_G_nach_sGKKT
				p < 0.001	BAS_G_vor_sGKKT	BAS_G_3nach_sGKKT	p = 0.083	BAS_G_vor_sGKKT	BAS_G_3nach_sGKKT
				p < 0.001	Ott_vor_sGKKT	Ott_G_nach_sGKKT	p = 0.062	Ott_vor_sGKKT	Ott_G_nach_sGKKT
				p < 0.001	Ott_vor_sGKKT	Ott_G_3nach_sGKKT	p = 0.057	Ott_vor_sGKKT	Ott_G_3nach_sGKKT
				p < 0.001	Schober_vor_sGKKT	Schober_G_nach_sGKKT	p = 0.001	Schober_vor_sGKKT	Schober_G_nach_sGKKT
				p < 0.001	Schober_vor_sGKKT	Schober_G_3nach_sGKKT	p = 0.012	Schober_vor_sGKKT	Schober_G_3nach_sGKKT
				p = 0.017	FBA_vor_sGKKT	FBA_G_nach_sGKKT	p = 0.027	FBA_vor_sGKKT	FBA_G_nach_sGKKT
				p = 0.080	FBA_vor_sGKKT	FBA_G_3nach_sGKKT	p = 0.003	FBA_vor_sGKKT	FBA_G_3nach_sGKKT
				p = 0.062	Fleche_vor_sGKKT	Fleche_G_nach_sGKKT	p = 0.062	Fleche_vor_sGKKT	Fleche_G_nach_sGKKT
				p = 0.312	Fleche_vor_sGKKT	Fleche_G_3nach_sGKKT	p = 0.188	Fleche_vor_sGKKT	Fleche_G_3nach_sGKKT
				p < 0.001	AUD_vor_sGKKT	AUD_G_nach_sGKKT	p = 0.003	AUD_vor_sGKKT	AUD_G_nach_sGKKT
				p < 0.001	AUD_vor_sGKKT	AUD_G_3nach_sGKKT	p < 0.001	AUD_vor_sGKKT	AUD_G_3nach_sGKKT

(Mogk 2016)

## 12.3 Publikation

Die vorliegende Arbeit wurde am 08.10.2016 als Vortrag auf dem 121. Jahreskongress der DGPMR und dem Kongress der DGMM in Gießen als Vortrag im Rahmen der wissenschaftlichen Session „Molekulare Physikalische Medizin“ gehalten und veröffentlicht: Oehler M, Hofmann J, Lange U: Serielle Ganzkörperkältetherapie (sGKKT) bei Spondyloarthritiden (SpA). Phys Med Rehab Kuror 2016; 26: 192-210.

## 12.4 Erklärung zur Dissertation

„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

## 12.5 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. Lange für die Überlassung des Themas, für das Erlernen des selbstständigen wissenschaftlichen Arbeitens, sowie für die außerordentlich gute Betreuung. Mithilfe seiner Motivation, seines großen Engagements und der stetigen Bereitschaft zur konstruktiven Kritik schuf er die Voraussetzungen für die Erstellung dieser Arbeit.

Mein Dank gilt auch allen Mitarbeitern der Kerckhoff-Klinik, Abteilung Rheumatologie, sowie den Labormitarbeitern für die immer freundliche, unkomplizierte und hilfreiche Unterstützung bei der Durchführung der Untersuchung.

Für die Unterstützung der statistischen Datenauswertung bedanke ich mich bei den Mitarbeitern, insbesondere bei Herrn Martin Mogk, der Firma Moredata aus Gießen.

Meiner Mitdotorandin und guten Freundin Jutta Hofmann möchte ich für die sehr angenehme, kurzweilige und unkomplizierte Zeit bei den gemeinsamen Untersuchungen danken.

Meinen Freunden danke ich für den Rückhalt, die ermutigenden Worte und den Glauben an meine Person.

Bei meiner Partnerin Lucia Schmidt-Gürtler und ihrer Familie möchte ich mich für ihre Geduld, ihren Ansporn, ihren Zuspruch und die vielen ermutigenden Worte während der Erstellung der Arbeit herzlich bedanken.

Der größte Dank geht an meine Familie, die mir das Studium der Humanmedizin und meinen Werdegang überhaupt ermöglicht hat. Durch ihr grenzenloses Vertrauen, ein immer offenes Ohr und ihre bedingungslose Unterstützung ist alles erst möglich gewesen.

Vielen Dank allen Patienten und Probanden, die an dieser Studie teilgenommen haben.