

Wirkeffekte additiver serieller lokoregionaler wassergefilterter
Infrarot-A-Strahlung zu einer multimodalen rheumatologischen
Komplexbehandlung bei ankylosierender Spondylitis

Nachweis des Ausmaßes der Wirksamkeit einer iterativen Anwendung von wIRA zusätzlich
zur konventionellen Standardtherapie

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

vorgelegt von
Markus Alexander Eichelmann
geboren in Mainz

Gießen 2019

Wirkeffekte additiver serieller lokoregionaler wassergefilterter
Infrarot-A-Strahlung zu einer multimodalen rheumatologischen
Komplexbehandlung bei ankylosierender Spondylitis

Nachweis des Ausmaßes der Wirksamkeit einer iterativen Anwendung von wIRA zusätzlich
zur konventionellen Standardtherapie

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

vorgelegt von
Markus Alexander Eichelmann
geboren in Mainz

Gießen 2019

Aus dem Campus Kerckhoff der Justus-Liebig-Universität Gießen
und ihres Fachbereiches Medizin

Abteilung Rheumatologie, Klinische Immunologie, Osteologie, Physikalische Medizin

Professur für Internistische Rheumatologie, Osteologie, Physikalische Medizin,

Justus-Liebig-Universität Gießen

(Univ.-Prof. Dr. med. Uwe Lange)

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

Gutachter: Prof. Dr. med. Bernd-Dietrich Katthagen

Tag der Disputation: 20. Oktober 2020

Inhalt

1. Einleitung	2
1.1 Ziel der Studie	2
1.2 Grundlagen Spondyloarthritisiden	4
1.2.1 <i>Geschichtliche Einordnung</i>	4
1.2.2 <i>Ätiologie und Pathophysiologie</i>	5
1.2.4 <i>Krankheitsverlauf und Prognose</i>	6
1.2.5 <i>Epidemiologie</i>	9
1.2.6 <i>Diagnose und Klassifikation</i>	9
1.2.7 <i>Bildgebung (CR und MRT)</i>	12
1.2.8 <i>Therapiemöglichkeiten</i>	14
1.3 Hyperthermie und Infrarot-A	16
1.3.1 <i>Grundlagen Hyperthermie</i>	16
1.3.2 <i>Hyperthermie in der SpA-Therapie</i>	18
1.3.3 <i>Grundlagen wassergefilterte Infrarot-A-Strahlung (wIRAS)</i>	19
1.3.4 <i>wIRAS in der Rheuma-Therapie</i>	20
1.3.5 <i>Kontraindikationen wIRAS</i>	20
1.4 Entzündungsmediatoren und ihre Rolle bei der SpA	21
1.4.1 <i>IL-1</i>	22
1.4.2 <i>IL-6</i>	22
1.4.3 <i>IL-10</i>	22
1.4.4 <i>TNF-alpha</i>	22
2. Methoden	23
2.1 Studiendesign und Fragestellungen	23
2.2 Klinische Behandlung.....	24
2.2.1 <i>Patientenkollektiv</i>	24
2.2.2 <i>Durchführung der Behandlung</i>	25
2.2.3 <i>Materialien</i>	26

2.2.4 Assessment	27
2.2.4.2 Standardisierte Fragebögen.....	28
2.3 Laborchemische Analyse	30
2.4 Statistische Methoden	31
2.4.1 Der Mann-Whitney U-Test.....	32
2.4.2 Der Wilcoxon-Test.....	32
2.4.3 Der Korrelationskoeffizient nach Spearman	33
3 Ergebnisse	34
3.1 Vorbemerkungen.....	34
3.2 Ergebnisse der visuellen Analogskala	35
3.2.1 Unterschiede an den einzelnen Tagen vor und nach asl-wIRAS bzw. morgens und abends.....	35
3.2.2 Unterschiede zwischen Tag 1 und Tag 6:	36
3.3. Ergebnisse der Assessment-Fragebögen.....	37
3.3.1 BAS-G.....	37
3.3.2 BASFI	38
3.3.3 BASDAI.....	39
3.3.4 HAQ.....	40
3.3.5 FFbH.....	41
3.4 Ergebnisse der Untersuchung auf Unterschiede bezüglich der Zytokinlevel zwischen Baseline und Entlassung.....	43
3.4.1 IL-1 β	43
3.4.2 IL-6.....	44
3.4.3 IL-10.....	45
3.4.4 TNF-alpha	46
3.5 Korrelation Schmerzstärke mit den Laborwerten	47
3.5.1 VAS Tag 1 vor Intervention zu Baseline Labor	47
3.5.2 VAS Tag 6 nach Intervention zu Entlassungslabor.....	48
3.6 Korreliert die Schmerzstärke mit den Assessment-Parametern?	49

3.6.1 Baseline Assessment zu VAS Tag 1 vor Behandlung	49
3.6.2 Entlassung Assessment zu VAS Tag 6 nach Behandlung.....	50
3.7 Patientenzufriedenheit.....	51
3.7.1 Einschätzung der Patienten über die Wirksamkeit der asl-wIRAS-Therapie.....	51
3.7.2 Einschätzung der Patienten über die Integrierbarkeit in das Standardsetting	51
3.7.3 Frage an die Patienten, ob sie eine Behandlung mit asl-wIRAS erneut durchführen würden.....	52
3.7.4 Frage an die Patienten, ob sie eine Behandlung mit asl-wIRA weiterempfehlen würden.....	53
3.7.5 Angabe der Patienten über die Dauer eines positiven Therapie-Effekts	53
4 Diskussion.....	54
4.1 Diskussion der Ergebnisse	55
4.2 Kritische Anmerkungen zur Methodik	58
5 Fazit	60
6 Zusammenfassung	61
7 Abstract.....	63
8 Verwendete Abkürzungen	65
9 Literaturverzeichnis	67
11 Anhänge.....	77
12 Publikation.....	96
13 Erklärung zur Dissertation	97

1. Einleitung

Spondyloarthritiden sind eine heterogene Gruppe weltweit vorkommender rheumatischer Erkrankungen. Gemeinsam ist ihnen, dass sie zu einer Versteifung und Deformierung des Achsenskeletts führen. Begleitend auftreten können zahlreiche und vielfältige periphere Symptome.

Im Verlauf stehen für die Patienten¹ Schmerzen und Bewegungseinschränkungen und die damit verbundenen Schwierigkeiten bei der Anteilnahme am täglichen Leben im Vordergrund [1].

Therapeutisch kann ein multimodales Konzept mit Patientenschulungen und regelmäßigen sportlichen Übungen, sowie physikalisch-physiotherapeutischen Maßnahmen einen wichtigen Platz einnehmen [2, 3].

1.1 Ziel der Studie

In dieser Arbeit wird ein Verfahren zum Einsatz gebracht, bei dem das bewährte physikalisch-medizinische Konzept der Hyperthermie lokoregional angewendet wird: Die additive serielle lokoregionale Therapie mit wassergefilterter Infrarot-A-Strahlung (asl-wIRAS).

Arbeiten, welche die Ganzkörperhyperthermie (auch mit wIRA) bei Rheumapatienten und besonders bei ankylosierender Spondylitis (AS) überprüft haben, sind in den letzten Jahren publiziert worden. Es konnten überzufällig positive Effekte auf diverse Assessment-Parameter, sowie auf die Schmerzstärke gemessen auf einer visuellen Analog-Skala festgestellt werden [4, 5]. Auch fanden sich in Laboruntersuchungen Veränderungen im Zytokin-Milieu, welche auf eine entzündungshemmende und immunmodulierende Wirkung hinweisen [6, 7]. Kritikpunkte waren der hohe Aufwand für die Ganzkörperhyperthermie (GKH), sowie eine geringe Bereitschaft vieler Patienten, sich einer Wärmeapplikation auszusetzen [4].

Ziel der vorliegenden Studie war daher, die Wirkung von lokaler Hyperthermie mittels asl-wIRAS insbesondere auf das Schmerzempfinden und auf funktionelle und funktionale Fähigkeiten der Patienten, sowie auf ausgewählte Laborparameter zu überprüfen. Hierzu

¹ Im Weiteren wird aufgrund besserer Lesbarkeit das generische Maskulinum verwandt. Explizit sei darauf hingewiesen, dass weibliche, männliche und alle sonstigen differenten Geschlechter und Geschlechtsidentitäten mit eingeschlossen sind.

wurden stationär aufgenommene Patienten mit radiografisch nachgewiesener axialer Spondyloarthritis (ankylosierender Spondylitis) in zwei Gruppen aufgeteilt:

Gruppe 1: asl-wIRAS zusätzlich zu einer multimodalen rheumatologischen Komplexbehandlung (MRKB) (Physiotherapie, Ergotherapie, Bäder, Massagen) über 6 Tage (Interventionsgruppe, IG)

Gruppe 2: Lediglich oben beschriebene MRKB über 6 Tage (Kontrollgruppe, KG)

Wichtigster Outcomeparameter war die Schmerzstärke gemessen auf einer visuellen Analogskala (VAS) zu 8 Zeitpunkten: Tag 1, 2, 5 und 6 jeweils morgens vor Intervention/Therapiebeginn und abends nach Intervention/Therapieende.

Weiterhin wurde ein funktionelles und funktionales Assessment durchgeführt. An drei Messzeitpunkten wurden folgende Parameter anhand von etablierten Fragebögen bestimmt:

1. Gesundheitliches Allgemeinbefinden (BAS-G)
2. Krankheitsaktivität und funktionelle Einschränkungen (BASFI)
3. Krankheitsaktivität (BASDAI)
4. Körperliche Einschränkungen und funktionelle Fähigkeiten (HAQ)
5. Funktionelle Kapazitäten (FFbH)

Gemessen wurde vor Therapiebeginn, direkt nach Abschluss der Therapie und als follow-up nach 3 Monaten. Die Interventionsgruppe wurde nach drei Monaten rückblickend zur Patientenzufriedenheit befragt.

Weiterhin wurden für die AS relevante Zytokine vor Therapiebeginn und direkt nach Abschluss laborchemisch untersucht:

Interleukin-1 β (IL-1 β), Interleukin-6 (IL-6) und Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-alpha) als proinflammatorische Zytokine und IL-10 als salutogenetisches Interleukin.

1.2 Grundlagen Spondyloarthritiden

Spondyloarthritis ist dem Griechischen entlehnt. "Spondylos" bezeichnet den Wirbel, "Arthros" das Gelenk. Die Endung "-itis" deutet auf die entzündliche Genese hin. Auch "Ankylose" entstammt dem Griechischen und bedeutet so viel wie "zusammenwachsen" [8].

Als Spondyloarthritiden (SpA) werden entzündliche Erkrankungen des Achsenskeletts und der paravertebralen Bänder und Zwischenwirbelscheiben definiert, welche durch Knochenneubildungen, die zur Gelenkankylose und Syndesmophytenbildung führen, gekennzeichnet sind. Pathologisch und klinisch weisen sie Gemeinsamkeiten auf, unter anderem damit assoziierte Entzündungen der peripheren Gelenke, der Sehnenansätze und Sehnen und der Augen, sowie Hauterscheinungen und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen. Zudem besteht ein gehäufter Zusammenhang zu dem HLA-B27-Gen (vgl. Kapitel 1.2.2) [9].

Ein peripherer Gelenkbefall manifestiert sich in der Regel asymmetrisch und distal. Gemäß der ASAS-Arbeitsgruppe (Assessment of Spondyloarthritis International Society), werden vorwiegend axiale einerseits und vorwiegend periphere Spondyloarthritiden andererseits unterschieden:

Tab. 1: Einteilung Spondyloarthritiden (SpA) nach ASAS, ergänzt [9, 10]

vorwiegend axiale SpA:	<ul style="list-style-type: none">- Nicht-radiografische axiale SpA- Ankylosierende Spondylitis (M. Bechterew)
vorwiegend periphere SpA:	<ul style="list-style-type: none">- Reaktive (Spondylo-)Arthritis- Psoriasis-Arthritis und SAPHO-Syndrom- Spondyloarthritis bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen- Undifferenzierte Spondyloarthritis

1.2.1 Geschichtliche Einordnung

Erste eindeutige Beschreibungen der SpA finden sich im 17. Jahrhundert [11]. Die Vermutung einer entzündlichen Genese wurde bereits im 19. Jahrhundert geäußert [12]. Besondere historische Bedeutung erlangten die Beschreibungen des Psychiaters Wladimir von Bechterew Ende des 19. Jahrhunderts, der die Folgen von Ankylosen an der Wirbelsäule sehr detailliert festhielt. Sein Name sollte gleichbedeutend mit der Erkrankung werden, die lange als Morbus Bechterew in den Lexika geführt wurde, und ist auch heute noch als Synonym für axiale, röntgenologisch nachweisbare SpA-Formen verbreitet [3, 8, 13].

Die letzte Dekade hat im Verständnis der Spondyloarthritiden und ihrer Ätiologie, sowie pathologischer Grundlagen wichtige, entscheidende Fortschritte gebracht. Auch die Terminologie ist entsprechend im Wandel [14]. Der von Rudwaleit et al. vorgeschlagene und heute zunehmend gebräuchliche Terminus „axiale Spondyloarthritiden“ beinhaltet Patienten mit radiografischer- und nichtradiografischer Sakroiliitis gleichermaßen [15, 16].

1.2.2 Ätiologie und Pathophysiologie

Auch heute wirft die Ätiopathogenese der Spondyloarthritiden noch Fragen auf. Eine ganze Reihe von assoziierten und/oder vergeschwisterten Faktoren ist inzwischen belegt. Weitere, zum Beispiel mögliche Zusammenhänge mit dem Mikrobiom [17], werden derzeit überprüft.

Gesichert ist die immunologische Pathogenese-Komponente HLA-B27 (Humanes Leukozyten-Antigen-B27), einem MHC (Major histocompatibility complex) Klasse-1 Antigen. Zuerst beschrieben wurde dieser Zusammenhang 1973 von Schlosstein et. al. [18, 19]. Das Antigen kann in eine Reihe von Subtypen unterteilt werden, deren Distinktion für die Entstehung der Erkrankung hingegen keine Rolle zu spielen scheint [19].

Eine HLA-B-27 Positivität erhöht laut Braun et al. 1998 die Wahrscheinlichkeit, im Laufe des Lebens an einer SpA zu erkranken, um das etwa 20-fache. Zur HLA-B27-Prävalenz bei SpA-Erkrankten wiederum finden sich Angaben bis zu 90%. Weiterhin zeigen im Vergleich zu HLA-B27-negativen Patienten, HLA-B27-positive Patienten generell schwerere Krankheitsverläufe bei signifikant früherem Einsetzen der Beschwerden [20].

Allerdings ist HLA-B27 entsprechend auch bei Gesunden zu finden, eine HLA-B27-Positivität als alleiniger Auslöser der SpA ist somit ausgeschlossen. Die genaue Beteiligung von HLA-B27 in der Pathogenese bleibt nach wie vor ungeklärt. Nachweisbar ist eine starke familiäre Prädisposition der SpA. Das drückt sich einerseits in einem früheren Symptombeginn von Patienten mit SpA in der Familienanamnese aus und scheint andererseits zu einem höheren Erkrankungsrisiko im Vergleich zu HLA-positiven Menschen ohne familiäre Belastung zu führen [21–24].

Zudem finden sich weitere, über die Korrelation mit HLA-B27 hinausgehende genetische Dispositionen, wie z.B. Veränderungen der Zytokine (siehe hierzu auch Kapitel 1.4) [25, 26]. Dies deutet auf einen Einfluss nicht nur der MHC-Gene, sondern auch der Non-MHC-Gene hin. Hierbei ist allerdings davon auszugehen, dass auch diesbezüglich noch unbekannte Faktoren eine maßgebliche Rolle spielen.

Ebenfalls werden nicht-genetische Komponenten als Einflussfaktoren auf die SpA diskutiert. Das bereits erwähnte Mikrobiom wurde inzwischen mehrfach auf seine Relevanz bezüglich

der SpA untersucht und scheint im Rahmen chronisch entzündlicher Veränderungen der Darmschleimhaut einen ernst zu nehmenden Einfluss zu haben [27].

Darüber hinaus bestehen Assoziationen und Überschneidungen mit anderen immunologisch getriggerten Erkrankungen, wie der Psoriasis und den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen [10, 28].

1.2.4 Krankheitsverlauf und Prognose

Typischerweise beginnen die Symptome im 2. oder 3. Lebensjahrzehnt [29]. Im Verlauf stehen zunächst die extraskelletalen Beteiligungen und entzündliche Rückenschmerzen im Vordergrund (siehe Tab. 2).

Bei vielen Patienten kommt es dann zu einer zunehmenden Bewegungseinschränkung der Wirbelsäule, und damit verbunden zu zahlreichen Beschwerden, die vor allem die Teilnahme im alltäglichen Leben (Beruf, Familie) betreffen [30]. So sind SpA-Patienten mit zunehmender Erkrankungsdauer häufiger arbeitslos, unverheiratet oder geschieden [1, 31].

Grund für die zunehmenden Einschränkungen der Bewegungsfähigkeit der Wirbelsäule sind eine Reihe von entzündlichen Prozessen, welche im Verlauf zu Ossifikationen führen. Insbesondere die Strukturen sind betroffen, die eine Beweglichkeit des Achsenskeletts gewährleisten. Dazu gehören Knorpel, Bandscheiben und Entesen. Auch in der Gelenkflüssigkeit, der Synovia, sind entzündliche Prozesse nachweisbar [32, 33].

Im Laufe der inflammatorischen Prozesse findet ebenfalls häufig eine Abnahme der Knochendichte statt, was letztlich zu einer Osteoporose führt. Dies hat eine erhöhte Inzidenz von Knochenbrüchen zur Folge [3, 34].

Männliche Patienten sind von den Symptomen der Erkrankung in der Regel gravierender betroffen, wobei die Diagnose bei weiblichen Patienten im Durchschnitt später gestellt wird [35, 36]. Generell vergehen zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung häufig mehrere Jahre [37].

Ungünstigen Einfluss auf die Prognose haben eine Reihe an Parametern. Diese Faktoren lassen in der Regel schon früh im Erkrankungsverlauf eine Vorhersage über den Langzeitverlauf zu [38]. Dazu zählen:

- Männliches Geschlecht
- Das Vorliegen von Syndesmophyten bei der Erstdiagnose
- Früher Beginn und lange Krankheitsdauer
- Beteiligung der Hüftgelenke
- Erhöhtes CRP

- Radiografische Veränderungen an den Sakroiliakalgelenken innerhalb von 2 Jahren nach Diagnosestellung
- Erhebliche Entzündung der Sakroiliakalgelenke bei Erstdiagnose

Zudem hat das Rauchen einen negativen Einfluss und ist damit als Prognoseparameter vom Patienten selbst aktiv steuerbar [3].

Boonen et al. zeigten 2009, dass das männliche Geschlecht, ein früher Erkrankungsbeginn und eine Hüftgelenksbeteiligung eine Assoziation mit radiografischen Veränderungen aufweisen. Bei HLA-B27-Positivität, peripherer Arthritis und extraartikulären Manifestationen ist das jedoch nicht der Fall [39].

Die Erkrankung ist nicht heilbar, mit intensiven medizinischen Maßnahmen ist ein Fortschreiten jedoch zu verlangsamen. Je früher die Patienten einer optimalen Therapie zugeführt werden, desto besser können sie davon profitieren und desto besser kann die fortschreitende Versteifung der Wirbelsäule verlangsamt werden [3].

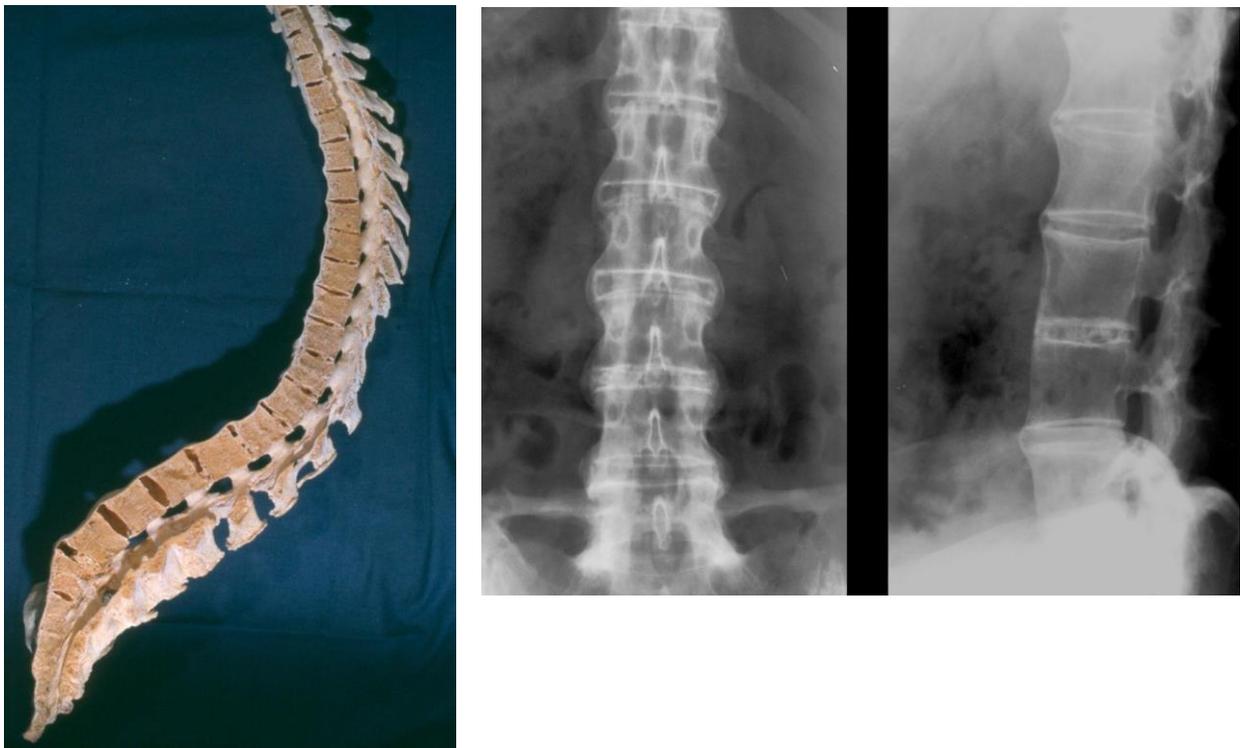
Die typischen Syndesmophytenbildungen an der Wirbelsäule sowie Ankylosierungen der Gelenke sind dabei als Spätmanifestationen im Erkrankungsverlauf anzusehen [40]. Es ist zu hoffen, dass diese aus früherer Zeit bekannten Bilder der sogenannten „Bambusstab-Wirbelsäule“, also dem Vorliegen einer kompletten Ankylose der Wirbelgelenke (siehe Abb. 1), aufgrund neuer Behandlungsmethoden und frühzeitiger Diagnosestellung immer seltener werden (siehe auch Kap. 1.2.8).

Tab. 2: Definitionskriterien des entzündlichen Rückenschmerzes nach Rudwaleit 2006 auf Basis von Studiendaten [41] und Sieper 2009 auf Basis Expertenkonsensus [42]

Alter:	≤ 45 Jahre [41]
Dauer:	≥ 12 Wochen [41]
Beginn:	Schleichender Beginn [42]
Klinik:	Morgensteifigkeit ≥30 Minuten [41] Besserung durch Bewegung [42] Keine Besserung durch Ruhe [41] Aufwachen in der 2. Nachthälfte aufgrund von Rückenschmerzen [41]

Bei 2 von 4 Kriterien beträgt die Spezifität 81%, bei 70%iger Sensitivität und es kann von einer entzündlichen Genese des Rückenschmerzes ausgegangen werden [41].

Abb. 1: Präparat und CR einer Wirbelsäule mit vollständiger Ankylosierung der Wirbelgelenke (sog. „Bambusstab-Wirbelsäule“), Bilder von Univ.-Prof. Dr. med. Uwe Lange, Campus Kerckhoff, Bad Nauheim



1.2.5 Epidemiologie

Für die weltweite Prävalenz der SpA finden sich Angaben zwischen 0,4% bis 2%. Der Spielraum erklärt sich unter anderem aus der regional unterschiedlichen Häufigkeit des HLA-B27-Gens. In Deutschland wird von einer Prävalenz der SpA zwischen 0,3 – 0,5% ausgegangen. Damit ist es hierzulande eine der am weitesten verbreiteten rheumatischen Erkrankungen [3, 20].

Männer haben eine höhere Wahrscheinlichkeit im Verlauf des Lebens eine radiografische SpA zu entwickeln [35, 43]. Dabei kommt der Frage nach der Geschlechterverteilung der SpA ein besonderer Stellenwert zu, ging man doch lange von einer deutlich höheren Prävalenz unter männlichen Patienten aus. Von den damals angenommenen 10:1 Verhältnis abgekommen, erscheint heute ein 2:1 bis 3:1 Verhältnis durchaus realistischer [43].

1.2.6 Diagnose und Klassifikation

Auf die verwobenen und ineinander übergehenden Sachverhalte der rheumatischen Erkrankungen und der SpA im Besonderen ist bereits eingegangen worden. Ebenso auf den Fakt, das eine frühzeitige Diagnosestellung besonders für die funktionellen Einschränkungen des Patienten im Krankheitsverlauf einen essenziellen Stellenwert besitzt (vgl. Kap. 1.2.4). Damit einher geht der stetige Bedarf nach aktualisierten Diagnose- und Klassifikationskriterien, welche den Stand der klinischen und theoretischen Forschung in den klinischen Alltag und damit zum Patienten tragen.

Aufgrund fehlender einheitlicher Diagnosekriterien werden Diagnosen häufig anhand der Klassifikationskriterien gestellt, obschon sie vor allem für Studien konzipiert wurden sind (hohe Spezifität im Gegensatz zu Diagnosekriterien, welche eine hohe Sensitivität benötigen) [44].

Heute relevant für die Klassifikation der SpA sind die Kriterien nach ASAS (siehe Abb. 2), sowie nach wie vor die radiologischen Kriterien nach dem modifizierten New-York-Schema (Siehe Tab. 3). Historisch entstanden sie aus den Rom-Kriterien von 1958, welche die ankylosierende Spondylitis von der rheumatoiden Arthritis und von tiefsitzenden Kreuzschmerzen anderer Genese abgrenzen sollte. 1967 wurden sie von den New-York-Kriterien ersetzt, welche seit deren Modifikation im Jahre 1984 bis heute Bestand haben [45, 46].

Tab. 3 Modifizierte New-York-Kriterien nach van der Linden (1984) [46].

Radiologische Parameter:	- Sakroiliitis mindestens: <ul style="list-style-type: none">- bilateral Grad II bis Grad IV oder- unilateral Grad III oder IV
Klinische Parameter:	- tiefsitzender entzündlicher Rückenschmerz - eingeschränkte Wirbelsäulenbeweglichkeit in 3 Ebenen (Anteflexion, Lateralflexion und Extension) - herabgesetzte Fähigkeit der Thoraxexkursion ($\leq 2,5$ cm)

1991 wurden die Kriterien der European Spondyloarthropathy Study Group (ESSEG-Kriterien) veröffentlicht [47]. Hier wurde die Aufmerksamkeit besonders auf die klinischen Befunde gelegt. Eine radiografische Darstellung war im Vergleich zu den New-York-Kriterien nicht mehr erforderlich, was besonders im Hinblick auf die undifferenzierten Spondyloarthritiden eine rein klinische Diagnosestellung erlaubt [44].

Inzwischen sind ESSEG-Kriterien von den ASAS-Kriterien abgelöst worden. Diese wurden im Jahr 2009 von der Assessment of Spondyloarthritis International Society publiziert und unterteilen die Spondyloarthritiden in eine vorwiegend axiale und eine vorwiegend periphere Form (siehe Tab. 1). Die ASAS-Kriterien bieten die bis dato ausgereiftesten Möglichkeiten zur Frühdiagnose und erlauben eine Einbeziehung von MRT-Resultaten [10, 48].

Abb. 2: ASAS-Kriterien für die axiale und periphere SpA in der Übersicht von Lange 2016, mit Genehmigung [44]



1.2.7 Bildgebung (CR und MRT)

Die Bedeutung der Bildgebung zeigt sich anhand der New-York-Kriterien und der Rom-Kriterien, welche den radiografischen Nachweis als Bedingung formulierten (siehe Kapitel 1.2.6).

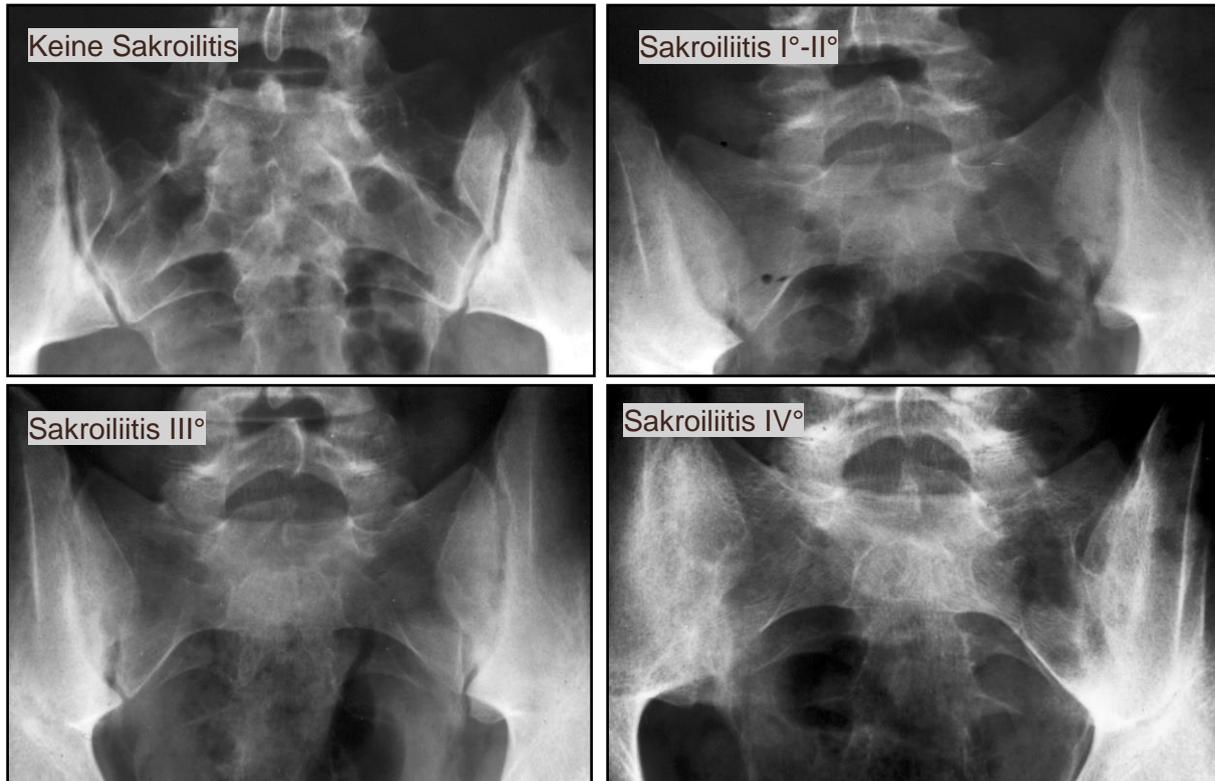
In der Bildgebung muss zwischen aktiver Entzündung und Knochenneubildung als Ausdruck der chronischen Veränderungen unterschieden werden. Dem konventionellen Röntgen entziehen sich die Anzeichen der aktiven Entzündung. Das ist in Anbetracht der Tatsache, dass bis zu den ersten radiografisch sichtbaren Veränderungen viele Jahre vergehen können, von Relevanz. Die strukturellen, radiologisch sichtbaren Manifestationen finden sich vor allem im Bereich der Iliosakralgelenke (ISG), der freien Wirbelsäule (thorakolumbalen Übergang) und den Hüftgelenken. Natürlich gehört das konventionelle Röntgen weiterhin zur SpA-Basisdiagnostik [44].

Die radiologische Einteilung der ISG-Arthritis nach den modifizierten New-York-Kriterien von 1984 erlauben eine graduelle Unterscheidung in frühe und spätere Veränderungen (Siehe Abbildung 3).

Tab. 4: Radiologische Einteilung nach den New-York-Kriterien 1984 [45, 46]

Graduierung	Veränderungen im Röntgenbild
Grad 0:	unauffällig, keine Veränderungen
Grad 1:	verdächtig, mögliche Veränderungen
Grad 2:	geringe Veränderungen, minimale Sakroiliitis: einzelne Erosionen oder geringe Sklerosierungen ohne Gelenkspaltveränderungen
Grad 3:	eindeutige Veränderungen, moderate Sakroiliitis: deutliche Erosionen, Sklerosierungen, Gelenkspalterweiterung oder –verschmälerung
Grad 4:	Ankylosen

Abb. 3: Radiologische Sakroiliitis Stadium 0-IV, Bild von Univ.-Prof. Dr. med. Uwe Lange, Campus Kerckhoff, Bad Nauheim



In den letzten Jahren hat die MRT-Diagnostik an Bedeutung gewonnen. Es gibt zunehmende Evidenz, dass entzündliche Veränderungen an der Wirbelsäule sehr deutlich und zeitlich vor strukturellen Veränderungen im MRT zur Darstellung kommen [49, 50]. Genutzt werden hierfür insbesondere Sequenzen mit starker Fettsupprimierung (sog. STIR-Sequenz für short tau inversion recovery), oder die Zuhilfenahme von z.B. Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln. Darstellbar werden so insbesondere auch indirekte Zeichen der Entzündung, wie Knochenmarksödeme und relative Mehrdurchblutungen der Enthesen und der Synovialis [48, 50].

Rudwaleit et al. formulierten 2009 mit der ASAS/OMERACT-Arbeitsgruppe eine konsensuelle Definition für die Diagnose der Sakroiliitis im MRT [48]. Folgende Parameter wurden als erforderlich für ein „positives MRT“ festgelegt:

- Aktive entzündliche Läsionen der Sakroiliakalgelenke
- Knochenmarksödeme in der STIR-Sequenz oder Nachweis einer Osteitis im Kontrastmittel-MRT

- nicht für eine Diagnose ausreichend sind entzündliche Prozesse wie Synovitis, Enthesitis oder eine Entzündung der Gelenkkapsel ohne das Zutreffen zumindest eines der beiden ersten Kriterien
- ebenfalls nicht für eine Diagnose ausreichend sind strukturelle Läsionen wie Sklerosen, Erosionen oder Ankylosierungen als Zeichen abgelaufener Entzündungsprozesse

Abb. 4: MRT Sakroiliakgelenk mit aktiven entzündlichen Läsionen, Bild von Univ.-Prof. Dr. med. Uwe Lange, Campus Kerckhoff, Bad Nauheim

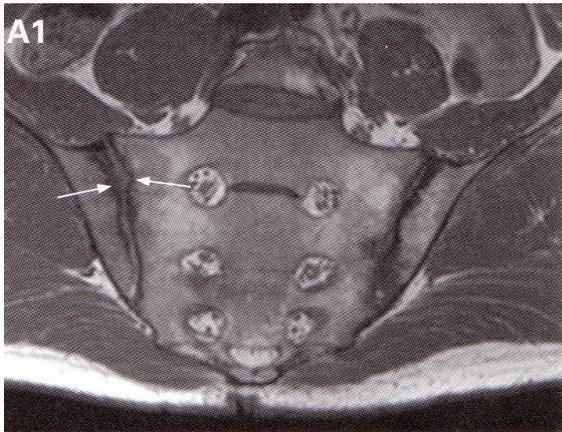


Abb. 5: MRT Sakroiliakgelenk mit Knochenmarksödem als Ausdruck der Osteitis in der STIR-Sequenz, Bild von Univ.-Prof. Dr. med. Uwe Lange, Campus Kerckhoff, Bad Nauheim



1.2.8 Therapiemöglichkeiten

Ein multimodales Konzept aus physikalisch-physiotherapeutischen Maßnahmen, medikamentöser, schmerzhemmender und antientzündlicher Therapie gilt bei rheumatisch-entzündlichen Krankheiten und besonders bei den Spondyloarthritisiden als Behandlungsplan

der Wahl. Das spiegelt sich auch in der aktuellen S3-Leitlinie zur SpA wider, welche die physikalische Medizin neben der medikamentösen Therapie als wesentliche Säule im Behandlungskonzept einordnet [3]. Operativ-korrigierende Maßnahmen sollten nur in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung notwendig werden [2].

Besonders im Bereich der physikalischen Optionen stehen in zunehmendem Umfang evidenzbasierte Maßnahmen zur Verfügung, wenn auch nach wie vor im Großteil auf empirische Erfahrungen zurückgegriffen wird. Dabei gilt es, gemeinsam mit dem Patienten aus einer Vielzahl von möglichen Behandlungsschemata die individuell passende Entscheidung zu treffen [51]. Auf die differenzialindikative Verordnung der physikalischen Medizin in Anlehnung an den Heilmittelkatalog bei ankylosierender Spondylitis ist U. Lange (2012) in einem gleichnamigen Artikel ausführlich eingegangen [52].

Die medikamentöse Therapie hat im letzten Jahrzehnt erhebliche Fortschritte gemacht. Neben nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) und lokale Glukokortikoiden stehen auch Anti-Zytokin-Therapeutika (auch Biologika genannt) zur Verfügung [53]. Konventionelle Basistherapeutika (Disease Modifying Antirheumatic Drug = DMARD) wie Sulfasalazin und Methotrexat können bei peripheren Manifestationen zum Einsatz kommen [54, 55]. Vorteile einer Kombinationstherapie von Biologika mit DMARDs sind bisher ohne Evidenz [56].

NSAR inklusive Coxiben gelten nach wie vor bei der SpA als Mittel der ersten Wahl. Sie wirken sich positiv hinsichtlich der Linderung von Schmerzen aus und haben eine Wirksamkeit auf die Steifigkeit von Wirbelsäule und peripheren Gelenken [3].

Bei unzureichendem Ansprechen der NSAR-Therapie sind Anti-Zytokin-Therapeutika indiziert. Studien zeigen aber, dass ein möglichst früher Therapiebeginn mit Biologika effektiv sein könnte. Am längsten zur Verfügung stehen TNF-alpha-Inhibitoren (z.B. Eterncept, Adalimumab, Infliximab), inzwischen finden darüber hinaus aber auch weitere Wirkprinzipien Anwendung [3, 57].

Therapieziele sind Schmerzlinderung, Verbesserung der Funktionsfähigkeit, sowie eine Reduktion inflammatorischer Prozesse um Arbeitslosigkeit und Hilfebedürftigkeit im Verlauf zu verhindern [52]. Leider werden diese Ziele trotz der massiven medikamentösen Fortschritte bei einem Teil der Patienten nicht erreicht und es kommt zu alltagsrelevanten Einschränkungen, zu Arbeitsunfähigkeit und Minderung der Erwerbsfähigkeit [58]. Grund dafür ist zwar sicherlich auch, dass eine Anti-Zytokin-Therapie nicht als „first-line“ zugelassen ist und damit oft erst verordnet wird, wenn bereits Einschränkungen vorliegen. Generell sind aber durch Anti-Zytokin-Therapeutika nicht in jedem Fall anhaltende Remissionen zu erreichen, wie Ergebnisse des deutschen Biologika-Registers RABBIT 2006 zeigten [59].

Besonders in diesen Fällen kann der physiotherapeutisch-physikalischen Therapie eine große Bedeutung zukommen. Leider wird dieses Potential nur selten ausgeschöpft, wie Daten aus der Kerndokumentation zur Verordnung physikalischer Medizin 2014 belegen. So erscheint besonders die ambulante Verordnung von physikalischer Medizin auf einem niedrigen Niveau zu sein, so Albrecht 2017 [60].

Aber auch im Rahmen der nicht unerheblichen Kosten für eine Anti-Zytokin-Therapie ist eine Ergänzung der Therapie mit dem Ziel der Dosisreduktion sinnvoll [61]. So konnten Meier et al. 2014 in einer Studie zeigen, dass sich die TNF-alpha-Inhibitor-Dosis reduzieren ließ, wenn die Patienten eine regelmäßige physiotherapeutische Behandlung bekamen [62].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass SpA-Patienten heute von einer gewachsenen Zahl an Therapiemöglichkeiten profitieren können. Besonders in der Kombination mit physikalischen Maßnahmen scheinen die neuen medikamentösen Optionen die Richtung anzudeuten, in welche sich die Behandlung in den nächsten Jahren weiter entwickeln wird.

1.3 Hyperthermie und Infrarot-A

Im Folgenden soll auf die Herkünfte und physikalischen Grundlagen von therapeutischer Wärmeapplikation und der Anwendung von Infrarotlicht im Speziellen eingegangen werden. Auch soll gezeigt werden, dass es sich bei (lokaler) Hyperthermie um eine hochrelevante Option handelt, den Patienten bei stetig steigenden Behandlungs- und besonders Medikamentenkosten eine nebenwirkungsarme, relativ kostengünstige und wirksame Behandlung anzubieten.

1.3.1 Grundlagen Hyperthermie

Die Hyperthermie gehört als eine Möglichkeit der Thermotherapie zu den sogenannten klassischen Naturheilverfahren (NHV), zusammen mit unter anderem Hydrotherapie, Bewegungstherapie und Massage, Ernährungstherapie, Phyto- und Ordnungstherapie (sog. Kneipp'sche Säulen) [58].

Die Hyperthermie ist einem physiologischen Vorgang des Körpers nachempfunden: dem Fieber. Aus dem Altertum bereits stammen Beobachtungen, dass schwere akute Erkrankungen, chronische Erkrankungen und sogar Malignome nach einem hochfieberhaften Infekt kuriert waren [63]. Ende des 19. Jahrhunderts hatten die Studien von W. Coley, einem amerikanischen Chirurgen, einige Aufmerksamkeit geweckt: Mithilfe eines Bakterientoxins erzielte er bemerkenswerte Heilungsergebnisse bei Krebspatienten [64].

Im Unterschied dazu wird mit Verfahren zur Ganzkörperhyperthermie versucht, die positiven Effekte der "aktiven Hyperthermie" (hervorgerufen durch endogenes Fieber) durch passive Hyperthermie "von außen" zu erreichen [63]. Es stehen hierzu verschiedene Verfahren zur Verfügung, die Hyperthermie mittels wassergefiltertem Infrarot-A (wIRA) ist eine davon. Die lokoregionale und systemische Anwendung von passiver Hyperthermie findet heute bei einer Vielzahl von Indikationen Anwendung. Zu den bekanntesten und erprobtesten Einsatzgebieten gehören: Therapie von malignen Erkrankungen, Wundheilungsstörungen, Arthrosen und zunehmend auch rheumatologisch-entzündliche Beschwerden im nicht akuten Stadium [65, 66].

Die Wirksamkeit beruht auf einem Wechselspiel vieler Mechanismen, nicht alles ist heute vollständig verstanden. Einflüsse der Hyperthermie scheinen dabei auch auf zytomolekularer Ebene statt zu finden (vgl. 1.3.2) [7]. Diese immunmodulierenden Effekte korrelieren mit dem Maß der erzielten Erhöhung der Körperkerntemperatur. So ist davon auszugehen, dass eine moderate Hyperthermie mit einer Zielkerntemperatur von 38-40°C immunstimulierend wirkt, bei extensiver Hyperthermie mit Zielkerntemperaturen von über 41°C jedoch immunsuppressive Mechanismen aktiviert werden. Schmidt bezeichnete diese zwei Gesichter in seinem Vortrag auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hyperthermie 2003 als „Januskopf“ der Hyperthermie [67].

Beide Seiten dieses „Januskopfes“ finden therapeutisch Anwendung. Während die immunsupprimierenden Eigenschaften einer extensiven Hyperthermie bei malignen Erkrankungen Einsatz finden, wird eine Immunmodulation durch milde Hyperthermie vor allem bei der Behandlung von chronischen Geschehen, wie rheumatischen Erkrankungen, genutzt [68].

Die Verfahren, mit denen eine milde passive Hyperthermie herbeigeführt werden kann, sind vielgestaltig. Speziell in der Rheumatherapie wissenschaftlich untersucht wurden bisher neben wIRAS unter anderem Radonstollen-Hyperthermie, Heiltorfbäder und Überwärmungsbäder [7, 69, 70].

Die therapeutische Anwendung von Wärme ist folglich ein bewährtes Konzept mit langer Geschichte. Auch wenn es im Zuge der aktuellen pharmazeutischen Fortschritte etwas aus dem medizinischen Bewusstsein verdrängt wurde, so findet sich doch ein breites Indikationsgebiet mit zunehmender Studiengrundlage [58].

1.3.2 Hyperthermie in der SpA-Therapie

In diesem Unterkapitel soll der Blick auf Basis der im vorhergehenden Kapitel beschriebenen Grundlagen der Hyperthermie genauer auf ihre Anwendbarkeit in der Therapie rheumatischer Erkrankungen und insbesondere der ankylosierenden Spondylitis (AS) gelenkt werden.

In der zum Zeitpunkt dieser Arbeit aktuellen S3-Leitlinie Spondyloarthritis der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie von 2013 nimmt das Kapitel über thermische Therapien lediglich eine knappe halbe Seite ein. Dies verdeutlicht, dass die Hyperthermie in der Behandlung der SpA nach wie vor einen geringfügigen Standpunkt innehat [3].

Grund für die marginale Relevanz der Hyperthermieoptionen bei SpA-Patienten ist auch die zu geringe Studienlage. Zwar ist die SpA, was die bloße Anzahl der Studien anbelangt, welche sie im Zusammenhang mit Hyperthermie untersuchen, unter den rheumatischen Erkrankungen am besten positioniert. Die dazu vorliegenden Studien sind dennoch oft aufgrund geringer Fallzahlen und methodischer Mängel wie fehlender Randomisierung in ihrer Aussagekraft eingeschränkt [68].

Seit der Publikation der Leitlinie im Jahr 2013 konnten dennoch neue und wichtige Erkenntnisse in der Grundlagenforschung zur Wirksamkeit von Hyperthermie bei SpA gewonnen werden. Besonders relevant scheint die hochsignifikante Wirksamkeit auf das Schmerzniveau zu sein. Auch wurden positive Veränderungen auf die Krankheitsaktivität (gemessen mit standardisierten Scores) festgestellt, sowie ein Einfluss der Hyperthermie auf molekularer bzw. laborchemischer Ebene nachgewiesen [6, 69].

Blickt man in Richtung anderer rheumatischer Erkrankungen, finden sich weitere Evidenzen für die Wirksamkeit einer Hyperthermie. Lange und Dischereit veröffentlichten 2018 eine aktuelle Literaturübersicht zu diesem Thema mit einem Schwerpunkt auf Ganzkörperhyperthermie. Insgesamt wurde hier beschrieben, dass eine signifikante mittelfristige Schmerzreduktion in mehreren Studien belegt wurde und in laborchemischen Untersuchungen eine Reduktion von krankheitsrelevanten Zytokinen gefunden werden konnte [5]. Besonders letzteres erscheint wichtig im Hinblick auf die Fragen, welche die Hyperthermie zum heutigen Tag noch aufwirft. Möglicherweise finden sich hier Ansatzpunkte um die Wirksamkeit der Hyperthermie auf Schmerzen wie auch funktionelle Parameter zu erklären. Lange und Müller-Ladner lieferten hierzu 2017 in der Zeitschrift „Physikalische Medizin, Rehabilitationsmedizin, Kurortmedizin“ einen Überblick über aktuelle Studien, die einen Einfluss auf das Zytokinmilieu nachweisen konnten [71].

Zusammenfassend zeigt sich, dass ähnliche Effekte über die untersuchten rheumatischen Indikationen hinweg objektivierbar sind. Die Behandlung mit Hyperthermie führt zu einer

mittelfristigen Schmerzreduktion, zu einer Besserung der funktionellen und funktionalen Fähigkeiten der Patienten und auf molekularer Ebene ist eine Abnahme der proinflammatorischen Zytokinlevel nachweisbar.

Die zunehmende Studiengrundlage ist eine Notwendigkeit für die physikalisch-thermische Medizin, um Anschluss an die evidenzbasierte Medizin zu halten. Therapieentscheide können heute mehr und mehr mit wissenschaftlichen Belegen untermauert werden. Bislang wurden diese oft anhand von Erfahrungswerten getroffen [5].

1.3.3 Grundlagen wassergefilterte Infrarot-A-Strahlung (wIRAS)

Zu Beginn des 19. Jahrhunderts gelang es mittels Prismen, das Sonnenlicht in sein Spektrum zu zerlegen. Hierbei zeigten sich Anteile der Strahlung jenseits des sichtbaren Lichtes, die hochenergetische UV-Strahlung im kurzwelligen Bereich und die Infrarot-Strahlung im langwelligen Bereich. Das Spektrum der Infrarot-Strahlung reicht dabei von 0,780 μm (die sog. nahe Infrarot-, oder Infrarot-A-Strahlung) über 15 μm bis 1 mm (sogenanntes fernes Infrarot oder Infrarot-C). Aufgrund der niedrigen Frequenz und der entsprechend großen Wellenlänge ist Infrarot energieärmer als sichtbares Licht [63].

Die Wirksamkeit im therapeutischen Einsatz von Infrarot-A ist in der Absorption der Strahlung vom Gewebe zu suchen. Denn im Unterschied zum IR-B und IR-C dringt die IR-A tiefer in das Gewebe ein und erreicht die Subkutis mit einem Maximum bei einer Wellenlänge von etwa 1,06 μm , was zur Folge hat, dass der Bereich primärer Strahlungsabsorption zwischen Hautoberfläche und Subkutis verteilt wird. Die längerwelligen Anteile IR-B und IR-C werden zum Großteil bereits im Stratum corneum und im oberen Bereich der Epidermis absorbiert [72].

Damit IR-A-Strahlung mit entsprechender Leistungsdosis medizinisch eingesetzt werden kann, ist es also notwendig, die unerwünschten Anteile des Spektrums herauszufiltern. Dazu bedient man sich einer Methode, die der natürlichen Filterung der Sonnenstrahlung durch die wasserdampfhaltige Atmosphäre der Erde nachempfunden ist: der Wasserfilterung der Strahlungsemission einer Halogenlampe [72].

Beim Auftreffen auf Gewebe bzw. Grenzflächen allgemein wird ein Teil der Infrarot-Strahlung absorbiert und in Wärme umgewandelt - ein Vorgang, der Induktion genannt wird und zum Aufbau eines therapeutischen Wärmefeldes führt. G. Hoffmann unterschied 2007 dabei direkte thermische Effekte der Bestrahlung von nicht-thermischen, sekundären Effekten, welche auf zellulärer Ebene stattfinden [73].

Die direkten therapeutisch erwünschten Effekte beruhen auf einem Konvektionsvorgang, also der Weiterleitung von Wärme in tiefere Gewebsschichten durch eine relative

Mehrdurchblutung aufgrund einer Kapillardilatation und dem Wärmetransport des Blutes [73]. Die nicht-thermischen Effekte beruhen auf der Inangsetzung von indirekten Mechanismen. So konnten Knels et al. 2016 eine Verminderung von oxidativem Stress in mit IR-A bestrahlten Fibroblasten feststellen [74]. Applegate et al. berichteten 2000 von in vitro und in vivo beobachteten Ferritin-abhängigen Schutzmechanismen in der Haut, welche durch IR-A-Strahlung aktiviert wurden [75].

1.3.4 wIRAS in der Rheuma-Therapie

Eine signifikante Verbesserung des Schmerzniveaus konnte 2014 bei Psoriasis-Arthritis gezeigt werden, nach dem mit einer seriellen additiven Infrarot-A GKH behandelt wurde. Auch zeigten sich im Assessment eine signifikante Verbesserung der funktionellen und funktionalen Kapazitäten. Die Veränderungen ließen sich über einen Zeitraum von drei Monaten nachweisen. Laborchemisch konnte eine Abnahme von entzündungswirksamen Zytokinen festgestellt werden (siehe dazu auch Kap. 1.3.2). Eine Kontrollgruppe zeigte die signifikanten Veränderungen der Interventionsgruppe nicht [4].

Eine weitere Studie zur seriellen Ganzkörperhyperthermie-Anwendung mit wIRAS konnte Beobachtungen, welche bei der Psoriasis-Arthritis gemacht wurden, auch bei Spondyloarthritis-Patienten bestätigen [6].

Die Ganzkörperhyperthermie mittels wIRAS ist dabei ein recht umständliches Unterfangen, welches es erfordert, dass die Patienten z.B. auf einer speziellen Infrarot-A-Liege für bis zu einer Stunde ruhig ausharren. Zudem ist bei GKH-Verfahren stets ein Monitoring von Vitalparametern und Körperkerntemperatur erforderlich, was für die Patienten einen unangenehmen Eingriff bedeutet. Diese Überwachung kann bei einer lokalen Anwendung entfallen, da ein übermäßiges Ansteigen von Körperkerntemperatur oder den Vitalparametern kaum zu erwarten ist.

Studien, welche eine lokale Anwendung von wIRAS bei Rheumapatienten untersucht haben, existieren bisher nicht.

Insgesamt handelt es sich bei der wIRAS-Anwendung demnach um ein Konzept, das bei rheumatischen Indikationen bisher wenig untersucht wurde. Die vorhandenen Studien erbrachten jedoch vielversprechende Ergebnisse.

1.3.5 Kontraindikationen wIRAS

Die folgende Tabelle listet die für diese Studie relevanten Kontraindikationen für eine lokale wIRAS-Behandlung auf.

Tab. 5: Kontraindikationen übernommen aus den Herstellerangaben Hydrosun 750 [77]:

Allgemeine Kontraindikationen für die lokale Behandlung:

- erhöhte Lichtempfindlichkeit: Therapie mit photosensibilisierenden Arzneistoffen (z. B. Porphyrine, Tetrazykline, Sulfonamide, Psoralene, Phenothizine), ggf. bei Prädisposition
- Porphyrien
- Kontakt mit photosensibilisierenden Pflanzen (z. B. Johanniskraut)
- Wärmeurtikaria
- frische Hämatome

1.4 Entzündungsmediatoren und ihre Rolle bei der SpA

Abschließend sei im Rahmen des theoretischen Teils ein kurzer Überblick über die Rolle der Entzündungsmediatoren und Zytokine bei der Spondyloarthritis angeschlossen. Besondere Rücksicht wird auf die im Rahmen dieser Studie relevanten Zytokine (TNF-alpha, IL-1 β , IL-6 und IL-10) genommen.

Nicht fehlen soll auch eine Erwähnung des C-Reaktiven-Proteins (CRP), welches als „Akute-Phase-Protein“ eine wesentliche Rolle bei allen Entzündungsvorgängen des Körpers spielt. Die Erhöhung vom CRP findet sich in den SpA-Parametern der aktuellen ASAS-Leitlinie als möglicher Unterpunkt (siehe Abb. 2, Kapitel 1.2.6) - ein Umstand, der dem CRP also eine gewisse Relevanz zumindest in der Diagnostik der Erkrankung beimisst. Erhöhte CRP-Werte scheinen allerdings nicht unbedingt mit einem akuten Zustand der Entzündung zu korrelieren [78].

Zytokine sind lösliche niedermolekulare Proteine, welche von nahezu allen Zellen des Immunsystems produziert werden, insbesondere von T-Zellen. Sie fungieren unter anderem als Wachstumsfaktoren, und sind als Mediatoren bei Proliferations- und Entzündungsprozessen beteiligt [79]. Ihre Wirksamkeit entfalten sie lokal, ihre Halbwertszeit ist kurz. Die entfaltete Wirkung hängt dabei von mehreren Faktoren ab. So können die gleichen Zytokine an anderen Rezeptoren zu unterschiedlichen Ergebnissen führen (Pleiotropie), mehrere Zytokine können aber auch auf eine einzelne Zelle in gleicher Weise wirken (Redundanz). Untereinander können Zytokine wirkungsverstärkende Eigenschaften (Synergismus), aber auch hemmenden Einfluss haben (Antagonismus). Betroffene Zellen erhalten dabei einen Cocktail an Informationen. Die Reaktion darauf ergibt sich aus dem Zusammenspiel der einzelnen Faktoren, sowie in Abhängigkeit davon, an welche Rezeptorstrukturen gebunden wird [80].

Bei den SpA weisen Entdeckungen genetischer Faktoren jenseits der HLA-B27-Assoziation auf Zytokinpolymorphismen (in Form sogenannter Snips oder SNPs, Single-nucleotide-polymorphisms) hin, welche die Zytokine selbst, aber auch deren Rezeptoren und intrazelluläre Signalkaskaden betreffen. Ihre Rolle im entzündlichen Prozess der Spondyloarthritis ist noch nicht endgültig verstanden, ihre Wichtigkeit aber reflektiert sich in der Wirksamkeit der darauf Bezug nehmenden Therapieoptionen [25].

1.4.1 IL-1

Die Interleukin-1-Gruppe gehört zu den wichtigsten proinflammatorischen Zytokinen [81]. Eine Beteiligung des IL-1-Genklusters an der Entwicklung von Spondyloarthritis gilt als bewiesen [26].

Tierversuche zeigen eine Schlüsselrolle von IL-1 bei Knorpel- und Knochendestruktionen, ihre Beteiligung an Knochenneubildungen hingegen scheint von untergeordneter Relevanz. Hreggvidsdottir et al. stuften 2014 die Datenlage zur Expression von IL-1 bei SpA als limitiert ein [25].

1.4.2 IL-6

Interleukin-6 ist ein wichtiges proinflammatorisches Zytokin. Es ist aufgrund seiner pleiotropen Eigenschaften an mehreren Mechanismen der Entzündungsreaktion beteiligt, vor allem bei der Induktion der akuten Phase und bei der Chronifizierung von Entzündungen [83].

Fallberichte schildern zudem die Wirksamkeit einer IL-6 Blockade (mit Tocilizumab) bei manchen Patienten mit SpA, wenn eine TNF-alpha-Inhibition die Krankheitsaktivität unzureichend unterdrückte [84, 85].

1.4.3 IL-10

Interleukin 10 spielt eine wichtige Rolle in der Kontrolle entzündlicher Prozesse, als anti-inflammatorisches Zytokin hemmt es die T-Zellantwort [80].

Seine Rolle bei Spondyloarthritis ist bisher unzureichend erforscht. Eine Relevanz bei der Erkrankung erscheint wahrscheinlich [86].

1.4.4 TNF-alpha

TNF-alpha ist das wichtigste bisher bekannte Zytokin mit Beteiligung an der SpA. Seine Relevanz gewinnt es vor allem aus der erfolgreichen medikamentösen Therapie mit Therapeutika, die zu einer Hemmung des Moleküls führen (siehe Kapitel 1.2.8) [87]. Die Wirkung von TNF-alpha ist proinflammatorisch und es ist an der Akutphasereaktion maßgeblich beteiligt [80].

2. Methoden

2.1 Studiendesign und Fragestellungen

Es handelt sich im Vorliegenden um eine randomisierte, prospektive klinische Kohortenstudie [88]. Die Studie wurde ohne Verblindungsmaßnahmen durchgeführt.

Folgende Fragestellungen wurden erarbeitet:

Schmerzstärke gemessen auf einer VAS

Gibt es signifikante Unterschiede an einzelnen Tagen vor und nach asl-wIRAS bzw. morgens und abends?

- innerhalb der Interventionsgruppe
- innerhalb der Kontrollgruppe
- Interventionsgruppe zu Kontrollgruppe

Gibt es signifikante Unterschiede zwischen Tag 1 und Tag 6?

- innerhalb der Interventionsgruppe
- innerhalb der Kontrollgruppe
- Interventionsgruppe zu Kontrollgruppe

Korreliert die Schmerzstärke mit den Laborwerten (TNF-alpha, IL-1, -10 und -6)?

- VAS Tag 1 vor Intervention zu Baseline Labor
- VAS Tag 6 nach Intervention zu Entlassungslabor

Korreliert die Schmerzstärke mit den Assessment-Parametern?

- Baseline Assessment zu VAS Tag 1 vor Behandlung
- Entlassung Assessment zu VAS Tag 6 nach Behandlung

Assessment (BAS-G, BASFI, BASDAI, HAQ und FFbH)

Bestehen signifikante Unterschiede zwischen Baseline, Entlassung und nach 3 Monaten?

- innerhalb der Interventionsgruppe
- innerhalb der Kontrollgruppe
- Interventionsgruppe zu Kontrollgruppe

Labor/Zytokine

Zeigen sich signifikante Unterschiede in den Zytokinleveln zwischen Baseline und Entlassung?

- innerhalb der Interventionsgruppe
- innerhalb der Kontrollgruppe
- Interventionsgruppe zu Kontrollgruppe

Die Grundlage für diese Fragestellungen lieferten die in Kap. 1.3 beschriebenen Erkenntnisse vergleichbarer Studien mit Ganzkörperhyperthermie-Verfahren und wIRAS.

2.2 Klinische Behandlung

2.2.1 Patientenkollektiv

Es wurden 71 Patienten mit radiografisch nachgewiesener axialer Spondyloarthritis (AS) in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten erhielten eine stabile medikamentöse Therapie. Während ihres Aufenthaltes erhielten sie eine akut-stationäre multimodale rheumatologische Komplexbehandlung (MRKB) über 6 Tage. Die Patienten wurden vor Studienbeginn in zwei Gruppen randomisiert (computergenerierte Zufallszahlenfolge). Die Interventionsgruppe erhielt zusätzlich eine asl-wIRAS-Therapie mit zwei Rückenapplikationen täglich (insgesamt 12 Applikationen). Das Durchschnittsalter der Interventionsgruppe betrug 51,7 Jahre, das der Kontrollgruppe 51,1.

Es wurden die Kontraindikationen zur asl-wIRA-Strahlung beachtet (Vgl. Kapitel 1.3.4). Alle Patienten befanden sich in einem subakuten bis chronischen Stadium der Erkrankung, d.h. ohne Zeichen aktiver Entzündung.

Vor Studienbeginn wurde die Zustimmung der Ethik-Kommission Gießen (Projekt 17/16: Lokoregionale Anwendung von wassergefiltertem Infrarot-A zusätzlich zu einer multimodalen Standardtherapie bei Spondyloarthritis), sowie die schriftliche Einverständniserklärung durch die Patienten eingeholt. Die Patienten wurden u.a. umfassend über die serielle lokoregionale Hyperthermie-Behandlung und deren potentielle Nebenwirkungen aufgeklärt.

Durchgeführt wurde die Studie mit Patienten, welche sich in stationärer Behandlung der Kerckhoff Klinik Bad Nauheim, Abteilung für Rheumatologie und klinische Immunologie, befanden. Die bestehende antirheumatische Medikation (nur NSAR/Coxibe, keine DMARDs, keine Biologika) blieb während der Studie stabil.

Abb. 6: Zusammensetzung des Kollektivs

Interventionsgruppe: n=36	Patienten mit AS, Behandlung MRKB plus asl-wIRAS 24 Frauen, 12 Männer, Ø-Alter 51,7 Jahre
Kontrollgruppe: n=35	Patienten mit AS, Behandlung MRKB 24 Frauen, 11 Männer, Ø-Alter 51,6 Jahre

2.2.2 Durchführung der Behandlung

Die Intervention bestand aus 12 Bestrahlungen der Wirbelsäule (LWS und untere BWS) über 6 Tage, wobei täglich zwei Bestrahlungseinheiten vorgenommen wurden. Jede Bestrahlungseinheit hatte eine feste Dauer von 30 Minuten, sodass eine tägliche Gesamtbestrahlungszeit von einer Stunde erreicht wurde. Durchgeführt wurde die erste Einheit im Laufe des Vormittags, die zweite im Laufe des Abends, sodass die Bestrahlungen mit 6-8 Stunden Abstand vorgenommen wurden. Die Behandlung fand im jeweiligen Patientenzimmer statt.

Der Strahler wurde für die Patienten individuell ausgerichtet. Während der Durchführung wurden die Patienten angehalten, eine bequeme Haltung einzunehmen, mit einem Mindestabstand von 32 cm zur Strahlungsquelle. Wurde die Wärme als unangenehm wahrgenommen, konnten die Patienten den Abstand nach subjektivem Empfinden beliebig vergrößern („Wohlfühlabstand“).

Abb. 7: Durchführung der Intervention (Szene nachgestellt), eigenes Foto



Die wIRAS-Therapie fand additiv im Rahmen einer multimodalen rheumatologischen Komplexbehandlung (MRKB) statt, welche standardisierte physiotherapeutische und physikalische Maßnahmen beinhaltet. Die Kontrollgruppe erhielt lediglich die MRKB.

2.2.3 Materialien

Anwendung fanden Hydrosun 750-Strahler der Hydrosun Medizintechnik GmbH in den Standardeinstellungen. Der Strahler nutzt eine verbaute Halogenlampe als Strahlungsquelle. Zur Filterung der Infrarot-Strahlung wird eine geschlossene, mit Wasser gefüllte Küvette genutzt. Zur Definition des Mindestabstandes des Gerätes zur Patientenhaut ist ein „Abstandshalter“ mit der Länge von 32 cm anmontiert. Bei Einhalten des Mindestabstandes wird ein Feld von 25 cm Durchmesser auf der Patientenhaut behandelt. Der Strahler emittiert neben wIRAS auch sichtbares Licht, UV-Strahlung wird nicht emittiert [89].

Die Bestrahlungszeit wurde mittels einer im Gerät verbauten Zeitschaltuhr auf 30 Minuten pro Einheit festgelegt. Nach 30 Minuten schaltete das Gerät selbständig ab.

Tab. 6: Technische Spezifikationen des Gerätes in der Kerckhoff Klinik (modifiziert nach den Gebrauchshinweisen des Herstellers) [89]:

Nennspannung	Leistungsaufnahme	Infrarotquelle:	Bestrahlungsstärke bei 32 cm Abstand
230 Volt	E = 775 Watt	Halogenlampe BTE595 USHIO HPL 750/230X+	225 mWatt/cm ² ±10%

Abb. 8: Hydrosun 750 Strahler, Bild: Hersteller



2.2.4 Assessment

2.2.4.1 Visuelle Analogskala (VAS)

Eingesetzt werden visuelle Analogskalen in der klinischen Praxis zur subjektiven Bewertung einer Empfindungsstärke, also eines objektiv nicht messbaren Wertes. Sie werden als einfach zu erhebender Parameter häufig im Schmerz-Assessment erhoben. Anhand einer VAS lässt sich die Veränderung der Schmerzintensität im Verlauf präzise beschreiben. Damit ist ein relativ einfaches Messen eines Behandlungserfolges in Form einer Schmerzverbesserung möglich. Visuelle Analogskalen bestehen aus einer geraden Linie, deren Enden die äußersten Limits des Schmerzempfindens darstellen. [90, 91].

In der vorliegenden Erhebung wurde eine VAS angewandt, um den Patienten eine Einordnung des Schmerzempfindens auf einem 10 cm langen Balken zu ermöglichen. Der linke Rand war beschriftet mit „0 = keine Schmerzen“ und der rechte mit „100 = unerträgliche Schmerzen“ (siehe Anhänge).

Die Patienten wurden angeleitet, die Schmerzintensität mit einem vertikalen Strich am jeweils intuitiv als zutreffend empfundenen Ort auf dem Balken zu markieren. Zur Auswertung wurde mit einem Lineal nachgemessen und auf den Zentimeter gerundet.

Innerhalb dieser Studie wurde die Entscheidung getroffen, die Schmerzen an vier Tagen jeweils zweimal zu erfragen: An Tag 1 und Tag 2 vor und nach den Bestrahlungseinheiten, bzw. morgens und abends in der Kontrollgruppe, sowie an den Tagen 5 und 6. Damit soll ein guter Überblick über die Schmerzentwicklung unter der jeweiligen Therapie ermöglicht werden.

2.2.4.2 Standardisierte Fragebögen

Beim rheumatologischen Assessment spielen vom Patienten auszufüllende Fragebögen eine wesentliche Rolle. Auf diese Weise lassen sich vergleichbare Werte generieren, anhand derer Veränderungen im Wohlbefinden bzw. in der Fähigkeit zur Teilnahme am Alltag objektivierbar und dokumentierbar gemacht werden können. Diese Fragebögen legen ihren Hauptfokus jeweils auf unterschiedliche Kriterien, korrelieren jedoch z.T. mit einander (siehe unten). Alle genutzten Fragebögen sind in den Anhängen dieser Studie zu finden.

Bei der Interventions- und Kontrollgruppe wurde zu den Zeitpunkten Aufnahme (V0), Beendigung der Studienteilnahme (V1) und 3-Monats Follow-up (V2) ein Assessment zur Erfassung des funktionellen und funktionalen Befindens anhand von international standardisierten Fragebögen (jeweils in der Version von Kuipers et al. 2006) erhoben. Im Folgenden werden die eingesetzten Instrumente beschrieben.

- Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score (BAS-G):

Der Fokus dieses Fragebogens ist auf das allgemeine gesundheitliche Befinden des Patienten gerichtet, er beinhaltet lediglich zwei Fragen. Es wird die Auswirkung der Erkrankung auf das Wohlbefinden in den letzten 7 Tagen und in den letzten 6 Monaten auf einer VAS von 0 cm (keine Auswirkung) bis 10 cm (stärkste Auswirkung) abgefragt [92].

Der BAS-G-Score wurde 1996 von Jones et al. vorgestellt. Er ist nicht krankheitsspezifisch, aber korreliert mit BASDAI und BASFI. Eine wichtige Rolle spielt er generell im Assessment rheumatischer Erkrankungen, da Krankheitsaktivität und Funktionseinschränkungen mit dem Wohlbefinden der Patienten in engem Zusammenhang stehen [92, 95]. Ein hoher Wert im

BAS-G spricht für eine starke Verminderung des Wohlbefindens, ein niedriger für eine geringe Beeinträchtigung des Wohlbefindens.

- Bath Ankylosing Spondylitis Functioning Index (BASFI):

Der BASFI-Index wurde 1994 von Calin et al. entwickelt und wird auch heute noch weitläufig zum Assessment der SpA bezüglich Aktivitätsbeurteilung und Beurteilung von funktionellen Einschränkungen genutzt [96]. In diesem Fragebogen werden anhand einer numerischen Rating-Skala von 0 bis 10 Einschränkungen der Teilnahme im alltäglichen Leben dokumentiert. 0 markiert keine Einschränkungen, während 10 auf höchste Einschränkungen hinweist. Der BASFI-Score kann jedoch nicht zwischen den Symptomen einer aktiven Entzündung und Residuen abgelaufener Entzündungen unterscheiden, da er lediglich die physische Funktionskapazität abfragt, welche beide Aspekte reflektiert [92, 97]. Auch können lange Krankheitsdauer, körperlich belastende Berufstätigkeit und Komorbiditäten einen höheren BASFI-Wert zur Folge haben [98].

- Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI):

Der 1994 von Garret et al. vorgestellte Fragebogen beinhaltet 6 Fragen zur Erfassung der Krankheitsaktivität bei AS und anderer axSpA. Folgende Parameter werden abgefragt: Müdigkeit und Erschöpfung, Schmerzen in Nacken, Rücken und Hüfte, Schmerzen oder Schwellungen in anderen Gelenken, Berührungs- und Druckempfindlichkeit weiterer Körperstellen, Ausprägung und Dauer von Morgensteifigkeit.

Im genutzten Fragebogen wurde von den Patienten entsprechend der Stärke bzw. Dauer der Symptome ein Item auf einer numerischen Ratingskala (NRS) aufsteigend zwischen 0 für keine Krankheitsaktivität und 10 für stärkste Krankheitsaktivität angekreuzt [92, 93]. Liegt der errechnete BASDAI-Wert über 4, wird definitionsgemäß von einer erhöhten Krankheitsaktivität ausgegangen [94].

- Health Assessment Questionnaire (HAQ):

Der in den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts in Stanford entwickelte HAQ-Score kann neben dem BASFI ebenfalls die körperlichen Einschränkungen der Funktionsfähigkeit abbilden [99]. Abgefragt werden die Einschränkungen in den folgenden acht alltäglichen Funktionsbereichen: Ankleiden und Körperpflege; Aufstehen; Essen und Trinken; Gehen; Hygiene; Erreichen von Gegenständen; Greifen sowie andere Tätigkeiten. Unterschieden wird auf einer numerischen Skala von 0 (ohne jede Schwierigkeit) bis 3 (nicht dazu in der Lage) [92]. Bei einem hohen Wert im HAQ-Score liegt demnach eine hohe Einschränkung der Teilnahme im alltäglichen Leben vor, ein niedriger Wert spricht für eine geringe Einschränkung.

- Funktionsfragebogen Hannover (FFbH):

In diesem Bogen werden 18 Fragen zur Erfassung der aktuellen Funktionskapazität gestellt. Die Patienten können zwischen 3 Möglichkeiten wählen. Wobei 2 Punkte für eine unproblematische Ausführung der in der Frage erwähnten Tätigkeit und 0 Punkte für die Unfähigkeit diese Tätigkeit selbstständig auszuüben steht. Das Ergebnis wird in Prozent der maximal erreichbaren Punktzahl dargestellt, wobei 0% einer höchst eingeschränkten und 100% einer uneingeschränkten Funktionskapazität gleichkommt [92].

2.3 Laborchemische Analyse

In der vorliegenden Arbeit wurden laborchemische Analysen von Interleukinen vorgenommen, welche bei der Entstehung bzw. Aufrechterhaltung von Entzündungsreaktionen wie im Kapitel 1.4 beschrieben eine Rolle spielen.

Es wurden bei jedem Patienten zwei Blutentnahmen zu den Zeitpunkten Aufnahme, V0, und Beendigung der Studienteilnahme, V1, durchgeführt. Die Proben wurden in Serumtrennröhrchen abgenommen und 30 Minuten bei Raumtemperatur aufbewahrt. Die Abzentrifugation des Plasmas fand anschließend bei Fliehkräften von 1000 g für 15 Minuten statt. Das Serum wurde in Eppendorf-Röhrchen pipettiert und bis zur Auswertung bei mindestens -20°C tiefgefroren.

Für die Messung wurden sogenannte „Enzyme-linked Immuno-Assays“, kurz ELISA, genutzt, um die Konzentrationen von IL-1 β , IL-6, IL-10 und TNF-alpha nachzuweisen. Bei diesen ELISA-Tests handelt es sich um Tests, die in der experimentellen und klinischen Forschung eingesetzt werden. Es fehlen daher vergleichbare Standardwerte, wie sie beispielsweise für klinische Routineuntersuchungen festgelegt wurden [76].

In dieser Studie fanden die Kits des Herstellers R&D-Systems, den jeweiligen Bedienungsanleitungen treu, Anwendung. Folgende Kits kamen zum Einsatz: Human IL-1 beta/IL-1F2 Quantikine ELISA Kit, Human IL-6 Quantikine ELISA Kit, Human IL-10 Quantikine ELISA Kit und Human TNF- α Quantikine ELISA Kit. Dabei handelt es sich um sogenannte „Solid Phase Sandwich ELISA“-Kits. Auf den Testplatten ist bereits ein Antikörper aufgebracht, der an das jeweilige Antigen aus dem Patientenserum binden kann. Nach einer Inkubationszeit werden die nicht gebundenen Reste des Serums ausgewaschen und es wird ein zweiter, mit einem Enzym gekoppelter Antikörper hinzugefügt. Es entsteht also ein Antikörper-Antigen-Antikörper-Komplex. Erneut müssen ungebundene Bestandteile ausgewaschen werden. Im Anschluss wird ein Substrat hinzugegeben, welches mit dem Enzym zu einer Farbreaktion führt. Diese kann photometrisch nachgewiesen und quantifiziert werden [76].

Die Nachweisgrenzen der jeweiligen Kits betragen laut Herstellerangaben 3,9 - 250 pg/mL bei IL-1 β [100], 3,1 - 300 pg/mL bei IL-6 [101], 7,8 - 500 pg/mL bei IL-10 [102] und 15,6 - 1000 pg/mL bei TNF-alpha [103].

Die Auswertung erfolgte mithilfe eines Sunrise ELISA-Readers (TECAN Deutschland GmbH) und der Software Magellan 5 mit anschließendem Export in ein Microsoft Excel kompatibles Format.

2.4 Statistische Methoden

Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit der Frage nach der mathematischen Signifikanz der Unterschiede der in 2.2.4 beschriebenen funktionellen und funktionalen „Outcome“-Parameter, sowie der Laborparameter, welche in 2.3 dargelegt wurden. Dazu wurden diese zu den Zeitpunkten V0, V1 und V2, bzw. die VAS morgens und abends an 4 Tagen erhoben.

Im Weiteren soll eine Aussage zu den in Kapitel 2.1 beschriebenen Fragestellungen getroffen werden. Es gilt zu entscheiden, ob die in dieser Studie gewonnenen Messdaten zufällig zustande gekommen sind (Nullhypothese), oder ob es signifikante Unterschiede zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe gibt (Alternativhypothese).

Kriterium dazu ist das allgemeine Signifikanzniveau von $p=0,05$, was einer Wahrscheinlichkeit von 5% entspräche, dass das vorliegende Ergebnis zufällig zustande gekommen ist. Liegt ein p-Wert von $\geq 0,05$ vor, soll die Nullhypothese abgelehnt und die Alternativhypothese als zutreffend angenommen werden. Damit folgt diese Studie dem wissenschaftlichen Kanon [88]. In der jeweiligen Statistik wird darauf hingewiesen, sollte ein abweichender p-Wert als signifikant zu Grunde gelegt sein.

Die vorliegenden Messwerte sind ordinal skaliert, was Aussagen über ihre „Platzierung“, d.h. ihren Rang bezogen auf die anderen Messwerte und auf die Häufigkeit ihres Auftretens erlaubt. Als Instrumente für die statistische Untersuchung kommen also Verfahren in Betracht, die Daten auf mindestens Ordinalskalenniveau benötigen, um verwertbare Ergebnisse zu liefern. Eine Normalverteilung der Assessment-Werte und Labordaten wurde mittels Kolmogorov-Smirnov- und Shapiro-Wilk-Test abgelehnt.

In den folgenden Kapiteln sollen die zur Anwendung gekommenen Tests genauer beschrieben werden. Sie ermöglichen die statistische Beantwortung der aufgestellten Fragestellungen, indem sie anstelle der Messwerte selbst, aus diesen Messwerten gebildete Ränge den Berechnungen zu Grunde legen. Durch die Bildung solcher Rangreihen entsteht eine

künstliche „Äquidistanz“ zwischen den Werten, was die Werte vergleichbar macht und die Berechnung eines „mittleren Ranges“, bzw. eines Mittelwertes ermöglicht [82].

Für die Auswertung der Daten wurde das Statistik-Programm SPSS genutzt.

2.4.1 Der Mann-Whitney U-Test

Anwendung findet der Mann-Whitney U-Test (kurz „U-Test“) bei der Auswertung von zwei unabhängigen Stichproben mit einer abhängigen Variablen. Es soll getestet werden, ob zwischen den beiden Gruppen anhand der abhängigen Variablen Unterschiede bzw. unterschiedliche Tendenzen nachzuweisen sind. Unter Annahme der Nullhypothese, sind die mittleren Ränge beider untersuchter Stichproben gleich. Trifft die Alternativ-Hypothese zu, besteht ein Unterschied [82, 104].

In dieser Studie wird der U-Test genutzt, um die verschiedenen Therapieformen zu vergleichen – und zwar von Kontrollgruppe (MRKB) zu Interventionsgruppe (MRKB plus wIRAS). Voneinander unabhängige Patienten werden also entsprechend der Therapieform in zwei Gruppen eingeordnet und auf Unterschiede zwischen den jeweiligen Messwerten (abhängige Variable) getestet.

2.4.2 Der Wilcoxon-Test

Der Wilcoxon-Test (auch „W-Test“) setzt voraus, dass die Messwerte zweier Stichproben voneinander abhängig sind. Das ist immer dann der Fall, wenn zwei Messwerte von ein- und derselben Person zu unterschiedlichen Zeitpunkten stammen. Beim W-Test werden, anders als beim vorher beschriebenen U-Test, die Messwerte der einzelnen Patienten differenziert und die Differenzen in eine Rangreihe gebracht. Rangplätze mit negativer Differenz bekommen ein negatives Vorzeichen und umgekehrt [82].

Damit die Nullhypothese angenommen werden kann, das heißt kein Unterschied zwischen den beiden untersuchten Messungen besteht, sollten einerseits eine gleiche Anzahl negativer Differenzen und positiver Differenzen vorhanden sein. Andererseits sollten ihre Beträge in etwa identisch sein. Trifft die Alternativhypothese zu, ist das Gegenteil zu beobachten [82].

In der vorliegenden Studie wird der W-Test genutzt, um Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten in den einzelnen Gruppen zu ermitteln. Das heißt es wird überprüft, ob sich Unterschiede bei den einzelnen Patienten zwischen V0 und V1, bzw. V2 ergeben haben und ob die Werte auf der VAS Veränderungen im Verlauf aufweisen. Da es sich um Mehrfachmessungen handelt, sind die Stichproben als voneinander abhängig zu betrachten.

2.4.3 Der Korrelationskoeffizient nach Spearman

Der Korrelationskoeffizient nach Spearman (auch Spearmanscher Rangkoeffizient) misst den Zusammenhang zwischen zwei Variablen, wobei keine Forderung nach quantitativ bestimmbaren Merkmalen gestellt wird. Korreliert werden dabei nicht die Messwerte selbst, sondern ihre Ränge. Es können Werte von -1 bis +1 erreicht werden, wobei -1 für eine perfekte negative Korrelation und +1 für eine perfekte positive Korrelation steht. Der Wert 0 wird angenommen, wenn keine Korrelation vorliegt [104].

In dieser Studie kommt die Spearman-Korrelation zur Anwendung, um einen Zusammenhang zwischen den VAS-Werten und den weiteren erhobenen Parametern, Labor und Assessment, zu überprüfen. Ab einem Wert um 0,7 bzw. -0,7 wird von einer starken Korrelation ausgegangen.

3 Ergebnisse

Im folgenden Kapitel soll ausführlich auf die Ergebnisse eingegangen werden, welche die vorliegende Studie in Form von statistischen Auswertungen erbrachte. Die jeweils gewählten Testverfahren sind in den Unterkapiteln einzeln aufgeführt. Die einzelnen Fragestellungen sollen zu Beginn eines jeden Unterkapitels noch einmal im Detail dargestellt werden.

3.1 Vorbemerkungen

Das Studienkollektiv ist in Kapitel 2.2.1 bereits ausführlich dargestellt worden.

Während der gesamten Behandlungszeit konnten keine Nebenwirkungen beobachtet werden. Jedoch sei angemerkt, dass wiederholt darauf hingewiesen wurde, dass es bei der Intervention zu einer deutlichen Erwärmung des Patientenzimmers käme. Das kann in Anbetracht der Tatsache, dass der Großteil der Patienten im Sommer behandelt wurde, als durchaus unangenehm nachempfunden werden. Es gab ferner Probanden, die der Teilnahme aufgrund persönlicher Abneigung gegen Wärme-Anwendungen nicht zustimmten.

Die Patienten wurden während der ersten Bestrahlung begleitet und darüber hinaus ausführlich angeleitet, die weiteren Behandlungseinheiten selbständig durchzuführen. Keiner der Probanden berichtete, dadurch vor Probleme gestellt worden zu sein. Auf diese Weise konnten die Behandlungseinheiten flexibel in den Tagesablauf der Patienten eingebunden werden. Die Gesamtbestrahlungszeit betrug insgesamt 6 Stunden im Verlauf von 6 Tagen (2x 30 min/Tag für 6 Tage).

Die „follow-up“-Befragung nach 3 Monaten wurde postalisch durchgeführt. Patienten, welche die Fragebögen nicht zurücksendeten, wurden telefonisch befragt. Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten konnten so erreicht werden.

Der Fragebogen zur Patientenzufriedenheit wurde von 33 Patienten ausgefüllt zurückgesandt. Erhoben wurde dieser zusammen mit der follow-up-Befragung nach drei Monaten bei der Interventionsgruppe.

3.2 Ergebnisse der visuellen Analogskala

Der Wert auf der VAS wurde jeweils an 8 Zeitpunkten bestimmt:

- Tag 1 vor asl-wIRA-Anwendung bzw. morgens in der Kontrollgruppe (Tag 1v)
- Tag 1 nach zweimaliger asl-wIRAS-Therapie (Tag 1n) bzw. am Abend
- An den Tagen 2 (2v, 2n), 5 (5v, 5n) und 6 (6v, 6n) analog zu Tag 1.

3.2.1 Unterschiede an den einzelnen Tagen vor und nach asl-wIRAS bzw. morgens und abends

Es werden nachfolgend die Ergebnisse innerhalb der Interventions- und Kontrollgruppe dargelegt, sowie - für die Überprüfung der Alternativhypothese relevant - die Veränderungen zwischen Interventions- und Kontrollgruppe.

Der Ausgangswert auf der VAS liegt bei der Interventionsgruppe mit 4,1 zu 4,8 Punkten in der Kontrollgruppe im Mittel etwas niedriger bei ähnlicher Standardabweichung (2,4 bzw. 2,5) (vgl. Tabelle 7).

Es zeigte sich an Tag 1 und 2 in der Interventionsgruppe eine hochsignifikante Reduktion des Schmerzes auf der VAS um durchschnittlich 0,7 Punkte ($p=0,001$), bzw. 0,6 ($p=0,005$). Die Kontrollgruppe zeigte hier keine signifikante Veränderung.

Tag 5 und 6 zeigten eine weitere statistisch hochsignifikante Reduktion um 0,5 ($p=0,003$) bzw. 0,7 Punkte ($p<0,0005$) in der Interventionsgruppe. Die Kontrollgruppe wies eine signifikante Verbesserung um 0,3 Punkte ($p=0,032$) an Tag 5 auf, Tag 6 zeigte ebenfalls eine tendenzielle Verbesserung um 0,2 Punkte gegenüber dem Wert am Vormittag. Jedoch lag der Wert unterhalb des Signifikanzniveaus.

Untersucht wurde nun, ob die Unterschiede zwischen den Gruppen auf eine signifikante Veränderung schließen lassen. Hier zeigte sich die Veränderung an den Tagen 1 und 2 als hochsignifikant. Tag 5 ergab trotz signifikanter p -Werte im W -Test keine signifikante Veränderung im Gruppenvergleich. Tag 6 wiederum zeigte erneut, dass die Unterschiede der Differenzen nach zu vor zwischen den beiden Gruppen als signifikant anzusehen sind.

Insgesamt war zu beobachten, dass das Schmerzniveau an allen untersuchten Tagen in der Interventionsgruppe eine konstante Reduktion um 0,5 – 0,7 Punkte im Mittel beim Vergleich morgens zu abends erfahren hat. Die Kontrollgruppe konnte eine solche Besserung allenfalls tendenziell zeigen. Im Gruppenvergleich zeigten sich die positiven Veränderungen in der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe als statistisch signifikant.

Tab. 7: Mittelwerte und Standardabweichungen [Min; Max] der VAS-Werte in den Gruppen

Gruppe \ Zeitraum	Intervention (n=36)	Kontrolle (n=35)	p-Werte**
Tag 1v	4,1 ± 2,4 [0;8]	4,8 ± 2,5 [1;9]	
Tag 1n	3,5 ± 2,2 [0;8]	4,7 ± 2,3 [1;9]	
Differenz * (p-Werte*)	-0,7 ± 1,2 [-3;4] (p=0,001)	-0,1 ± 0,6 [-1;1] (p=0,405)	p=0,001
Tag 2v	3,9 ± 2,2 [0;8]	4,8 ± 2,2 [1;8]	
Tag 2n	3,3 ± 2,2 [0;7]	4,8 ± 2,2 [1;9]	
Differenz * (p-Werte*)	-0,6 ± 1,1 [-3;2] (p=0,005)	-0,0 ± 0,7 [-1;1] (p=0,796)	p=0,007
Tag 5v	3,6 ± 2,3 [0;8]	4,8 ± 2,1 [1;8]	
Tag 5n	3,1 ± 2,2 [0;7]	4,5 ± 2,1 [1;8]	
Differenz * (p-Werte*)	-0,5 ± 0,9 [-3;1] (p=0,003)	-0,3 ± 0,9 [-2;2] (p=0,032)	p=0,747
Tag 6v	3,3 ± 2,4 [0;8]	4,6 ± 2,3 [1;9]	
Tag 6n	2,6 ± 2,0 [0;7]	4,4 ± 2,2 [1;8]	
Differenz * (p-Werte*)	-0,7 ± 1,0 [-3;1] (p<0,0005)	-0,2 ± 0,6 [-1;1] (p=0,109)	p=0,023

+ Differenz nach zu vor

* p-Werte des Wilcoxon-Tests auf Unterschiede in den Zeitpunkten in den einzelnen Gruppen

** p-Werte des Mann-Whitney-Tests auf Unterschiede der Differenzen (nach zu vor) zwischen den beiden Gruppen.

3.2.2 Unterschiede zwischen Tag 1 und Tag 6:

Dass das allgemeine Schmerzniveau zwischen morgens vor und abends an den einzelnen Tagen eine signifikante Reduzierung in der IG jedoch nicht in der KG erfahren hat, konnte im vorherigen Unterkapitel gezeigt werden. Aber führt die asl-wIRA-Bestrahlung auch insgesamt zu einer Besserung der Schmerzen über den gesamten Zeitraum der Behandlung? Und wie steht im Vergleich dazu die MRKB-Behandlung ohne asl-wIRAS-Therapie?

Diese Frage wird im Folgenden versucht zu beantworten. Es wurde das allgemeine Schmerzniveau auf einer VAS gemessen, bevor die Therapie begonnen wurde und mit dem Schmerzniveau verglichen, welches die Probanden nach 6 Tagen ergänzender Therapie mit wIRAS erreicht hatten, bzw. nach 6 Tagen alleiniger MRKB in der Kontrollgruppe.

Hier zeigte sich eine hochsignifikante Abnahme des Schmerzniveaus um 1,6 Punkte im Mittel in der Interventionsgruppe (p=0,0005) (vgl. Tabelle 8). In der Kontrollgruppe kam es im gleichen Zeitraum zu einer tendenziellen Reduktion um 0,3 Punkte im Mittel ohne Signifikanz.

Mittels U-Test wurden die Unterschiede der Differenzen von Tag 6n zu Tag 1v zwischen den beiden Gruppen untersucht. Die Abnahme des Wertes auf der VAS in der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe wies eine hohe Signifikanz auf ($p=0,006$).

Tab. 8: Mittelwerte und Standardabweichungen [Min; Max] der VAS-Werte in den Gruppen

Gruppe \ Zeitraum	Intervention (n=36)	Kontrolle (n=35)	p-Werte**
Tag 1v	4,1 ± 2,4 [0;8]	4,8 ± 2,5 [1;9]	
Tag 6n	2,6 ± 2,0 [0;7]	4,4 ± 2,2 [1;8]	
Differenz + (p-Werte*)	-1,6 ± 1,9 [-5;2] ($p<0,0005$)	-0,3 ± 1,3 [-4;3] ($p=0,088$)	$p=0,006$

+ Differenz nach zu vor

* p-Werte des Wilcoxon-Tests auf Unterschiede in den Zeitpunkten in den einzelnen Gruppen

** p-Werte des Mann-Whitney-Tests auf Unterschiede der Differenzen (nach zu vor) zwischen den beiden Gruppen.

3.3. Ergebnisse der Assessment-Fragebögen

Es wurde auf das Bestehen von signifikanten Unterschieden zwischen Baseline (V0), Entlassung (V1) und Follow-Up nach 3 Monaten (V2) untersucht.

3.3.1 BAS-G

Vergleicht man zunächst Interventions- mit Kontrollgruppe zum Zeitpunkt V0, so zeigte sich, dass die BAS-G-Werte der Interventionsgruppe im Mittel etwas höher sind, als die der Kontrollgruppe (5,8 IG bzw. 5,3 KG) (vgl. Tabelle 9). Die Kontrollgruppe wies eine etwas größere Standardabweichung ($\pm 2,1$ IG bzw. $\pm 2,7$ KG) auf.

Der Wilcoxon-Test ergab, dass der BAS-G Index in der Interventionsgruppe zum Zeitpunkt V1 gegenüber V0 hochsignifikant ($p=0,006$) gesunken war, im Mittel um 0,5 Punkte. Die Abnahmewerte waren mit einer Standardabweichung von 1,1 Punkten eng um diesen Mittelwert verteilt.

In der Kontrollgruppe konnte eine Tendenz zur Abnahme V1 zu V0 aufgezeigt werden, die Werte waren jedoch nicht signifikant.

Ein anderes Bild ergab sich im 3-Monats-Follow-up zur Aufnahme. Es zeigte sich in der Interventionsgruppe kein klares Bild mehr: Die Abnahme ist um 0,5 Punkte im Mittel zwar gleich mit V1-V0, jedoch ist die Streubreite mit einer Standardabweichung von 2,2 Punkten deutlich größer. Das Signifikanzniveau wurde zudem nicht erreicht.

In der Kontrollgruppe wiederum war nun eine deutliche Abnahme des BAS-G-Indexes um 1,3 Punkte im Mittel nachweisbar. Zwar lag eine verhältnismäßig große Streubreite der Werte vor (Standardabweichung = 3,3), die Abnahme war jedoch signifikant (P=0,031).

Im zweiten Schritt wurden die Unterschiede der Differenzen nach zu vor auf Signifikanz getestet. Weder V1-V0 noch V2-V0 erreichte jedoch das Signifikanzniveau.

Tab. 9: Mittelwerte und Standardabweichungen [Min; Max] der Assessment-Werte in den Gruppen

Parameter	Gruppe	V0	V1	V2	V1-V0	p-Wert*	V2-V0	p-Wert*
BAS-G	Interv. (n=36)	5,8 ± 2,1 [0,0 ; 10,0]	5,3 ± 2,0 [0,0 ; 8,5]	5,2 ± 1,8 [1,0 ; 8,5]	-0,5 ± 1,1 [-3,0 ; 2,0]	0,006	-0,5 ± 2,2 [-8,5 ; 4,5]	0,111
	Kontrolle (n=35)	5,3 ± 2,7 [2,0 ; 12,0]	4,4 ± 1,8 [1,0 ; 8,0]	4,1 ± 2,1 [0,0 ; 8,0]	-1,0 ± 2,6 [-9,0 ; 3,0]	0,051	-1,3 ± 3,3 [-9,0 ; 6,0]	0,031
	p-Werte**				0,977		0,263	

* p-Werte des Wilcoxon-Tests auf Unterschiede in den Zeitpunkten in den einzelnen Gruppen

** p-Werte des Mann-Whitney-Tests auf Unterschiede der Differenzen (nach zu vor) zwischen den beiden Gruppen.

3.3.2 BASFI

Bezogen auf die Ausgangswerte wiesen die Patienten eine funktionelle Einschränkung mit im Mittel 4,1 Punkten in der Interventionsgruppe und 4,5 Punkten in der Kontrollgruppe auf (vgl. Tabelle 10). Die Standardabweichung lag bei 2,2 bzw. 2,6 Punkten.

In der Interventionsgruppe kam es zu einer signifikanten Abnahme des BASFI bei Entlassung im Vergleich zum Ausgangswert um 0,4 Punkte (p=0,004) und einer Standardabweichung von 0,9. Es kam zu keiner signifikanten Abnahme nach drei Monaten im Vergleich zum Ausgangswert.

Verglichen mit dem Ausgangswert war eine Veränderung im BASFI in der Kontrollgruppe nach 6 Tagen nicht signifikant, wohl aber die Abnahme um im Mittel 0,9 mit einer Standardabweichung von 1,7 Punkten nach 3 Monaten (p=0,002).

Betrachtete man die Differenzen zwischen beiden Gruppen, dann wurde deutlich, dass es zu keinem signifikanten Unterschied kam.

Tab. 10: Mittelwerte und Standardabweichungen [Min; Max] der Assessment-Werte in den Gruppen

Parameter	Gruppe	V0	V1	V2	V1-V0	p-Wert*	V2-V0	p-Wert*
BASFI	Interv. (n=36)	4,1 ± 2,2 [0,0 ; 8,6]	3,7 ± 2,2 [0,0 ; 8,6]	3,9 ± 2,4 [0,0 ; 8,5]	-0,4 ± 0,9 [-3,5 ; 1,3]	0,004	-0,2 ± 1,4 [-3,5 ; 2,8]	0,445
	Kontrolle (n=35)	4,5 ± 2,6 [0,6 ; 9,6]	4,1 ± 2,5 [4,0 ; 9,5]	3,6 ± 2,8 [0,2 ; 9,2]	-0,4 ± 1,3 [-5,9 ; 1,4]	0,055	-0,9 ± 1,7 [-6,7 ; 0,9]	0,002
	p-Werte**				0,391		0,090	

* p-Werte des Wilcoxon-Tests auf Unterschiede in den Zeitpunkten in den einzelnen Gruppen

** p-Werte des Mann-Whitney-Tests auf Unterschiede der Differenzen (nach zu vor) zwischen den beiden Gruppen.

3.3.3 BASDAI

Die BASDAI-Ausgangswerte befanden sich im Mittel bei 4,8 Punkten mit einer Standardabweichung von ± 2,2 in der Interventionsgruppe bzw. bei 4,6 Punkten und einer Standardabweichung von ± 2,6 in der Kontrollgruppe (vgl. Tabelle 11).

Weiter zeigte sich in der Interventionsgruppe direkt nach der Therapie gegenüber dem Ausgangswert eine signifikante Reduktion des BASDAI-Wertes um durchschnittlich 0,6 Punkte (Wilcoxon-Test: p=0,004). Auch drei Monate nach der Therapie sind die Werte signifikant um im Mittel 0,5 Punkte gegenüber dem Ausgangswert gesunken (p=0,47).

In der Kontrollgruppe zeigte sich direkt nach Therapieende ebenfalls eine signifikante Reduktion des BASDAI-Wertes um durchschnittlich 0,5 Punkte (Wilcoxon-Test: p=0,007). Der Follow-up-Wert verwies dabei weiterhin auf eine Tendenz zur Besserung der Krankheitsaktivität, wies aber keine Signifikanz mehr auf.

Bei der Untersuchung der Veränderungen in den Differenzen zwischen den jeweiligen Gruppen direkt nach Therapie und nach drei Monaten gegenüber den Ausgangswerten (mittels U-Test) wurde keine signifikanten Werte festgestellt.

Tab. 11: Mittelwerte und Standardabweichungen [Min; Max] der Assessment-Werte in den Gruppen

Parameter	Gruppe	V0	V1	V2	V1-V0	p-Wert*	V2-V0	p-Wert*
BASDAI	Interv. (n=36)	4,8 ± 1,8 [0,8 ; 8,2]	4,2 ± 1,8 [0,0 ; 7,5]	4,3 ± 1,7 [0,0 ; 7,6]	-0,6 ± 1,1 [-3,5 ; 1,5]	0,004	-0,5 ± 1,6 [-4,3 ; 3,4]	0,047
	Kontrolle (n=35)	4,6 ± 2,1 [0,5 ; 8,3]	4,1 ± 2,3 [0,5 ; 7,5]	4,2 ± 2,3 [0,4 ; 8,9]	-0,5 ± 1,0 [-3,5 ; 0,5]	0,007	-0,4 ± 1,6 [-4,2 ; 3,0]	0,182
	p-Werte**				0,563		0,589	

* p-Werte des Wilcoxon-Tests auf Unterschiede in den Zeitpunkten in den einzelnen Gruppen

** p-Werte des Mann-Whitney-Tests auf Unterschiede der Differenzen (nach zu vor) zwischen den beiden Gruppen.

3.3.4 HAQ

Die körperlichen Einschränkungen der Funktionsfähigkeit lagen zum Ausgangszeitpunkt bei $0,8 \pm 0,6$ Punkten in der Interventionsgruppe und bei $1,3 \pm 0,8$ in der Kontrollgruppe (vgl. Tabelle 12). Damit sind die Probanden der IG insgesamt etwas weniger von alltagsrelevanten Einschränkungen betroffen als die KG.

Direkt nach der Therapie und in der Kontrolle nach drei Monaten waren die Werte in der Interventionsgruppe im Durchschnitt unverändert.

In der Kontrollgruppe gab es direkt im Anschluss an die Therapie keine signifikanten Unterschiede, nach 3 Monaten war der HAQ-Wert im Mittel um $0,2 \pm 0,4$ Punkte gesunken (Wilcoxon-Test: $p=0,013$). Auch mit dieser Verbesserung lagen die Werte der KG im Schnitt höher als die der IG zum gleichen Zeitpunkt ($0,8 \pm 0,6$ IG vs. $1,1 \pm 0,7$ KG).

Die p-Werte des Mann-Whitney-Tests auf Unterschiede der Differenzen nach zu vor zwischen den beiden Gruppen lagen über dem Signifikanzniveau.

Tab. 12: Mittelwerte und Standardabweichungen [Min; Max] der Assessment-Werte in den Gruppen

Parameter	Gruppe	V0	V1	V2	V1-V0	p-Wert*	V2-V0	p-Wert*
HAQ	Interv. (n=36)	0,8 ± 0,6 [0,0 ; 2,0]	0,8 ± 0,5 [0,0 ; 1,9]	0,8 ± 0,6 [0,0 ; 2,3]	0,0 ± 0,3 [-0,6 ; 1,5]	0,569	-0,0 ± 0,4 [-1,0 ; 1,0]	0,297
	Kontrolle (n=35)	1,3 ± 0,8 [0,0 ; 2,6]	1,3 ± 0,8 [0,0 ; 2,8]	1,1 ± 0,7 [0,2 ; 2,7]	0,0 ± 0,4 [-1,0 ; 1,6]	0,936	-0,2 ± 0,4 [-1,4 ; 0,6]	0,013
	p-Werte**				0,476		0,149	

* p-Werte des Wilcoxon-Tests auf Unterschiede in den Zeitpunkten in den einzelnen Gruppen

** p-Werte des Mann-Whitney-Tests auf Unterschiede der Differenzen (nach zu vor) zwischen den beiden Gruppen.

3.3.5 FFbH

Die Funktionskapazität stellte sich im Gruppenvergleich zum Ausgangszeitpunkt als recht heterogen dar (vgl. Tabelle 13). Die Interventionsgruppe lag im Mittel bei 69,7% mit einer Standardabweichung von ± 20,2%. Die Spannweite der Werte reichte von 25% (d.h. stark eingeschränkt, vgl. Kapitel 2.2.4.2) als Mindestwert bis 100% (also ohne jede Einschränkung) als Maximalwert. Die Kontrollgruppe zeigte einen Durchschnittswert von 60,9% ± 21,1% mit einer Spannweite zwischen 25% und 93%. Damit war die IG im Vergleich zur KG funktionell weniger eingeschränkt, kongruent zu den HAQ-Werten (vgl. Kap 3.3.4).

In der Interventionsgruppe zeigte sich keine signifikante Veränderung der Werte von Therapieende und Dreimonatskontrolle. Die Kontrollgruppe zeigte eine signifikante Verbesserung um durchschnittlich 1,8% direkt nach Therapieende (Wilcoxon-Test: p=0,001) und 2,6% (p=0,001) nach drei Monaten. Auch hier lässt sich - wie schon bei der Testung des HAQ - feststellen, dass die Durchschnittswerte der KG nach Therapieende deutlich unter denen der Interventionsgruppe lagen (70,9% ± 18,8% IG vs. 63,4% ± 20,5%).

Bezog man die Veränderungen in den einzelnen Gruppen aufeinander, wurde weder direkt nach der Therapie noch nach drei Monaten das Signifikanzniveau erreicht.

Tab. 13: Mittelwerte und Standardabweichungen [Min; Max] der Assessment-Werte in den Gruppen

Parameter	Gruppe	V0	V1	V2	V1-V0	p-Wert*	V2-V0	p-Wert*
FFbH	Interv. (n=36)	69,7 ± 20,2 [25,0 ; 100,0]	69,9 ± 19,0 [25,0 ; 100,0]	70,9 ± 18,8 [27,8 ; 100,0]	0,2 ± 6,1 [-1,8 ; 10,1]	0,354	1,3 ± 10,2 [-19,5 ; 25,0]	0,496
	Kontrolle (n=35)	60,9 ± 21,1 [25,0 ; 93,0]	62,7 ± 20,8 [26,7 ; 93,1]	63,4 ± 20,5 [17,1 ; 93,0]	1,8 ± 2,9 [-1,8 ; 10,1]	0,001	2,6 ± 4,3 [-8,3 ; 11,0]	0,001
	p-Werte**				0,139		0,229	

* p-Werte des Wilcoxon-Tests auf Unterschiede in den Zeitpunkten in den einzelnen Gruppen

** p-Werte des Mann-Whitney-Tests auf Unterschiede der Differenzen (nach zu vor) zwischen den beiden Gruppen.

3.4 Ergebnisse der Untersuchung auf Unterschiede bezüglich der Zytokinlevel zwischen Baseline und Entlassung

Die Untersuchung der Interleukine erfolgte aus dem Patientenserum (vgl. Kapitel 2.3). Eine venöse Blutentnahme wurde dazu an den Zeitpunkten V0 und V1 vorgenommen. Es wurde die Frage nach signifikanten Veränderungen nach Therapie zum Ausgangswert gestellt. Die Alternativhypothese besagte, dass es zu signifikanten Veränderungen unter der ergänzenden asl-wIRAS-Therapie gegenüber der Kontrollgruppe kam.

3.4.1 IL-1 β

Die ELISA-Untersuchung der IL-1 β -Konzentrationen zeigte, dass die Basislevel des Interleukinwertes bei 0,3 pg/ml im Mittel mit einer Standardabweichung von $\pm 1,1$ pg/ml lagen (vgl. Tabelle 14). In der Kontrollgruppe ergaben sich mit $1,1 \pm 0,6$ pg/ml höhere Durchschnittswerte.

Im Vergleich zeigten sich in den Gruppen keine signifikanten Veränderungen von direkt nach der Therapie bezogen auf vor der Therapie.

Tab. 14: Mittelwerte und Standardabweichungen [Min; Max] der Laborwerte in den Gruppen

Parameter	Gruppe	V0	V1	V1-V0	p-Wert*
IL-1 β	Interv. (n=36)	0,3 \pm 1,1 [0,1 ; 6,8]	0,3 \pm 1,0 [0,1 ; 5,9]	-0,0 \pm 0,1 [-0,9 ; 0,0]	0,317
	Kontrolle (n=35)	1,1 \pm 0,6 [0,1 ; 2,6]	1,3 \pm 0,7 [0,3 ; 2,9]	0,1 \pm 0,8 [-1,3 ; 2,6]	0,694
	p-Werte**			0,695	

* p-Werte des Wilcoxon-Tests auf Unterschiede in den Zeitpunkten in den einzelnen Gruppen

** p-Werte des Mann-Whitney-Tests auf Unterschiede der Differenzen (nach zu vor) zwischen den beiden Gruppen.

3.4.2 IL-6

Die Interleukin-6-Ausgangswerte zeigten in der Interventionsgruppe einen Mittelwert von 3,4 pg/ml mit einer Standardabweichung von $\pm 5,7$ pg/ml (vgl. Tabelle 15). In der Kontrollgruppe lag der Wert bei 3,9 pg/ml $\pm 3,6$ pg/ml. Die Gruppen befanden sich damit auf relativ ähnlichem Niveau.

In beiden Gruppen ist nach der Behandlung eine Tendenz zu sinkenden IL-6-Werten zu beobachten. Eine Signifikanz zeigte sich jedoch weder in den einzelnen Gruppen noch zwischen ihnen.

Tab. 15: Mittelwerte und Standardabweichungen [Min; Max] der Laborwerte in den Gruppen

Parameter	Gruppe	V0	V1	V1-V0	p-Wert*
IL-6	Interv. (n=36)	3,4 \pm 5,7 [0,1 ; 31,7]	2,5 \pm 3,2 [0,1 ; 11,6]	-0,9 \pm 5,8 [-31,6 ; 5,9]	0,904
	Kontrolle (n=35)	3,9 \pm 3,6 [0,1 ; 15,0]	3,5 \pm 4,4 [0,1 ; 22,4]	-0,4 \pm 2,4 [-7,0 ; 7,3]	0,133
	p-Werte**			0,137	

* p-Werte des Wilcoxon-Tests auf Unterschiede in den Zeitpunkten in den einzelnen Gruppen

** p-Werte des Mann-Whitney-Tests auf Unterschiede der Differenzen (nach zu vor) zwischen den beiden Gruppen.

3.4.3 IL-10

Der Interleukin-10-Wert wies eine recht inhomogene Verteilung in den Ausgangswerten beider Gruppen auf (vgl. Tabelle 16). Es wurde ein Mittelwert von 7,3 pg/ml mit einer Standardabweichung von 17,6 pg/ml ermittelt. Dabei verteilten sich die Werte zwischen 0,1 pg/ml und 104,3 pg/ml. Die Kontrollgruppe wies mit $6,4 \pm 4,8$ pg/ml leicht niedrigere Werte des anti-inflammatorisch wirkenden Interleukins auf. Die Werte waren verteilt zwischen 0,1 pg/ml und 20,3 pg/ml.

In der Interventionsgruppe war keine signifikante Veränderung der Werte nach Therapieende zum Basiswert feststellbar. Die Kontrollgruppe hingegen zeigte eine signifikante Abnahme des IL-10-Wertes um 1,9 pg/ml im Mittel (Wilcoxon-Test: $p=0,044$).

Der Test auf Unterschiede der Differenzen in den Gruppen untereinander erbrachte kein signifikantes Ergebnis.

Tab. 16: Mittelwerte und Standardabweichungen [Min; Max] der Labor -Werte in den Gruppen

Parameter	Gruppe	V0	V1	V1-V0	p-Wert*
IL-10	Interv. (n=36)	$7,3 \pm 17,6$ [0,1 ; 104,3]	$4,3 \pm 5,2$ [0,1 ; 13,9]	$-3,0 \pm 18,0$ [-104,2 ; 13,75]	0,401
	Kontrolle (n=35)	$6,4 \pm 4,8$ [0,1 ; 20,3]	$4,5 \pm 6,9$ [0,1 ; 28,6]	$-1,9 \pm 8,2$ [-17,3 ; 23,9]	0,044
	p-Werte**			0,117	

* p-Werte des Wilcoxon-Tests auf Unterschiede in den Zeitpunkten in den einzelnen Gruppen

** p-Werte des Mann-Whitney-Tests auf Unterschiede der Differenzen (nach zu vor) zwischen den beiden Gruppen.

3.4.4 TNF-alpha

Die Ausgangswerte zeigten sich bei TNF-alpha weniger inhomogen als bei einigen der zuvor beschriebenen Zytokine: In der Interventionsgruppe lagen sie bei $8,8 \pm 5,7$ pg/ml, in der Kontrollgruppe bei $6,6 \pm 3,8$ pg/ml (vgl. Tabelle 17).

Nach Abschluss der Therapie konnten in der Interventionsgruppe statistisch hochsignifikante Abnahmen der TNF-alpha-Konzentrationen im Patientenserum festgestellt werden (Wilcoxon Test: $p=0,001$). Es fand eine Reduktion um durchschnittlich 3 pg/ml statt. Im gleichen Zeitraum zeigte sich in der Kontrollgruppe keine signifikante Veränderung.

Im Gruppenvergleich konnte die statistische Signifikanz der Differenz nach zu vor in der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe belegt werden (U-Test: $p=0,010$).

Tab. 17: Mittelwerte und Standardabweichungen [Min; Max] der Laborwerte in den Gruppen

Parameter	Gruppe	V0	V1	V1-V0	p-Wert*
TNF-alpha	Interv. (n=36)	$8,8 \pm 5,7$ [2,5 ; 19,9]	$5,8 \pm 4,8$ [0,1 ; 18,9]	$-3,0 \pm 4,8$ [-17,5 ; 6,7]	0,001
	Kontrolle (n=35)	$6,6 \pm 3,8$ [0,3 ; 17,3]	$6,0 \pm 3,9$ [0,2 ; 19,9]	$-0,6 \pm 3,2$ [-10,7 ; 6,7]	0,635
	p-Werte**			0,010	

* p-Werte des Wilcoxon-Tests auf Unterschiede in den Zeitpunkten in den einzelnen Gruppen

** p-Werte des Mann-Whitney-Tests auf Unterschiede der Differenzen (nach zu vor) zwischen den beiden Gruppen.

3.5 Korrelation Schmerzstärke mit den Laborwerten

Ob zwischen den Parametern Schmerzstärke und Zytokin-Level nachweisbare Zusammenhänge bestehen, soll in den nachfolgenden Unterkapiteln dargestellt werden. Ein solcher Zusammenhang ließe Erkenntnisse darüber zu, inwiefern die Schmerzstärke direkt mit dem Zytokinspiegel im Patientenserum in Verbindung steht. Damit wären auch Rückschlüsse darüber möglich, ob die Effekte der asl-wIRAS-Therapie auf die Laborparameter für die schmerzsenkende Wirkung der Anwendung verantwortlich sein könnten.

3.5.1 VAS Tag 1 vor Intervention zu Baseline Labor

Die Ergebnisse der Untersuchung auf Korrelation zwischen den Aufnahme-Laborwerten und der Schmerzstärke vor Behandlung zeigen, dass kein nachweisbarer Zusammenhang zwischen den erhobenen Werten festgestellt werden konnte.

Tab. 18: Spearmansche Rangkoeffizienten zwischen VAS Tag 1 morgens und den Laborparametern Baseline

Gruppe	TNF-alpha	IL-1	IL-10	IL-6
Intervention (n=36)	0,093	0,131	0,060	-0,168
Kontrolle (n=35)	0,100	0,183	-0,032	-0,128
Gesamt (n=71)	0,079	0,189	0,087	-0,112

3.5.2 VAS Tag 6 nach Intervention zu Entlassungslabor

Die Ergebnisse der Untersuchung auf Korrelation zwischen den Entlassungs-Laborwerten und der Schmerzstärke nach Behandlung zeigten, dass kein nachweisbarer Zusammenhang zwischen den erhobenen Werten nachweisbar war. Es ist anzunehmen, dass die Signifikanz bei IL-1-Gesamt als einziger von 12 Werten zufällig zustande gekommen sein könnte. Zudem handelte es sich um eine allenfalls schwache Korrelation (vgl. Tab. 19).

Tab.19: Spearmansche Rangkoeffizienten zwischen VAS Tag 6 abends und den Laborparametern Entlassung

Gruppe	TNF-alpha	IL-1	IL-10	IL-6
Intervention (n=36)	-0,071	0,050	0,094	-0,178
Kontrolle (n=35)	-0,071	-0,053	-0,091	-0,054
Gesamt (n=71)	-0,025	0,341	0,092	-0,083

3.6 Korreliert die Schmerzstärke mit den Assessment-Parametern?

Ein Zusammenhang zwischen Assessment und Schmerzstärke ist anzunehmen, da Schmerzen einschränkend auf die Fähigkeit zur Teilnahme am Alltag wirken können. Letztere wird von den Assessment-Fragebögen mit unterschiedlichen Schwerpunkten objektiviert. Aussagen darüber, in welchem Zusammenhang die jeweiligen Fragebögen mit den Schmerzen stehen, lassen sich mittels Rangkorrelation treffen.

3.6.1 Baseline Assessment zu VAS Tag 1 vor Behandlung

In diesem Kapitel werden die Werte der Assessment-Fragebögen mit den VAS-Werten vor Behandlungsbeginn in Zusammenhang gebracht.

Es konnte eine starke positive Korrelation mit dem BASDAI in der Interventionsgruppe nachgewiesen werden (signifikant bei 0,761, vgl. Tab 20), in der Kontrolle zeigte sich keine Korrelation. Ebenfalls war ein schwacher negativer Zusammenhang in der IG beim FFBH nachweisbar (signifikant bei -0,43), nicht bei der KG. Im BAS-G zeigte sich ein positiver Zusammenhang in der IG, nicht in der KG (signifikant bei 0,603). Im BASFI korrelierten sowohl IG als auch KG mit den VAS-Werten. Die KG korrelierte etwas deutlicher (signifikant bei 0,543 bzw. 0,654). Der HAQ scheint nicht mit den VAS-Werten zu korrelieren.

Über beide Gruppen hinweg betrachtet, war eine Korrelation zwischen Assessment und VAS an Tag 1 nur im BASFI nachweisbar.

Tab. 20: Spearmansche Rangkoeffizienten zwischen VAS Tag 1 morgens und den Assessment-Parametern Baseline

Gruppe	BASDAI	FFBH %	BAS-G	HAQ	BASFI
Intervention (n=36)	0,761	-0,430	0,603	0,311	0,543
Kontrolle (n=35)	0,017	0,057	-0,164	-0,019	0,654
Gesamt (n=71)	0,359	-0,213	0,154	0,157	0,611

3.6.2 Entlassung Assessment zu VAS Tag 6 nach Behandlung

Entsprechend zu Kapitel 3.6.1 erfolgt nun die Überprüfung einer Korrelation zwischen Assessment und VAS nach Beendigung der Behandlung.

Es zeigte sich eine positive Korrelation in der IG beim BASDAI (signifikant bei 0,618, vgl. Tab. 21), nicht aber in der KG. Beim FFBH war die negative Korrelation schwächer im Vergleich zur Voruntersuchung in der IG, in der KG lag weiterhin keine Korrelation vor. Der BAS-G war in der IG signifikant korreliert (0,544), nicht in der KG. Der HAQ-Score zeigte auch hier keinen Zusammenhang. Im BASFI erreichte die IG kein Signifikanzniveau mehr, die Kontrollgruppe korrelierte mit der VAS, wenn auch schwächer als in der Voruntersuchung (signifikant bei 0,546).

In der Zusammenschau beider Gruppen, korrelierten nur BASDAI und BASFI schwach mit der VAS. Über alle Parameter hinweg waren die Zusammenhänge zu diesem Zeitpunkt weniger deutlich.

Tab. 21: Spearmansche Rangkoeffizienten zwischen VAS Tag 6 abends und den Assessment-Parametern Entlassung

Gruppe	BASDAI	FFBH %	BAS-G	HAQ	BASFI
Intervention (n=36)	0,618	-0,361	0,544	0,249	0,473
Kontrolle (n=35)	0,288	-0,030	0,116	-0,166	0,564
Gesamt (n=71)	0,373	-0,210	0,195	0,134	0,492

3.7 Patientenzufriedenheit

Die Patienten der Interventionsgruppe wurden im Rahmen der Follow-up-Befragung in einem gesonderten Bogen zu Ihrer Zufriedenheit mit der Behandlung befragt. Von 33 der 36 Patienten in der Interventionsgruppe konnte der ausgefüllte Bogen ausgewertet werden. In 3 Fällen war der Bogen nicht zusammen mit den Assessment-Bögen zurückgeschickt worden.

Es gab 5 Möglichkeiten: Trifft nicht zu, trifft eher nicht zu, unentschieden, trifft eher zu und trifft voll zu.

„Trifft nicht zu“ und „trifft eher nicht zu“ werden im Folgenden als negative Antworten zusammengefasst, „trifft eher zu“ und „trifft voll zu“ entsprechend als positive Antworten. Unentschieden bot den Patienten die Möglichkeit, sich neutral zu äußern, wenn sie keine klare Position beziehen wollten oder konnten.

3.7.1 Einschätzung der Patienten über die Wirksamkeit der asl-wIRAS-Therapie

Hier zeigte sich ein Überwiegen der positiven Bewertungen. 19 Patienten bewerteten die Therapie als eher wirksam bzw. wirksam, 9 Patienten empfanden die Therapie als eher nicht bzw. nicht wirksam. 5 Patienten bewerteten die Therapie neutral. Damit schätzten 62,7% der Patienten die zusätzliche lokale Therapie mit wIRAS als Beschwerden verbessernd ein.

Tab. 22: „Die Therapie hat geholfen meine Beschwerden zu bessern“

Bewertung der Patienten	
Trifft nicht zu	4
trifft eher nicht	5
unentschieden	5
trifft eher zu	11
trifft voll zu	8
Anzahl der Patienten	n=33

3.7.2 Einschätzung der Patienten über die Integrierbarkeit in das Standardsetting

Bei der Frage, ob die Patienten die asl-wIRAS-Therapie als eine gute Ergänzung des MRKB-Konzeptes bewerten, antworteten 23 Patienten positiv. 6 Patienten hielten die wIRA-Bestrahlung nicht für sinnvoll, 4 Patienten wählten die neutrale Option. 75,9% der Patienten waren somit der Meinung, dass die zusätzliche Bestrahlung mit wIRAS sinnvoll das MRKB-Konzept erweitert hat.

Tab. 23: „Die Therapie mit asl-wIRAS hat das Behandlungskonzept in der Kerckhoff Klinik sinnvoll ergänzt“

Bewertung der Patienten	
Trifft nicht zu	4
trifft eher nicht	2
unentschieden	4
trifft eher zu	7
trifft voll zu	16
Anzahl der Patienten	n=33

3.7.3 Frage an die Patienten, ob sie eine Behandlung mit asl-wIRAS erneut durchführen würden

Bei dieser Frage zeigte sich, dass die große Mehrheit, d.h. 22 der Patienten einer erneuten additiven seriellen Behandlung mit lokaler wIRA zustimmen bzw. eher zustimmen würden, 8 Patienten würden dem eher nicht oder nicht zustimmen und 3 Probanden kreuzten das „Unentschieden-Item“ an. 72,6% der Patienten wäre demnach bereit die wIRAS-Therapie wiederholt durchzuführen.

Tab. 24: „Ich würde eine Therapie mit asl-wIRAS wiederholen“

Bewertung der Patienten	
Trifft nicht zu	5
trifft eher nicht	3
unentschieden	3
trifft eher zu	2
trifft voll zu	20
Anzahl der Patienten	n=33

3.7.4 Frage an die Patienten, ob sie eine Behandlung mit asl-wIRA weiterempfehlen würden

Hier zeigte sich, dass eine große Mehrheit die Therapie anderen Patienten mit ähnlichen Beschwerden empfehlen würde (n=24). 4 Probanden waren neutral gestimmt, 4 weitere Probanden würden die Therapie nicht oder eher nicht weiterempfehlen. 79,2% der Patienten antworteten auf die Fragestellung demnach positiv.

Tab. 25: „Ich würde die Therapie mit asl-wIRAS anderen Patienten mit ähnlichen Beschwerden weiterempfehlen“

Bewertung der Patienten	
Trifft nicht zu	2
trifft eher nicht	2
unentschieden	4
trifft eher zu	2
trifft voll zu	22
Anzahl der Patienten	n=33

3.7.5 Angabe der Patienten über die Dauer eines positiven Therapie-Effekts

Die Patienten hatten hier die Möglichkeit, frei die Anzahl der Wochen einzutragen. Zur besseren Übersicht sollen in der nachfolgenden Tabelle die Wochenangaben zusammengefasst dargestellt werden.

13 Patienten gaben an, einen bessernden Wirkeffekt der additiven seriellen lokalen wIRA-Behandlung im Zeitraum von 1-4 Wochen nach der Therapie empfunden zu haben. 8 Patienten konnten eine Besserung sogar über den ersten Monat hinaus feststellen und 4 Patienten gaben an, eine positive Wirkung über den zweiten Monat nach Bestrahlung hinaus auf die Behandlung zurückführen zu können. 8 Patienten beschrieben, keine bleibende Besserung durch die Therapie festgestellt zu haben.

Tab. 26: „Wie lange (in Wochen) hat eine positive Wirkung der asl-wIRA Bestrahlung Ihrer Meinung nach angehalten?“

Bewertung der Patienten in Wochen	Anzahl der Patienten	Prozent
0/Es hat keine Besserung gegeben	8	26,4
1-4 Wochen	13	42,9
5-8 Wochen	8	26,4
9-12 Wochen	4	13,2
Anzahl der Patienten	n=33	100%

4 Diskussion

Im Folgenden sollen die Ergebnisse, welche diese Studie erbringen konnte, vor dem Hintergrund des aktuellen wissenschaftlichen Standes reflektiert sowie auch kritisch beleuchtet werden.

Die Hyperthermie stellt als Therapieform bei entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen eine wirksame Behandlungsmethode zur mittelfristigen Schmerzreduktion dar (vgl. Kap. 1.3.2). Sie wird vor allem im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte seit vielen Jahren auch zur Behandlung der AS mit Erfolg eingesetzt (vgl. Kap. 1.3.1).

Ziel dieser Studie war es zu überprüfen, ob es wirksam sein könnte, das Therapiekonzept Hyperthermie im Rahmen einer MRKB von AS-Patienten lokal „am Ort des Geschehens“ mittels wassergefilterter Infrarot-A-Strahlung zu applizieren. Mittels lokoregionaler Anwendung ließen sich einige Hürden vorangegangener Studien, wie der hohe Aufwand und die starke Beanspruchung der Patienten, reduzieren. Aufgrund der lokalen Applikation von Hyperthermie kann z.B. das kontrollieren der Körperkerntemperatur entfallen, da ein deutlicher systemischer Temperaturanstieg nicht zu erwarten ist (vgl. Kap. 1.3.2).

Relevant sind Studien wie diese insbesondere im Zuge des Anspruches an die physikalische Medizin, ihre Therapieentscheidungen mit wissenschaftlichen Evidenzen zu untermauern. Die physikalische Medizin passt sich hiermit den Anforderungen an eine „evidenz-basierte“, moderne Medizin an. Bislang wurden die Therapieentscheide statt anhand von wissenschaftlichen Belegen oft anhand von Erfahrungswerten getroffen (vgl. Kap. 1.3.2)

Auf die Aufklärung von Wirkungsmechanismen der Hyperthermie muss in diesem Zusammenhang besonders Wert gelegt werden. Es ist zu beachten, dass diese im Allgemeinen und entsprechend bei wIRAS im Genauen zum heutigen Tage nicht in ihrer Vollständigkeit verstanden werden (vgl. Kap. 1.3.1). Hier können neuere laborchemische Untersuchungsmethoden wie antikörperbasierte Nachweisverfahren (ELISA) einen wichtigen Beitrag leisten. Ein Wirkungsbeleg von Hyperthermie auf molekularer Ebene wurde bereits von mehreren Studien erbracht (vgl. Kap 1.3.2).

Eine wichtige Rolle könnten evidenzbasierte physikalische Verfahren bei Patienten spielen, die unter extensiver pharmazeutischer Therapie keine ausreichende Besserung zeigen. Hier besteht nach wie vor ein großer Bedarf, wie eine Untersuchung von Huscher et. al. zeigte: Auch unter Therapie wiesen in den Jahren 2000 bis 2012 mehr als die Hälfte der AS Patienten in Deutschland noch Einschränkungen der Alltagsfähigkeit und begleitende Schmerzen auf [105]. Die Zahlen aus der aktuellen Kerndokumentation zur Versorgung der rheumatoiden

Arthritis aus dem Jahr 2014 zeichnen ein ähnliches Bild: Lediglich 35,9% der Patienten unter medikamentöser Standardtherapie zeigten eine Remission, während weiterhin 44,9 % mindestens eine moderate Krankheitsaktivität aufwiesen [106]. Weiterhin können physikalische Therapiemaßnahmen zu einer Reduktion der nebenwirkungsreichen Schmerzmitteleinnahme beitragen (vgl. Kap. 1.2.8).

4.1 Diskussion der Ergebnisse

An dieser Stelle sollen schließlich die in dieser Studie gewonnenen Erkenntnisse zusammengefasst und vor dem Hintergrund des aktuellen wissenschaftlichen Standes eingeordnet werden.

Die erfassten Daten dieser Arbeit reihen sich in die bisher dargestellten Erkenntnisse ein, wonach eine Hyperthermie zu einer akuten Schmerzreduktion bei Rheumapatienten beiträgt. Dabei lagen bisher keine Daten zur rein lokoregionalen Hyperthermie Anwendung bei AS vor. In der vorliegenden Studie wird das Verfahren in diesem Zusammenhang das erste Mal überprüft. Studien, welche eine Ganzkörperhyperthermie bei AS untersucht haben, wurden in Kapitel 1.3.2 vorgestellt.

Die Frage nach Veränderungen unter einer asl-wIRAS Therapie gegenüber der Kontrollgruppe, konnte in der Art beantwortet werden, als das es zu einer signifikant überlegenen Schmerzreduktion mit wIRAS kommt. Die Schmerzreduktion unter zusätzlicher serieller lokoregionaler wIRA-Bestrahlung war nach sechs Tagen hochsignifikant ($p=0,006$) der alleinigen multimodalen Standardbehandlung überlegen (Vgl. Kap. 3). Das lässt den Schluss zu, dass auch die lokoregionale Anwendung einen positiven Effekt auf den Parameter Schmerz hat.

In weiteren Untersuchungen wurden auch der Einfluss der asl-wIRAS auf funktionale und funktionelle Beschwerden der Patienten untersucht. Die Patienten füllten fünf etablierte Standardfragebögen aus (vgl. Kap. 2.2.4.2). Es galt zu untersuchen, ob eine asl-wIRAS-Therapie einen Vorteil gegenüber alleiniger MRKB in diesem Zusammenhang darstellt. Dabei konnte direkt nach Studienende eine signifikante Abnahme der Krankheitsaktivität (BASDAI) ($p=0,004$), sowie eine Besserung der Funktionalität (BASFI) ($p=0,004$) und eine generelle Besserung des Gesamtzustandes (BAS-G) ($p=0,006$) innerhalb der Interventionsgruppe nachgewiesen werden, mit Ausnahme des BASDAI ($p=0,007$) jedoch nicht in der KG. Der FFbH erbrachte eine signifikante Besserung wiederum lediglich in der Kontrollgruppe ($p=0,001$), während in der Interventionsgruppe keine signifikante Verbesserung eruiert wurde. Eine mögliche Erklärung könnte hier die deutlich bessere funktionelle Gesamtsituation der Patienten der IG darstellen, welche keinen ausreichenden Spielraum für eine

Verbesserung ließ. Zudem ist der FFbH eher für die Verwendung bei der rheumatoiden Arthritis konzipiert.

Daraus lässt sich folgern, dass es zu einer kurzfristigen Verbesserung auf funktionaler und funktioneller Ebene unter asl-wIRAS kommt. Zwischen den Vergleichsgruppen erreichten die Differenzen allerdings kein Signifikanzniveau, sodass eine Überlegenheit der additiven Bestrahlung gegenüber der Standardtherapie nicht nachweisbar ist.

Mit Ausnahme des BASDAI konnten nach 3 Monaten keine signifikanten Besserungen des funktionellen und funktionalen Status in der Interventionsgruppe mehr festgestellt werden. Die Reduktion des BASDAI in der Interventionsgruppe ($p=0,047$) erlaubt den Schluss, dass eine asl-wIRAS auch über einen kurzfristigen Zeitraum hinaus positive Auswirkungen auf die Krankheitsaktivität der Patienten haben könnte.

Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang, dass im Follow-Up in der Kontrollgruppe, nicht aber in der Interventionsgruppe, signifikante Verbesserungen gegenüber den Ausgangswerten in den Parametern FFbH ($p=0,001$), HAQ ($p=0,013$), BASFI ($p=0,002$) und BAS-G ($p=0,031$) eruierbar waren. In der IG waren solche Veränderungen lediglich als Tendenzen festzustellen. In weiterführenden Untersuchungen ließe sich an dieser Stelle ansetzen, um dieses Ergebnis zu präzisieren.

Auch auf mittelfristige Sicht sind die Unterschiede jedoch nur in den jeweiligen Gruppen signifikant, zwischen den Gruppen nicht. Eine Überlegenheit der Intervention gegenüber der alleinigen MRKB nach drei Monaten in Bezug auf funktionelle und funktionale Parameter konnte anhand der in dieser Studie erhobenen Werten somit nicht belegt werden. Dabei ist zu beachten, dass besonders die Einschränkungen der Fähigkeiten auf funktioneller Ebene im Rahmen der AS aufgrund von Ankylosen bzw. Ossifikationen auftreten, und somit einer interventionellen Therapie nicht mehr zugänglich sind (vgl. Kap. 1.2.4). Die physikalische Therapie ist folglich vor allem an einer Verbesserung bzw. Erhaltung des Ist-Zustandes interessiert, das heißt es soll ein Verlangsamen des Krankheitsfortschrittes erreicht werden (vgl. Kap. 1.2.4).

Ob die Fragebögen mit den VAS-Werten korrelieren, wurde in einem weiteren Schritt getestet. Hier zeigte sich, dass lediglich für BASDAI und BASFI über beide Gruppen ein schwacher Zusammenhang feststellbar war. Diese Korrelation bestand sowohl vor Studieneintritt als auch direkt nach Entlassung am sechsten Tag. Sowohl der BASFI, als auch in in besonderem Ausmaß der BASDAI, integrieren neben den Anforderungen des alltäglichen Lebens auch die momentane Schmerzsituation der Patienten (vgl. Kap. 2.2.4.2), die Verbesserung der Schmerzsituation hat somit einen größeren Einfluss auf diese Parameter gegenüber den weiteren erhobenen Indizes. Insgesamt lässt sich schließen, dass eine Verbesserung der

Schmerzsituation nicht mit einer gleichzeitigen Verbesserung auf funktioneller Ebene gleichzusetzen ist.

Wichtig für einen Erklärungsansatz auf molekularer Ebene ist, wie oben beschrieben, eine Überprüfung der Frage, ob Veränderungen im Zytokinmilieu der Patienten objektivierbar sind. Dafür werden sogenannte EILSA-Verfahren eingesetzt, welche auf Antigen-Antikörper-Komplex-Bildungen basieren. Dabei handelt es sich noch nicht um standardisierte Untersuchungen, sie werden hauptsächlich im Rahmen von wissenschaftlichen Arbeiten durchgeführt. Vergleichbare Normwerte existieren somit in der Regel nicht.

Nachweisbar waren in dieser Studie bezogen auf IL-6 und IL-1 β keine signifikanten Veränderungen in beiden Gruppen. IL-10 als „salutogenetisches“ Interleukin zeigte in der IG keine signifikante Veränderung, in der KG verringerte sich der Wert sogar geringfügig.

Ein klares Ergebnis brachte die Untersuchung des TNF-alpha, welches in der Interventionsgruppe hochsignifikant ($p=0,001$) absank, nicht jedoch in der Kontrollgruppe. Auch im Gruppenvergleich erreichte die Veränderung Signifikanzniveau. Die Tatsache, dass es sich bei TNF-alpha wahrscheinlich um das an der AS am relevantesten beteiligte Zytokin handelt (vgl. Kap. 1.4.4), erlaubt den Schluss, dass eine asl-wIRAS-Therapie auch auf molekularer Ebene wirksam ist. Sie führt zu einer hochsignifikanten Reduktion des Entzündungsmediators TNF-alpha.

Ob die Absenkung des TNF-alpha (und der anderen Zytokine) auch mit der Schmerzreduktion in Zusammenhang steht, wurde mittels Rangkorrelation ermittelt. Eine signifikante Korrelation war bei keinem Zytokin, auch nicht bei TNF-alpha nachweisbar. Dies lässt die Folgerung zu, dass eine asl-wIRAS-Behandlung zwar zu einer Reduktion von TNF-alpha auf molekularer Ebene führt, die Schmerzreduktion jedoch auf anderem Wege erreicht wird. Erklärungsansätze dazu lieferte Hoffmann 2007 (vgl. Kap. 1.3.3). Er beschrieb direkte thermische Wirkungen von wIRAS, welche durch einen Konvektionsvorgang in tieferliegende Schichten der Muskulatur weitergeleitet werden. Dort findet durch die Erwärmung eine Relaxation und Kapillardilatation statt. Dies wiederum führt zu einer direkt empfundenen Schmerzreduktion. Die auf molekularer Ebene nachweisbaren Veränderungen liegen demnach anderen, noch größtenteils unbekanntem Mechanismen zu Grunde². Weitere Forschung auf diesem Gebiet ist zur Aufklärung und zum besseren Verständnis somit imminently.

² Niedrigere Level von TNF-alpha bedeuten letztendlich auch eine geringere Aktivierung von peripheren Nozizeptoren und führen auf diesem Weg zu einer zentralen Schmerzreduzierung [107].

Die Selbsteinschätzung der Patienten kann bei der Überlegung, ob und in welchem Umfang eine solche Maßnahme in einem Institut Anwendung finden könnte, eine zusätzliche Entscheidungshilfe bieten. Das ist insbesondere der Fall bei chronischen entzündlichen Erkrankungen wie der AS, bei denen die Patienten oft langwierige Behandlungs- und Therapiemaßnahmen erdulden müssen.

In der vorliegenden Studie schätzten die Patienten insgesamt mehrheitlich die Therapie mit asl-wIRAS als Beschwerden verbessernd ein. Mehr als ein Drittel führte eine Verbesserung der Beschwerden über einen Monat nach der Behandlung hinaus auf die Therapie zurück. Auch bestand die deutliche Bereitschaft, die Therapie mit asl-wIRA zu wiederholen.

4.2 Kritische Anmerkungen zur Methodik

In diesem Unterkapitel soll zuletzt auf methodische Schwächen, welche sich durch den gewählten Versuchsaufbau ergaben, eingegangen werden.

Durch die Randomisierung traten einige Inhomogenitäten im Gruppenvergleich des Patientenkollektives auf. Diese zeigten sich in den Unterschieden zwischen den einzelnen Untersuchungen am ersten Untersuchungszeitpunkt und sind in den entsprechenden Kapiteln besprochen worden (Vgl. Kap. 3). Das Männer-/Frauenverhältnis dieser Studie war mit etwa 1:2 unausgeglichen. Diese Ungleichheit bestand jedoch in beiden Gruppen gleichermaßen.

Solche Differenzen gehören zur klinischen Realität. Sie wären im Rahmen klinischer Studien allenfalls durch vor Studienbeginn festgelegte individuelle „Matching-Verfahren“ zu umgehen, bei dem jedem Patienten ein im Hinblick auf einen Parameter gematchter, also ähnlicher Partner aus der Kontrollgruppe zugewiesen wird.

Ein weiterer kritischer Punkt ist, dass diese Studie unverblindet durchgeführt wurde. Dies könnte zu sogenannten Probandeneffekten aufgrund von Selbstsuggestion, auch Hawthorne-Effekt genannt, geführt haben. Auch ein Versuchsleitererwartungseffekt, der sogenannte Rosenthal-Effekt, könnte so aufgetreten sein [88].

Während eine Verblindung der Patienten lediglich durch eine Narkose durchführbar, und damit ethisch und medizinisch nicht vertretbar wäre, ist eine Verblindung des Versuchsleiters durchaus realistisch und sollte in eventuellen Folge-Studien erwogen werden.

Wie die langjährige klinische Erfahrung in der Arbeit mit unterschiedlichen Hyperthermieanwendungen der Kerckhoff Klinik zeigt, tolerieren zudem einige Patienten eine Wärmeanwendung besser als andere, während andere einer Intervention mit Wärme gänzlich ablehnend gegenüberstehen. Dies führte auch im Rahmen dieser Studie dazu, dass einige grundsätzlich „geeignete“ Probanden von vornherein eine Studienteilnahme ablehnten.

Andere äußerten sich entsprechend während der Intervention. Vor allem bei hohen Außentemperaturen mussten manche Probanden zum „Durchhalten“ motiviert werden. Dass ein Teil der Daten im Sommer erhoben wurde, dürfte zu einer Intensivierung dieser Beschwerden beigetragen haben.

Das gewählte Studiendesign birgt somit aufgrund der fehlenden Verblindung Nachteile in Bezug auf die interne Validität. Die externe Validität kann jedoch als hoch bezeichnet werden, da der Vorgang der asl-wIRAS-Anwendung, wie sie in die klinische Routine einer rheumatologischen Klinik eingebunden werden kann, gut zur Abbildung kam. Auch bestand trotz einiger Diversitäten eine zufriedenstellende Strukturgleichheit des untersuchten Kollektivs.

Insgesamt ist eine Überprüfung bzw. Validation der in dieser Studie gewonnenen Erkenntnisse durch weitere Interventionsstudien wünschenswert. Auch bleibt die weitere Untersuchung der optimalen Therapiefrequenz sowie der idealen Anwendungsdauer weiteren Studien vorbehalten.

5 Fazit

Die Anwendung von asl-wIRAS zusätzlich zu einer multimodalen rheumatologischen Komplexbehandlung (MRKB) wirkt akut schmerzmindernd und ist der alleinigen MRKB überlegen. Eine mittelfristige signifikante Verminderung der Krankheitsaktivität ist objektivierbar und es kommt zu kurzfristigen Besserungen der Funktionalität und des Gesamtzustandes. Die Intervention ist einfach und unkompliziert durchführbar, zudem ist sie nebenwirkungsarm. Die hier untersuchten Patienten waren mehrheitlich von der Wirksamkeit des Verfahrens überzeugt, viele sprachen sich dafür aus, die Behandlung zu wiederholen. Die individuelle „thermische Präferenz“ der Patienten sollte jedoch beachtet werden. Ein signifikant abfallender Serum-TNF-alpha-Spiegel bietet Erklärungsansätze einer Wirksamkeit auf molekularer Ebene, er scheint jedoch nicht mit der Schmerzreduktion in direktem Zusammenhang zu stehen. Asl-wIRAS stellt somit eine sinnvolle Ergänzung im Rahmen einer MRKB dar.

6 Zusammenfassung

Eine serielle Hyperthermieanwendung kommt bei diversen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises bereits erfolgreich zum Einsatz. Mehrere aktuelle Studien konnten eine Schmerzlinderung, sowie positive Effekte auf funktionelle Parameter nachweisen. Zudem wurden positive Veränderungen auf Zytokin-Ebene objektiviert. Spondyloarthritis (SpA) nehmen dabei den bisher mit am besten untersuchten Stellenwert ein. Dennoch sind die dazu vorliegenden Studien oft aufgrund geringer Fallzahlen und methodischer Mängel wie fehlender Randomisierung in ihrer Aussagekraft eingeschränkt. In dieser Dissertation kommt eine Abwandlung eines bewährten Verfahrens zur Ganzkörperhyperthermie mittels wassergefiltertem Infrarot-A (wIRA) lokal zum Einsatz. Es handelt sich um die erste Studie, die eine lokale wIRA-Behandlung im Zusammenhang mit der ankylosierenden Spondylitis (AS) untersucht.

Insgesamt nahmen 71 Patienten mit radiografisch nachgewiesener axialer Spondylitis an der Studie teil. Alle erhielten für die Dauer ihres Klinikaufenthaltes eine multimodale rheumatologische Komplexbehandlung (MRKB). Mittels Randomisierung wurden sie in zwei Gruppen eingeteilt. 36 Patienten unterliefen die Intervention (IG), während eine Kontrollgruppe (KG) von 35 Patienten lediglich die Standardtherapie erhielt. Die Medikation mit Nicht Steroidalen Antirheumatika (NSAR) blieb während der Studie stabil, eine Therapie mit Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARD) bzw. Biologika bestand nicht.

Am ersten Tag vor der Intervention (IG) bzw. vor der Standardtherapie (KG) und nach der Therapie, sowie analog zum ersten Tag am zweiten, fünften und sechsten Tag wurden die Patienten gebeten ihre Schmerzstärke auf einer visuellen Analogskala (VAS) zu verbildlichen. Vor Interventions- bzw. Therapiebeginn (V0) füllten alle Patienten zudem standardisierte Fragebögen zu Krankheitsaktivität (BASDAI), gesundheitlichem Gesamtbefinden (BAS-G), funktionellen Fähigkeiten und Lebensqualität (FFbH, BASFI, HAQ) aus. Ein weiteres Mal wurden die Fragebögen nach Interventions- bzw. Therapieende (V1) und nach drei Monaten (V2) von allen Patienten ausgefüllt. Eine laborchemische Messung von AS-bezogenen Zytokinen/Interleukinen (IL-1 β , IL-6, IL-10 und TNF-alpha) fand jeweils zu den Zeitpunkten V0 und V1 statt. Nach drei Monaten wurde die Interventionsgruppe bezüglich ihrer Zufriedenheit mit der Therapie befragt.

Es zeigte sich, dass es innerhalb der IG an allen untersuchten Tagen zu einer signifikanten Abnahme des Schmerzniveaus kam, nicht jedoch in der KG. Vergleich man den Aufnahme-Wert mit dem letzten erhobenen Wert nach Beendigung der Therapie an Tag 6, zeigte sich eine hochsignifikante Schmerzreduktion in der IG, aber nicht in der KG.

Im funktionellen Assessment zeigten sich lediglich gruppeninterne Veränderungen, im Gruppenvergleich wurden allerdings keine signifikanten Differenzen deutlich. In den Laboruntersuchungen zeigte sich eine hochsignifikante Abnahme des TNF-alpha in der IG nach 6 Tagen, in der Kontrollgruppe kam es zu keiner signifikanten Abnahme. Die weiteren Interleukine wiesen keine signifikanten Veränderungen auf. Eine Korrelation der Schmerzstärke mit den Laborparametern wurde nicht nachgewiesen. Von den Assessment-Parametern korrelierte lediglich der BASF-Index deutlich mit den VAS-Werten.

7 Abstract

An iterative application of hyperthermia is already being successfully used for various rheumatic diseases. Several current studies could prove significant pain relief, as well as positive effects on functional parameters. In addition, positive changes at the proinflammatory cytokine levels have been objectified. Spondyloarthritis (SpA) has the most scientific studies available amongst the rheumatic diseases. Nevertheless, the available studies are often limited in their informative value due to low case numbers and methodological shortcomings such as lack of randomisation. In this dissertation, a modification of a proven procedure for whole-body hyperthermia using water-filtered infrared A (wIRA) is used locally on the lower back. This is the first study to investigate additive serial wIRA treatment in connection with AS.

A total of 71 patients with radiographically proven axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis, AS) participated in the study. All received a multimodal rheumatological complex therapy (MRKB) for the duration of their hospitalisation. They were randomly divided into two groups. 36 patients underwent intervention (IG), while a control group (CG) of 35 patients received only the standard therapy. The antirheumatic medication with Non Steroidal Antirheumatic-Drugs (NSAD) was held stable over the period of observation, further the patients did not receive treatment with Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) or Biologicals.

On the first day before intervention (IG) or before standard therapy (KG) and after therapy, and likewise on the second, fifth and sixth day, the patients were asked to visualise their pain-levels on a visual analogue scale (VAS). Before the start of intervention or therapy (V0), all patients completed standardized questionnaires on disease activity (BASDAI), overall health (BAS-G), functional abilities and quality of life (FFbH, BASFI, HAQ). Once again, the questionnaires were completed by all patients at the end of intervention or therapy (V1) and after three months (V2). The levels of AS-related interleukins (IL-1 β , IL-6, IL-10 and TNF-alpha) were determined at times V0 and V1 in the patient serum. After three months, the intervention group was asked about their satisfaction with the therapy.

It was shown that there was a significant decrease in the pain level within the IG on all examined days, but not in the KG. If the admission value was compared with the last recorded value after completion of therapy on day 6, a highly significant pain reduction was observed in the IG, but not in the KG.

In the functional assessment, only intra-group changes were observed, but no significant differences were found in group comparison. The laboratory tests showed a highly significant decrease of TNF-alpha in the IG after 6 days, in the control group there was no significant decrease. The other interleukins showed no significant changes. Further, the pain intensity did

not correlate with laboratory parameters. Among the assessment parameters, only the BASF index correlated with the VAS values.

8 Verwendete Abkürzungen

AS = Ankylosierende Spondylitis

ASAS = Assessment of Spondylo-Arthritis international Society

asl-wIRAS = additive serielle lokale wIRAS

axSpA = Axiale Spondyloarthritis

BAS-G = Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score

BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functioning Index

BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit

BWS = Brustwirbelsäule

CR = Konventionelles Röntgen

DGPRM = Deutsche Gesellschaft für Physikalische und Rehabilitative Medizin

DMARD = Disease modifying anti-rheumatic drug, konventionelle Basisrheumatika

ERS = Entzündlicher Rückenschmerz

ESSG = European Spondyloarthropathy Study Group

et. al. = und Mitarbeiter

FFBH = Funktionsfragebogen Hannover

GKH = Ganzkörperhyperthermie

HAQ = Health Assessment Questionnaire

HLA-B27 = humanes Leukozyten-Antigen-B27

IG = Interventionsgruppe

IL-1 = Interleukin-1

IL-6 = Interleukin-6

IL-10 = Interleukin-10

IRA, IR-A = Infrarot-A

IR-B = Infrarot-B

IR-C = Infrarot-C

KG = Kontrollgruppe

LWS = Lendenwirbelsäule

M. = Morbus

MHC = Haupthistokompatibilitätskomplex, major histocompatibility complex

ml = Milliliter, 10^{-3} Liter

MRKB = multimodale rheumatische Komplexbehandlung

MRT = Magnetresonanztomografie

NHV = Naturheilverfahren

nr-(ax)SpA = nicht-radiografische (axiale) Spondyloarthritis

NRS = numerische Rating-Skala

NSAR= Nicht-steroidale Antirheumatika

pg = Picogramm, 10^{-12} Gramm

RPM = Umdrehungszahl, Rounds-per-Minute

SAPHO-Syndrom = Synovitis-Akne-Pustulose-Hyperostose-Osteitis-Syndrom

SpA = Spondyloarthritis

TNF-alpha = Tumornekrosefaktor-alpha

U-Test = U-Test nach Mann & Whitney

VAS = Visuelle Analog-Skala, analoge Schmerzskala

Vgl. = vergleiche

vs. = versus

W-Test = Wilcoxon-Test

wIRA(S) = wassergefilterte(s) Infrarot-A(-Strahlung)

9 Literaturverzeichnis

- [1] Ward MM, Reveille JD, Learch TJ, Davis JC, Weisman MH (2008) Impact of ankylosing spondylitis on work and family life: comparisons with the US population. *Arthritis & Rheumatism* 59:497–503
- [2] Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, Dagfinrud H, Dijkmans B, Dougados M, Emery P, Geher P, Hammoudeh M et al. (2011) 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 70:896–904
- [3] Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) und der beteiligten medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften und weiterer Organisationen. Langfassung zur S3- Leitlinie Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen. (2013) (Zugriff vom 26.06.2018). URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-003l_S3_Axiale_Spondyloarthritis_Morbus_Bechterew_2013-11.pdf
- [4] Lange U, Schwab F, Müller-Ladner U, Dischereit G (2014) Wirkung iterativer Ganzkörperhyperthermie mit wassergefilterter Infrarot-A-Strahlung bei Arthritis psoriatica – eine kontrollierte, randomisierte, prospektive Studie. *Akt Rheumatol* 39:310–316
- [5] Lange U, Dischereit G (2018) Wirkeffekte differenter iterativer Ganzkörper-Hyperthermie-Verfahren auf Schmerzen und Zytokine bei rheumatischen Erkrankungen – eine aktuelle Literaturübersicht. *Akt Rheumatol*
- [6] Lange U, Müller-Ladner U, Dischereit G (2017) Wirkung iterativer Ganzkörperhyperthermie mit wassergefilterter Infrarot-A-Strahlung bei ankylosierender Spondylitis – eine kontrollierte, randomisierte, prospektive Studie. *Akt Rheumatol* 42:122–128
- [7] Tarner IH, Müller-Ladner U, Uhlemann C, Lange U (2009) 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* 28:397–402
- [8] Pschyrembel W, Witzel S, Dornblüth O (Hrsg) (2007) Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. de Gruyter: Berlin
- [9] Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC, Dijkmans B, Dougados M, Géher P, Inman RD, Khan MA, Kvien TK, Leirisalo-Repo M et al. (2006) ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 65:442–452

- [10] Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, Braun J, Chou CT, Collantes-Estevez E, Dougados M, Huang F, Gu J et al. (2009) The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheumc Dis* 68:777–783
- [11] Blumberg BS (1958) Bernard Connor's description of the pathology of ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatism* 1:553–563
- [12] Brodie, Benjamin, Sir (1783-1862) *Pathological and surgical observations on diseases of the joints*. Printed for Longman, Hurst, Rees, Orme, and Brown: London
- [13] Bechterew W von (1893) Steifigkeit der Wirbelsäule und ihre Verkrümmung als besondere Erkrankungsform. *Neurologisches Zentralblatt* 12:426-434
- [14] Dougados M, Baeten D (2011) Spondyloarthritis. *The Lancet* 377:2127–2137
- [15] Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J (2005) The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis & Rheumatism* 52:1000–1008
- [16] Désirée van der Heijde, Sofia Ramiro, Robert Landewé, Xenofon Baraliakos (2016) 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 76:978-991
- [17] Bisanz JE, Suppiah P, Thomson WM, Milne T, Yeoh N, Nolan A, Ettinger G, Reid G, Gloor GB, Burton JP, Cullinan MP, Stebbings SM (2016) The oral microbiome of patients with axial spondyloarthritis compared to healthy individuals. *PeerJ* 4:e2095
- [18] Schlosstein L, Terasaki PI, Bluestone R, Pearson CM (1973) High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis. *N Engl J Med* 288:704–706
- [19] Brown MA, Pile KD, Kennedy LG, Calin A, Darke C, Bell J, Wordsworth BP, Cornélis F (1996) HLA class I associations of ankylosing spondylitis in the white population in the United Kingdom. *Ann Rheum Dis* 55:268–270
- [20] Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, Sieper J (1998) Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis & Rheumatism* 41:58–67
- [21] Keck E, Bach GL (Hrsg) (2002) *Rheumatologie. Ein Basisbuch ; mit 180 Tabellen*. Wiss. Verl.-Ges: Stuttgart
- [22] Braun J, Rudwaleit M, Sieper J (2011) Spondyloarthritiden. *Internist (Berl)* 52:657–670

- [23] Paramarta J, van de Schoot M, Turina M, Ambarus C, Bijlsma J, Rycke L de, Baeten D (2013) FRI0459 Hla-b27 positive versus hla-b27 negative spondyloarthritis: different phenotypes but similar disease burden. *Ann Rheum Dis* 72:A530.2-A530
- [24] Hmamouchi I, Bahiri R, Hajjaj-Hassouni N (2011) Clinical and radiological presentations of late-onset spondyloarthritis. *ISRN Rheumatol* 840475
- [25] Hreggvidsdottir HS, Noordenbos T, Baeten DL (2014) Inflammatory pathways in spondyloarthritis. *Molecular Immunology* 57:28–37
- [26] Reveille JD (2006) The genetic basis of ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 18:332–341
- [27] Rizzo A, Guggino G, Ferrante A, Ciccia F (2018) Role of Subclinical Gut Inflammation in the Pathogenesis of Spondyloarthritis. *Front Med (Lausanne)* 5
- [28] Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, Davis J, Dijkmans B, Dougados M, Emery P et al. (2009) The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis* 68:770–776
- [29] Braun J, Sieper J (2007) Ankylosing spondylitis. *The Lancet* 369:1379–1390
- [30] Landewé R, Dougados M, Mielants H, van der Tempel H, van der Heijde D (2009) Physical function in ankylosing spondylitis is independently determined by both disease activity and radiographic damage of the spine. *Ann Rheum Dis* 68:863–867
- [31] Dagfinrud H, Kjekken I, Mowinckel P, Hagen KB, Kvien TK (2005) Impact of functional impairment in ankylosing spondylitis: impairment, activity limitation, and participation restrictions. *J Rheumatol* 32:516–523
- [32] Ruta S, Gutierrez M, Pena C, García M, Arturi A, Filippucci E, Marcos JC (2011) Prevalence of subclinical enthesopathy in patients with spondyloarthropathy: an ultrasound study. *J Clin Rheumatol* 17:18–22
- [33] François RJ, Gardner DL, Degraeve EJ, Bywaters EGL (2000) Histopathologic evidence that sacroiliitis in ankylosing spondylitis is not merely enthesitis: Systematic study of specimens from patients and control subjects. *Arthritis & Rheumatism* 43:2011–2024
- [34] Karberg K, Zochling J, Sieper J, Felsenberg D, Braun J (2005) Bone loss is detected more frequently in patients with ankylosing spondylitis with syndesmophytes. *J Rheumatol* 32:1290–1298

- [35] Arends S, Maas F, Wink F, Efde M, Bootsma H, van der Veer E, Brouwer E, Spoorenberg A (2015) Male and female patients with axial spondyloarthritis experience disease activity, physical function and quality of life differently: results from the Groningen Leeuwarden Axial Spondyloarthritis cohort. *Rheumatology (Oxford)* 54:1333–1335
- [36] Lee W, Reveille JD, Davis JC, Leach TJ, Ward MM, Weisman MH (2007) Are there gender differences in severity of ankylosing spondylitis? Results from the PSOAS cohort. *Ann Rheum Dis* 66:633–638
- [37] Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J (2003) Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 23:61–66
- [38] Amor B, Santos RS, Nahal R, Listrat V, Dougados M (1994) Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 21:1883–1887
- [39] Boonen A, vander Cruyssen B, Vlam Kd, Steinfeld S, Ribbens C, Lenaerts J, van den Bosch F, Mielants H, Dewulf L, Vastesaeger N (2009) Spinal radiographic changes in ankylosing spondylitis: association with clinical characteristics and functional outcome. *J Rheumatol* 36:1249–1255
- [40] Braun J, Rudwaleit M, Hermann KG, Rau R (2007) Bildgebung bei Spondylitis ankylosans. In: Rau R (Hrsg) *Bildgebende Verfahren in der Rheumatologie*. Steinkopff Verlag Darmstadt: Darmstadt, 103–127
- [41] Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J (2006) Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis & Rheumatism* 54:569–578
- [42] Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, Brandt J, Burgos-Vagas R, Collantes-Estevez E, Dijkmans B, Dougados M, Khan MA, Leirisalo-Repo M, van der Linden S, Maksymowych WP et al. (2009) New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis* 68:784–788
- [43] Lee W, Reveille JD, Weisman MH (2008) Women with ankylosing spondylitis: a review. *Arthritis & Rheumatism* 59:449–454
- [44] Lange U (2016) Seronegative Spondyloarthritiden: Gemeinsamkeiten, Diagnostik inklusive konventionellem Röntgen und Magnetresonanztomografie. *Nuklearmedizin* 39:35–41
- [45] Bennet, PH, Burch, TA The New York symposium on population studies in rheumatic diseases: new diagnostic criteria. *Bull Rheum Dis* 1967;17:453–458.

- [46] van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A (1984) Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis & Rheumatism* 27:361–368
- [47] Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, Cats A, Dijkmans B, Olivieri I, Pasero G (1991) The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis & Rheumatism* 34:1218–1227
- [48] Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann K-GA, Landewé R, van der Heijde D, Baraliakos X, Marzo-Ortega H, Ostergaard M, Braun J, Sieper J (2009) 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* 68:1520–1527
- [49] Oostveen J, Prevo R, den Boer J, van de Laar M (1999) Early detection of sacroiliitis on magnetic resonance imaging and subsequent development of sacroiliitis on plain radiography. A prospective, longitudinal study. *J Rheumatol* 26:1953–1958
- [50] Bredella MA, Steinbach LS, Morgan S, Ward M, Davis JC (2006) MRI of the sacroiliac joints in patients with moderate to severe ankylosing spondylitis. *AJR Am J Roentgenol* 187:1420–1426
- [51] Smolen JS, Schöls M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Gladman DD, Kavanaugh A, Landewé R, Mease P, Sieper J, Stamm T, Wit Md et al. (2018) Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis* 77:3–17
- [52] Lange U (2012) Differenzialindikative physikalisch-medizinische Verordnung bei ankylosierender Spondylitis unter Berücksichtigung evidenzbasierter Daten. *Phys Rehab Kur Med* 22:35–44
- [53] Müller Ladner U. (Hrsg) (2005) Evidenzbasierte Therapie in der Rheumatologie. UNI-MED: Bremen London Boston
- [54] Braun J (2009) Therapy of spondyloarthritis. *Adv Exp Med Biol* 649:133–147
- [55] Kirwan J, Edwards A, Huitfeldt B, Thompson P, Currey H (1993) The course of established ankylosing spondylitis and the effects of sulphasalazine over 3 years. *Rheumatology* 32:729–733
- [56] Furst DE, Keystone EC, Fleischmann R, Mease P, Breedveld FC, Smolen JS, Kalden JR, Braun J, Bresnahan B, Burmester GR, Benedetti F de, Dörner T et al. (2010) Updated

consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009. *Ann Rheum Dis* 69 Suppl 1:i2-29

- [57] Song I-H, Hermann K, Haibel H, Althoff CE, Althoff C, Listing J, Burmester G, Krause A, Bohl-Bühler M, Freundlich B, Rudwaleit M, Sieper J (2011) Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): a 48-week randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 70:590–596
- [58] Lange U, Kürten B, Müller-Ladner U, Uhlemann C (2007) Physikalisch-therapeutische und rehabilitative Massnahmen bei der ankylosierenden Spondylitis. Status quo und was spricht im Zeitalter der Anti-Zytokin-Therapie noch dafür? *Z Rheumatol* 66:727–733
- [59] Listing J, Strangfeld A, Rau R, Kekow J, Gromnica-Ihle E, Klopsch T, Demary W, Burmester G-R, Zink A (2006) Clinical and functional remission: even though biologics are superior to conventional DMARDs overall success rates remain low--results from RABBIT, the German biologics register. *Arthritis Res Ther* 8:R66
- [60] Albrecht K, Huscher D (2017) Verordnen wir ausreichend Physikalische Medizin? Aktuelle Daten aus der Kerndokumentation der Arbeitsgemeinschaft Regionaler Kooperativer Rheumazentren. *Akt Rheumatol* 42:118–121
- [61] Kirchhoff TD, Mittendorf T, Schmidt RE, Jablonka A, Merkesdal S (2012) Cost-effectiveness of TNF- α inhibition in active ankylosing spondylitis: a systematic appraisal of the literature. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 12:307–317
- [62] Meier FMP, Müller-Ladner U, Lange U (2014) Efficacy of intensive physiotherapy in combination with low-dose etanercept in active spondyloarthritis: a monocentric pilot study. *J Rheumatol* 41:1897–1898
- [63] C. C. Cobarg (1995) Physikalische Grundlagen der wassergefilterten Infrarot-A-Strahlung. In: Vaupel, Peter und Krüger, Winfried (Hrsg) *Wärmetherapie mit wassergefilterter Infrarot-A-Strahlung. Grundlagen und Anwendungsmöglichkeiten.* Hippokrates-Verl.: Stuttgart, 19–28
- [64] Wiemann B, Starnes CO (1994) Coley's toxins, tumor necrosis factor and cancer research: a historical perspective. *Pharmacol Ther* 64:529–564
- [65] Toraya-Brown S, Fiering S (2014) Local tumour hyperthermia as immunotherapy for metastatic cancer. *Int J Hyperthermia* 30:531–539
- [66] Winkel R, Hoffmann G, Hoffmann R (2014) Wassergefiltertes Infrarot A (wIRA) hilft Wunden heilen. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin* 85:980–992

- [67] Schmidt KL (2004) Zur Wirkung einer Ganzkörperhyperthermie auf Entzündungen und Immunreaktionen: experimentelle Grundlagen. *Phys Rehab Kur Med* 14:227–235
- [68] Jeziorski K (2018) Hyperthermia in rheumatic diseases. A promising approach? *Reumatologia* 56:316–320
- [69] Dischereit G, Neumann N, Müller-Ladner U, Kürten B, Lange U (2014) Einfluss einer seriellen niedrig-dosierten Radonstollen-Hyperthermie auf Schmerz, Krankheitsaktivität und zentrale Zytokine des Knochenmetabolismus bei ankylosierender Spondylitis – eine Prospektivstudie. *Akt Rheumatol* 39:304–309
- [70] Lange U, Ehnert M, Goronzy JE, Fetaj S (2012) Wirkeffekte serieller Heiltorfapplikationen (Moorbäder, Moorpackungen) und einer physikalischen Komplextherapie auf die funktionale und funktionelle Gesundheit sowie molekulare Wirkungsebene bei Gon- und Coxarthrose. *Phys Med Rehab Kuror* 22
- [71] Lange U, Müller-Ladner U, Dischereit G (2017) Rheumatic Diseases and Molecular Physical Medicine – New Aspects. *Phys Med Rehab Kuror* 27:205–210
- [72] Piazena H, Meffert H, Uebelhack R (2014) Physikalische und photobiologische Grundlagen prophylaktischer und therapeutischer Infrarotanwendungen. *Akt Dermatol* 40:335–339
- [73] Hoffmann G (2007) Principles and working mechanisms of water-filtered infrared-A (wIRA) in relation to wound healing. *GMS Krankenhhyg Interdiszip* 2
- [74] Knels L, Valtink M, Piazena H, La Vega Marin J de, Gommel K, Lupp A, Roehlecke C, Mehner M, Funk RHW (2016) Effects of Narrow-band IR-A and of Water-Filtered Infrared A on Fibroblasts. *Photochem Photobiol* 92:475–487
- [75] Applegate LA, Scaletta C, Panizzon R, Frenk E, Hohlfeld P, Schwarzkopf S (2000) Induction of the putative protective protein ferritin by infrared radiation: implications in skin repair. *Int J Mol Med* 5:247–251
- [76] Luttmann W, Bratke K, Küpper M, Myrtek D (2014) *Der Experimentator: Immunologie*. Springer Spektrum: Berlin, Heidelberg
- [77] Hydrosun Medizintechnik GmbH (2016) Produktbeschreibung Hydrosun 750. Müllheim, Baden, Müllheim, Baden:6–7
- [78] Claushuis TAM, Vries MK de, van der Weijden MAC, Visman IM, Nurmohamed MT, Twisk JWR, van der Horst-Bruinsma IE, Crusius JBA (2015) C-reactive protein polymorphisms influence serum CRP-levels independent of disease activity in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 33:159–165

- [79] Coico R, Sunshine G (2015) Immunology. A Short Course. Wiley: Hoboken
- [80] Kaufmann SHE (2014) Basiswissen Immunologie. Mit 17 Tabellen. Springer: Berlin
- [81] Palomo J, Dietrich D, Martin P, Palmer G, Gabay C (2015) The interleukin (IL)-1 cytokine family--Balance between agonists and antagonists in inflammatory diseases. *Cytokine* 76:25–37
- [82] Rasch B, Frieze M, Hofmann W, Naumann E (2006) Quantitative Methoden 2. Einführung in die Statistik. Springer Medizin Verlag Heidelberg: Berlin, Heidelberg
- [83] Hunter CA, Jones SA (2015) IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol* 16:448–457
- [84] Koumakis E, Feydy A, Kahan A, Allanore Y (2012) Interleukin 6 blockade in spondyloarthritis. *J Rheumatol* 39:1097-8; author reply 1098
- [85] Cohen J-D, Ferreira R, Jorgensen C (2011) Ankylosing spondylitis refractory to tumor necrosis factor blockade responds to tocilizumab. *J Rheumatol* 38:1527
- [86] Lv C, Wang Y, Wang J, Zhang H, Xu H, Zhang D (2011) Association of Interleukin-10 gene polymorphisms with ankylosing spondylitis. *Clin Invest Med* 34:E370
- [87] Sieper J, Braun J, Dougados M, Baeten D (2015) Axial spondyloarthritis. *Nat Rev Dis Primers* 1:15013
- [88] Faller H, Lang H (Hrsg) (2019) Medizinische Psychologie und Soziologie. Springer: Berlin
- [89] Hydrosun Medizintechnik GmbH , Hinweise zu Gebrauch und Wartung - hydrosun®750. Mühlheim
- [90] Carlsson AM (1983) Assessment of chronic pain. I. Aspects of the reliability and validity of the visual analogue scale. *Pain* 16:87–101
- [91] Scott J, Huskisson EC (1976) Graphic representation of pain. *Pain* 2:175–184
- [92] Kuipers JG (Hrsg) (2006) Medal Rheumatologie. Kriterien für die Klassifikation, Diagnose, Aktivität und Prognose rheumatologischer Erkrankungen. Wiskom: Friedrichshafen
- [93] Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A (1994) A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 21:2286–2291
- [94] Brandt J, Haibel H, Cornely D, Golder W, Gonzalez J, Reddig J, Thriene W, Sieper J, Braun J (2000) Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor

- necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab. *Arthritis & Rheumatism* 43:1346–1352
- [95] Jones SD, Steiner A, Garret SL, Calin A (1996) THE BATH ANKYLOSING SPONDYLITIS PATIENT GLOBAL SCORE (BAS-G). *Rheumatology* 35:66–71
- [96] Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, Jenkinson T (1994) A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 21:2281–2285
- [97] Lukas C, Landewé R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, van der Linden S, van der Heijde D, Society, for the Assessment of SpondyloArthritis international (2009) Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 68:18–24
- [98] Ward MM, Weisman MH, Davis JC, Reveille JD (2005) Risk factors for functional limitations in patients with long-standing Ankylosing Spondylitis. *Arthritis & Rheumatism* 53:710–717
- [99] Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR (1980) Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 23:137–145
- [100] Human IL-1 beta/IL-1F2 Quantikine ELISA Kit DLB50: R&D Systems (Zugriff vom 01.06.2019). https://www.rndsystems.com/products/human-il-1-beta-il-1f2-quantikine-elisa-kit_dlb50
- [101] Human IL-6 Quantikine ELISA Kit D6050: R&D Systems (Zugriff vom 01.06.2019). https://www.rndsystems.com/products/human-il-6-quantikine-elisa-kit_d6050
- [102] Human IL-10 Quantikine ELISA Kit D1000B: R&D Systems (Zugriff vom 01.06.2019). https://www.rndsystems.com/products/human-il-10-quantikine-elisa-kit_d1000b
- [103] Human TNF-alpha Quantikine ELISA Kit DTA00D: R&D Systems (Zugriff vom 01.06.2019). https://www.rndsystems.com/products/human-tnf-alpha-quantikine-elisa-kit_dta00d
- [104] Weiß C (2013) *Basiswissen Medizinische Statistik*. Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg
- [105] Huscher D, Thiele K, Rudwaleit M, Albrecht KC, Bischoff S, Krause A, Karberg K, Wassenberg S, Zink A (2015) Trends in treatment and outcomes of ankylosing spondylitis in outpatient rheumatological care in Germany between 2000 and 2012. *RMD Open* 1:e000033

- [106] Albrecht K, Huscher D, Eidner T, Kleinert S, Späthling-Mestekemper S, Bischoff S, Zink A (2017) Versorgung der rheumatoiden Arthritis 2014 : Aktuelle Daten aus der Kerndokumentation. Z Rheumatol 76:50–57
- [107] Schaible H-G (2010) Die Rolle von TNF-alpha als Schmerzmediator. Z Rheumatol 69:237–239

11 Anhänge

Abb. 9: VAS-Erhebungsbogen

WIRA Bechterew; VAS-Erhebungsbogen

Name, Vorname:

Datum:

Markieren Sie bitte mit einem senkrechten Strich die als zutreffend empfundene Stelle:

Wie stark empfinden Sie zur Zeit die Schmerzen im Rücken?

0

= keine Schmerzen

100

= unerträgliche Schmerzen

Abb. 10-17: Assessment-Fragebögen entnommen aus Kuipers et. al. 2006 [92]

BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Functional Index		Ankylosierende Spondylitis		
Name	Geb.-Datum	Datum	Seite 1/2	
<p>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.</p>			Berechnung:	
➤ ①	Ohne Hilfe und Hilfsmittel (z. B. Strumpfanzieher) Socken oder Strümpfe anziehen	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	① <input type="text"/>
				+
➤ ②	Ohne Hilfe von der Hüfte aus nach vorn beugen, um einen Kugelschreiber vom Boden aufzuheben	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	② <input type="text"/>
				+
➤ ③	Ohne Hilfe (z. B. Greifzange) etwas von einem hohen Regal herunternehmen	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	③ <input type="text"/>
				+
➤ ④	Von einem Wohnzimmerstuhl ohne Armlehne aufstehen, ohne dabei die Hände oder eine andere Hilfe zu benutzen	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	④ <input type="text"/>
				+
➤ ⑤	Ohne Hilfe vom Boden aufstehen, wenn Sie auf dem Rücken liegen	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	⑤ <input type="text"/>
				Summe Punkte Seite 1: <input type="text"/>
Fortsetzung auf Seite 2				

BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Functional Index

Ankylosierende Spondylitis

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

➤ 6 Ohne Schmerzen während 10 Minuten stehen, ohne sich anzulehnen
 einfach unmöglich

➤ 7 Ohne Benutzung des Geländers oder von Gehhilfen 12–15 Treppenstufen steigen. Ein Fuß pro Stufe
 einfach unmöglich

➤ 8 Über die Schulter schauen, ohne dabei den Oberkörper abzdrehen
 einfach unmöglich

➤ 9 Körperlich anstrengende Tätigkeiten verrichten (z. B. krankengymnastische Übungen, Gartenarbeit oder Sport)
 einfach unmöglich

➤ 10 Zuhause oder bei der Arbeit den ganzen Tag aktiv sein
 einfach unmöglich

Berechnung:
 Übertrag Punkte Seite 1:
 +
 6
 +
 7
 +
 8
 +
 9
 +
 10
 =
 Summe:
 ÷ 10
 =

BASFI:

@ **Verweise:**
 Berechnung und Interpretation: Medal Rheumatologie, Seite 42
 Online-Formulare: <http://www.medal-org.de> (Deutsch)
<http://www.medalreg.com/medal/medal/ch22/ch22.21/ch22.21.16.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.



1 Wie würden Sie Ihre allgemeine Müdigkeit und Erschöpfung beschreiben?

keine Müdigkeit/Erschöpfung 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sehr starke Müdigkeit/Erschöpfung

Berechnung:

1



2 Wie stark waren Ihre Schmerzen in Nacken, Rücken oder Hüfte?

keine Schmerzen 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sehr starke Schmerzen

+

2



3 Wie stark waren Ihre Schmerzen oder Schwellungen in anderen Gelenken?

keine Schmerzen 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sehr starke Schmerzen

+

3



4 Wie unangenehm waren für Sie besonders berührungs- oder druckempfindliche Körperstellen?

gar nicht 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sehr stark

+

4



5 Wie ausgeprägt war Ihre Morgensteifigkeit nach dem Aufwachen?

gar nicht 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sehr stark

+

5 ÷ 2 = 5



6 Wie lange dauert diese Morgensteifigkeit im Allgemeinen?

in Stunden 0 ¼ ½ ¾ 1 1¼ 1½ 1¾ ≥2
Punkte 0 1,25 2,5 3,75 5 6,25 7,5 8,75 10

+

6 ÷ 2 = 6

=

Summe:

÷ 5

=



Verweise:

Interpretation: Medial Rheumatologie, Seite 40

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

<http://www.medalreg.com/medal/medal/ch22/ch22.21/ch22.21.12.php> (Englisch)

BASDAI:

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 Schwierigkeit	Mit EINIGEN Schwierigkeiten	Mit GROSSEN Schwierigkeiten	Nicht dazu in der Lage	Berechnung:
➤ 1 Ankleiden und Körperpflege					
Können Sie sich ankleiden, inkl. Binden von Schnürsenkeln und Schließen von Knöpfen?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	Höchster Wert Frage 1: <input type="text"/>
Können Sie sich die Haare waschen?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	+
➤ 2 Aufstehen					
Können Sie von einem Stuhl ohne Armlehnen aufstehen?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	Höchster Wert Frage 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"/>	+
➤ 3 Essen und Trinken					
Können Sie Fleisch schneiden?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	Höchster Wert Frage 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"/>	+
➤ 4 Gehen					
Können Sie im Freien auf ebenem Gelände gehen?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	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, Reißverschlusshilfe, 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	
Berechnung:					
Übertrag Punkte Seite 1:					<input type="text"/>
					+
Höchster Wert Frage 5:					<input type="text"/>
5 Hygiene					
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"/>	
					+
Höchster Wert Frage 6:					<input type="text"/>
6 Erreichen von Gegenständen					
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"/>	
					+
Höchster Wert Frage 7:					<input type="text"/>
7 Greifen					
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 Schwierigkeit	Mit EINIGEN Schwierigkeiten	Mit GROSSEN Schwierigkeiten	Nicht dazu in der Lage
Können Sie Besorgungen machen und einkaufen?	0	1	2	3
Können Sie in ein Auto ein- und aussteigen?	0	1	2	3
Können Sie Hausarbeiten verrichten, z. B. Staubsaugen und Gartenarbeit?	0	1	2	3

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

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

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

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

Berechnung:

Übertrag Punkte Seite 2:

+

Höchster Wert Frage 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/ch37.21/ch37.21.08.php> (Englisch)

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?	2	1	0
2. Können Sie aus einem normal hohen Bett aufstehen?	2	1	0
3. Können Sie mit der Hand schreiben (mindestens eine Postkarte)?	2	1	0
4. Können Sie Wasserhähne auf- und zudrehen?	2	1	0
5. Können Sie sich strecken, um z. B. ein Buch von einem hohen Regal oder Schrank zu holen?	2	1	0
6. Können Sie einen mindestens 10 kg schweren Gegenstand (z. B. einen vollen Wassereimer oder Koffer) hochheben und 10 Meter weit tragen?	2	1	0
7. Können Sie sich von Kopf bis Fuß waschen und abtrocknen?	2	1	0
8. Können Sie sich bücken und einen leichten Gegenstand (z. B. ein Geldstück oder zerknülltes Papier) vom Fußboden aufheben?	2	1	0
9. Können Sie sich über einem Waschbecken die Haare waschen?	2	1	0
10. Können Sie 1 Stunde auf einem ungepolsterten Stuhl sitzen?	2	1	0

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:	<input type="text" value="①"/>		

Berechnung des FFbH:

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

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)

Abb. 18: Evaluationsbogen zur Follow-up-Untersuchung

Patienten-Nr.:

Evaluationsbogen additive iterative lokoregionale Anwendung von
wassergefiltertem Infrarot-A (asl-wIRA)

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,
die folgenden Fragen sollen der besseren Einschätzung Ihrer subjektiven Wahrnehmung bezüglich
der Behandlung mit dem wIRA-Strahler dienen. Bitte beantworten Sie dazu die folgenden fünf
Fragen *so zutreffend wie möglich*.

„Die Therapie hat geholfen meine Beschwerden zu bessern“

trifft nicht zu	trifft eher zu	unentschieden	trifft eher zu	trifft voll zu
<input type="radio"/>				

„Die Therapie mit asl-wIRAS hat das Behandlungskonzept in der Kerckhoffklinik sinnvoll ergänzt“

trifft nicht zu				trifft voll zu
<input type="radio"/>				

„Ich würde eine Therapie mit asl-wIRAS wiederholen“

trifft nicht zu				trifft voll zu
<input type="radio"/>				

*„Ich würde die Therapie mit asl-wIRAS anderen Patienten mit ähnlichen Beschwerden
weiterempfehlen“*

trifft nicht zu				trifft voll zu
<input type="radio"/>				

*„Wie lange (in Wochen) hat eine positive Wirkung der asl-wIRA Bestrahlung Ihrer Meinung nach
angehalten?“*

_____ Wochen

Abb. 19: Gesamtdarstellung der statistischen Auswertung

Schmerzstärke gemessen auf einer VAS; wurde jeweils an 8 Zeitpunkten bestimmt: 1. Tag vor wIRAS bzw. morgens in der Kontrollgruppe, 1. Tag nach wIRAS bzw. nach erster Behandlung. Und an den Tagen 2, 5 und 6 analog zu Tag eins.

1. Die Unterschiede an einzelnen Tagen vor und nach asl-wIRAS bzw. morgens und abends:

1.1 innerhalb der Interventionsgruppe

1.2 innerhalb der Kontrollgruppe

1.3 Interventionsgruppe zu Kontrollgruppe

Tabelle der Mittelwerte und Standardabweichungen [Min; Max] der VAS-Werte in den Gruppen

Gruppe \ Zeitraum	Intervention (N=36)	Kontrolle (N=35)	p-Werte**
Tag 1v	4,1 ± 2,4 [0;8]	4,8 ± 2,5 [1;9]	
Tag 1n	3,5 ± 2,2 [0;8]	4,7 ± 2,3 [1;9]	
Differenz + (p-Werte*)	-0,7 ± 1,2 [-3;4] (p=0,001)	-0,1 ± 0,6 [-1;1] (p=0,405)	p=0,001
Tag 2v	3,9 ± 2,2 [0;8]	4,8 ± 2,2 [1;8]	
Tag 2n	3,3 ± 2,2 [0;7]	4,8 ± 2,2 [1;9]	
Differenz + (p-Werte*)	-0,6 ± 1,1 [-3;2] (p=0,005)	-0,0 ± 0,7 [-1;1] (p=0,796)	p=0,007
Tag 5v	3,6 ± 2,3 [0;8]	4,8 ± 2,1 [1;8]	
Tag 5n	3,1 ± 2,2 [0;7]	4,5 ± 2,1 [1;8]	
Differenz + (p-Werte*)	-0,5 ± 0,9 [-3;1] (p=0,003)	-0,3 ± 0,9 [-2;2] (p=0,032)	p=0,747
Tag 6v	3,3 ± 2,4 [0;8]	4,6 ± 2,3 [1;9]	
Tag 6n	2,6 ± 2,0 [0;7]	4,4 ± 2,2 [1;8]	
Differenz + (p-Werte*)	-0,7 ± 1,0 [-3;1] (p<0,0005)	-0,2 ± 0,6 [-1;1] (p=0,109)	p=0,023

+ Differenz nach zu vor

* p-Werte des Wilcoxon-Tests auf Unterschiede in den Zeitpunkten in den einzelnen Gruppen

** p-Werte des Mann-Whitney-Tests auf Unterschiede der Differenzen (nach zu vor) zwischen den beiden Gruppen.

2. Unterschiede zwischen Tag 1 und Tag 6:

2.1 innerhalb der Interventionsgruppe

2.2 innerhalb der Kontrollgruppe

2.3 Interventionsgruppe zu Kontrollgruppe

Gruppe \ Zeitraum	Intervention (N=36)	Kontrolle (N=35)	p-Werte**
Tag 1v	4,1 ± 2,4 [0;8]	4,8 ± 2,5 [1;9]	
Tag 6n	2,6 ± 2,0 [0;7]	4,4 ± 2,2 [1;8]	
Differenz + (p-Werte*)	-1,6 ± 1,9 [-5;2] (p<0,0005)	-0,3 ± 1,3 [-4;3] (p=0,088)	p=0,006

+ Differenz nach zu vor

* p-Werte des Wilcoxon-Tests auf Unterschiede in den Zeitpunkten in den einzelnen Gruppen

** p-Werte des Mann-Whitney-Tests auf Unterschiede der Differenzen (nach zu vor) zwischen den beiden Gruppen.

3. Korreliert die Schmerzstärke mit den Laborwerten (TNF-alpha, IL-1, -10 und -6)?

3.1 VAS Tag 1 vor Intervention zu Baseline Labor

Tabelle der Spearmanschen Rangkoeffizienten zwischen VAS Tag 1 morgens und den Laborparametern Baseline

Gruppe	TNF-alpha	IL-1	IL-10	IL-6
Intervention (N=36)	0,093	0,131	0,060	-0,168
Kontrolle (N=35)	0,100	0,183	-0,032	-0,128
Gesamt (N=71)	0,079	0,189	0,087	-0,112

3.2 VAS Tag 6 nach Intervention zu Entlassungslabor

Tabelle der Spearmanschen Rangkoeffizienten zwischen VAS Tag 6 abends und den Laborparametern Entlassung

Gruppe	TNF-alpha	IL-1	IL-10	IL-6
Intervention (N=36)	-0,071	0,050	0,094	-0,178
Kontrolle (N=35)	-0,071	-0,053	-0,091	-0,054
Gesamt (N=71)	-0,025	0,341	0,092	-0,083

4. Korreliert die Schmerzstärke mit den Assessment-Parametern?

4.1 Baseline Assessment zu VAS Tag 1 vor Behandlung

4.2 Entlassung Assessment zu VAS Tag 6 nach Behandlung

Tabelle der Spearmanschen Rangkoeffizienten zwischen VAS Tag 1 morgens und den Assessment-Parametern Baseline

Gruppe	BASDA I	FFBH %	BAS-G	HAQ	BASFI
Intervention (N=36)	0,761	-0,430	0,603	0,311	0,543
Kontrolle (N=35)	0,017	0,057	-0,164	-0,019	0,654
Gesamt (N=71)	0,359	-0,213	0,154	0,157	0,611

Tabelle der Spearmanschen Rangkoeffizienten zwischen VAS Tag 6 abends und den Assessment-Parametern Entlassung

Gruppe	BASDAI	FFBH %	BAS- G	HAQ	BASFI
Intervention (N=36)	0,618	-0,361	0,544	0,249	0,473
Kontrolle (N=35)	0,288	-0,030	0,116	-0,166	0,564
Gesamt (N=71)	0,373	-0,210	0,195	0,134	0,492

Assessment (BAS_G, BASFI, BASDAI, HAQ und FFbH). Es wurde zu 3 Zeitpunkten erhoben: V0=Baseline, V1=Nachuntersuchung, V2=nach 3 Monaten

5. Bestehen signifikante Unterschiede zwischen Baseline, Entlassung und nach 3 Monaten?

5.1 innerhalb der Interventionsgruppe

5.2 innerhalb der Kontrollgruppe

5.3 Kontrollgruppe zu Interventionsgruppe

Tabelle der Mittelwerte und Standardabweichungen [Min; Max] der Assessment-Werte in den Gruppen

Parameter	Gruppe	V0	V1	V2	V1-V0	p-Wert*	V2-V0	p-Wert*
Bas-g	Interv. (N=36)	5,8 ± 2,1 [0,0 ; 10,0]	5,3 ± 2,0 [0,0 ; 8,5]	5,2 ± 1,8 [1,0 ; 8,5]	-0,5 ± 1,1 [-3,0 ; 2,0]	0,006	-0,5 ± 2,2 [-8,5 ; 4,5]	0,111
	Kontrolle (N=35)	5,3 ± 2,7 [2,0 ; 12,0]	4,4 ± 1,8 [1,0 ; 8,0]	4,1 ± 2,1 [0,0 ; 8,0]	-1,0 ± 2,6 [-9,0 ; 3,0]	0,051	-1,3 ± 3,3 [-9,0 ; 6,0]	0,031
	p-Werte**				0,977		0,263	
Basfi	Interv. (N=36)	4,1 ± 2,2 [0,0 ; 8,6]	3,7 ± 2,2 [0,0 ; 8,6]	3,9 ± 2,4 [0,0 ; 8,5]	-0,4 ± 0,9 [-3,5 ; 1,3]	0,004	-0,2 ± 1,4 [-3,5 ; 2,8]	0,445
	Kontrolle (N=35)	4,5 ± 2,6 [0,6 ; 9,6]	4,1 ± 2,5 [4,0 ; 9,5]	3,6 ± 2,8 [0,2 ; 9,2]	-0,4 ± 1,3 [-5,9 ; 1,4]	0,055	-0,9 ± 1,7 [-6,7 ; 0,9]	0,002
	p-Werte**				0,391		0,090	

Parameter	Gruppe	V0	V1	V2	V1-V0	p-Wert*	V2-V0	p-Wert*
Basdai	Interv. (N=36)	4,8 ± 1,8 [0,8 ; 8,2]	4,2 ± 1,8 [0,0 ; 7,5]	4,3 ± 1,7 [0,0 ; 7,6]	-0,6 ± 1,1 [-3,5 ; 1,5]	0,004	-0,5 ± 1,6 [-4,3 ; 3,4]	0,047
	Kontrolle (N=35)	4,6 ± 2,1 [0,5 ; 8,3]	4,1 ± 2,3 [0,5 ; 7,5]	4,2 ± 2,3 [0,4 ; 8,9]	-0,5 ± 1,0 [-3,5 ; 0,5]	0,007	-0,4 ± 1,6 [-4,2 ; 3,0]	0,182
	p-Werte**				0,563		0,589	
HAQ	Interv. (N=36)	0,8 ± 0,6 [0,0 ; 2,0]	0,8 ± 0,5 [0,0 ; 1,9]	0,8 ± 0,6 [0,0 ; 2,3]	0,0 ± 0,3 [-0,6 ; 1,5]	0,569	-0,0 ± 0,4 [-1,0 ; 1,0]	0,297
	Kontrolle (N=35)	1,3 ± 0,8 [0,0 ; 2,6]	1,3 ± 0,8 [0,0 ; 2,8]	1,1 ± 0,7 [0,2 ; 2,7]	0,0 ± 0,4 [-1,0 ; 1,6]	0,936	-0,2 ± 0,4 [-1,4 ; 0,6]	0,013
	p-Werte**				0,476		0,149	
FFbH	Interv. (N=36)	69,7 ± 20,2 [25,0 ; 100,0]	69,9 ± 19,0 [25,0 ; 100,0]	70,9 ± 18,8 [27,8 ; 100,0]	0,2 ± 6,1 [-1,8 ; 10,1]	0,354	1,3 ± 10,2 [-19,5 ; 25,0]	0,496
	Kontrolle (N=35)	60,9 ± 21,1 [25,0 ; 93,0]	62,7 ± 20,8 [26,7 ; 93,1]	63,4 ± 20,5 [17,1 ; 93,0]	1,8 ± 2,9 [-1,8 ; 10,1]	0,001	2,6 ± 4,3 [-8,3 ; 11,0]	0,001
	p-Werte**				0,139		0,229	

* p-Werte des Wilcoxon-Tests auf Unterschiede in den Zeitpunkten in den einzelnen Gruppen

** p-Werte des Mann-Whitney-Tests auf Unterschiede der Differenzen (nach zu vor) zwischen den beiden Gruppen.

Labor/Zytokine: gemessen wurde zu den Zeitpunkten Baseline (V0) und Nachuntersuchung (V1)

6. Zeigen sich signifikante Unterschiede in den Zytokinlevel zwischen Baseline und Entlassung

6.1 innerhalb der Interventionsgruppe

6.2 innerhalb der Kontrollgruppe

6.3 IG zu KG

Tabelle der Mittelwerte und Standardabweichungen [Min; Max] der Labor -Werte in den Gruppen

Parameter	Gruppe	V0	V1	V1-V0	p-Wert*
IL-10	Interv. (N=36)	7,3 ± 17,6 [0,1 ; 104,3]	4,3 ± 5,2 [0,1 ; 13,9]	-3,0 ± 18,0 [-104,2 ; 13,75]	0,401
	Kontrolle (N=35)	6,4 ± 4,8 [0,1 ; 20,3]	4,5 ± 6,9 [0,1 ; 28,6]	-1,9 ± 8,2 [-17,3 ; 23,9]	0,044
	p-Werte**			0,117	
IL-6	Interv. (N=36)	3,4 ± 5,7 [0,1 ; 31,7]	2,5 ± 3,2 [0,1 ; 11,6]	-0,9 ± 5,8 [-31,6 ; 5,9]	0,904
	Kontrolle (N=35)	3,9 ± 3,6 [0,1 ; 15,0]	3,5 ± 4,4 [0,1 ; 22,4]	-0,4 ± 2,4 [-7,0 ; 7,3]	0,133
	p-Werte**			0,137	
IL-1	Interv. (N=36)	0,3 ± 1,1 [0,1 ; 6,8]	0,3 ± 1,0 [0,1 ; 5,9]	-0,0 ± 0,1 [-0,9 ; 0,0]	0,317
	Kontrolle (N=35)	1,1 ± 0,6 [0,1 ; 2,6]	1,3 ± 0,7 [0,3 ; 2,9]	0,1 ± 0,8 [-1,3 ; 2,6]	0,694
	p-Werte**			0,695	
TNF-alpha	Interv. (N=36)	8,8 ± 5,7 [2,5 ; 19,9]	5,8 ± 4,8 [0,1 ; 18,9]	-3,0 ± 4,8 [-17,5 ; 6,7]	0,001
	Kontrolle (N=35)	6,6 ± 3,8 [0,3 ; 17,3]	6,0 ± 3,9 [0,2 ; 19,9]	-0,6 ± 3,2 [-10,7 ; 6,7]	0,635
	p-Werte**			0,010	

* p-Werte des Wilcoxon-Tests auf Unterschiede in den Zeitpunkten in den einzelnen Gruppen

** p-Werte des Mann-Whitney-Tests auf Unterschiede der Differenzen (nach zu vor) zwischen den beiden Gruppen.

Abb. 20: Posterbeitrag DGPRM-Kongress München



Professur für int. Rheumatologie, Osteologie, Physikalische Medizin
Justus-Liebig-Universität Gießen
(Univ.-Prof. Dr. med. Uwe Lange)
Kerckhoff-Klinik, Abteilung Rheumatologie, klin. Immunologie, Osteologie, Physikalische Medizin
Bad Nauheim, Germany



Additive serielle lokale wassergefilterte Infrarot-A-Strahlung (asl-wIRAS) ist wirkungsvoll bei Spondyloarthritis im Rahmen einer multimodalen rheumatologischen Komplexbehandlung (MRKB)

Markus Eichelmann, Philipp Klemm, Gabriel Dischereit, Uwe Lange
Campus Kerckhoff, Universität Gießen, Abteilung Rheumatologie, Osteologie, Physikalische Medizin; Bad Nauheim

Einleitung Mittels serieller Ganzkörper-Hyperthermie in Form von wassergefilterter Infrarot-A-Strahlung in Kombination mit einer MRKB konnten bei ankylosierender Spondylitis (AS) und Arthritis psoriatica signifikante Verbesserungen von Schmerzen, Aktivitäts- und Funktionsparametern erzielt werden, neben Veränderungen auf Zytokinebene i. S. eines anti-inflammatorischen Effektes (1, 2). In der vorliegenden Studie galt das Interesse, ob sich durch asl-wIRAS ebenfalls positive Effekte bei AS objektivieren lassen.

Methodik 71 AS-Patienten (Ø-Alter 51 J.) die akut-stationär eine 7-tägige MRKB erhielten wurden in 2 Gruppen randomisiert: 35 Patienten erhielten eine standardisierte MRKB (Kontrolle = KG) und 36 Patienten (Interventionsgruppe = IG) erhielten zusätzlich eine asl-wIRAS (2 Rückenbestrahlungen täglich, insgesamt 12 Applikationen, Hydrosun®750; Bestrahlungsfeld 32 cm). Primärer Outcome-Parameter war eine Änderung der Schmerzen (VAS), sekundäre Outcome-Parameter etablierte krankheitsspezifische Scores (BAS-G, BASDAI und BASFI) und Zytokine (Interleukin 1, -6, -10 und TNF-α).



Ergebnisse

In der IG zeigte sich an den Behandlungstagen 1, 2 und 6 eine hochsignifikante Schmerzbabnahme zum jeweiligen Tagesausgangswert (Wilcoxon-Test: $p > 0,001$, $p < 0,005$, $p < 0,0005$). Zudem zeigten sich an diesen Behandlungstagen signifikante Schmerzverbesserungen vs. der KG (Mann-Whitney-U-Test: $p < 0,001$, $p < 0,007$, $p < 0,023$).

Nach 6 Tagen wies die IG eine hochsignifikante Schmerzbabnahme gegenüber der Aufnahme auf (Wilcoxon-Test: $p < 0,0005$) und die IG zeigte vs. der KG signifikante Unterschiede zwischen Aufnahme- und Entlassungswert ($p < 0,006$).

Innerhalb der IG konnte zudem eine signifikante Verbesserung beim BAS-G ($p < 0,006$), BASFI ($p < 0,004$) und BASDAI ($p < 0,004$) direkt nach der Therapie vs. dem Ausgangsbefund objektiviert werden. Innerhalb der KG hingegen nur beim BASDAI ($p < 0,007$).

In der IG zeigte sich eine klare Korrelation zwischen der Schmerzminderung und der Verbesserung im BASDAI ($p < 0,001$).

In der IG zeigte sich am Tag 6 vs. Tag 1 eine signifikante Abnahme von den TNF-α Serumspiegeln ($p < 0,001$) mit signifikantem Unterschied zur KG ($p < 0,01$).

Schmerzen - VAS (Zeitpunkt)	IG (n=36)	KG (n=36)	p-Werte (Mann-Whitney-U-Test; Unterschied in den einzelnen Gruppen)
Tag 1 vor wIRAS	4,1 ± 2,4 [0,8]	4,8 ± 2,5 [1,9]	
Tag 1 nach wIRAS	3,5 ± 2,2 [0,8]	4,7 ± 2,3 [1,9]	
P-Werte	-0,7 ± 1,2 [-3,4] ($p=0,001$)	-0,1 ± 0,6 [-1,1] ($p=0,405$)	p=0,001
Tag 2 vor wIRAS	3,9 ± 2,2 [0,8]	4,8 ± 2,2 [1,9]	
Tag 2 nach wIRAS	3,3 ± 2,2 [0,7]	4,8 ± 2,2 [1,9]	
P-Werte	-0,6 ± 1,1 [-3,2] ($p=0,005$)	-0,0 ± 0,7 [-1,1] ($p=0,786$)	p=0,007
Tag 6 vor wIRAS	3,3 ± 2,4 [0,8]	4,6 ± 2,3 [1,9]	
Tag 6 nach wIRAS	2,6 ± 2,0 [0,7]	4,4 ± 2,2 [1,8]	
P-Werte	-0,7 ± 1,0 [-3,1] ($p=0,0005$)	-0,2 ± 0,6 [-1,1] ($p=0,109$)	p=0,023

Schmerzen - VAS (Zeitpunkt)	IG (n=36)	KG (n=36)	p-Werte (Mann-Whitney-U-Test; Unterschied in den einzelnen Gruppen)
Tag 1 vor wIRAS	4,1 ± 2,4 [0,8]	4,8 ± 2,5 [1,9]	
Tag 6 nach wIRAS	2,6 ± 2,0 [0,7]	4,4 ± 2,2 [1,8]	
Differenz *	-1,6 ± 1,9 [-5,2] ($p=0,0005$)	-0,3 ± 1,3 [-4,3] ($p=0,088$)	p=0,006

Parameter	Gruppe	Tag 1 vor wIRAS	Tag 6 nach wIRAS	Differenz Tag 6 - Tag 1	P-Werte (Mann-Whitney-U-Test; Unterschied in den einzelnen Gruppen)
BAS-G	IG (N=36)	5,8 ± 2,1 [0,0; 10,0]	5,3 ± 2,0 [0,0; 8,5]	-0,5 ± 1,1 [-3,0; 2,0]	0,006
	Kontrolle (N=35)	5,3 ± 2,7 [2,0; 12,0]	4,4 ± 1,8 [1,0; 8,0]	-1,0 ± 2,6 [-9,0; 3,0]	
	P-Werte			0,377	
BASFI	IG (N=36)	4,1 ± 2,2 [0,0; 8,6]	3,7 ± 2,2 [0,0; 8,6]	-0,4 ± 0,9 [-3,5; 1,3]	0,004
	Kontrolle (N=35)	4,5 ± 2,6 [0,6; 9,6]	4,1 ± 2,5 [4,0; 9,5]	-0,4 ± 1,3 [-5,9; 1,4]	
	P-Werte			0,391	
BASDAI	IG (N=36)	4,8 ± 1,8 [0,8; 8,2]	4,2 ± 1,8 [0,0; 7,5]	-0,6 ± 1,1 [-3,5; 1,5]	0,004
	Kontrolle (N=35)	4,6 ± 2,1 [0,5; 8,3]	4,1 ± 2,3 [0,5; 7,5]	-0,5 ± 1,0 [-3,5; 0,5]	
	P-Werte			0,563	

Parameter	Gruppe	Tag 1 vor wIRAS	Tag 6 nach wIRAS	Differenz Tag 6 - Tag 1	P-Werte (Mann-Whitney-U-Test; Unterschied in den einzelnen Gruppen)
TNF-alpha	IG (N=36)	8,8 ± 5,7 [2,5; 19,9]	5,8 ± 4,8 [0,1; 18,9]	-3,0 ± 4,8 [-17,5; 6,7]	0,001
	Kontrolle (N=35)	6,6 ± 3,8 [0,3; 17,3]	6,0 ± 3,9 [0,2; 19,9]	-0,6 ± 3,2 [-10,7; 6,7]	
	P-Werte			0,01	

Schlussfolgerungen

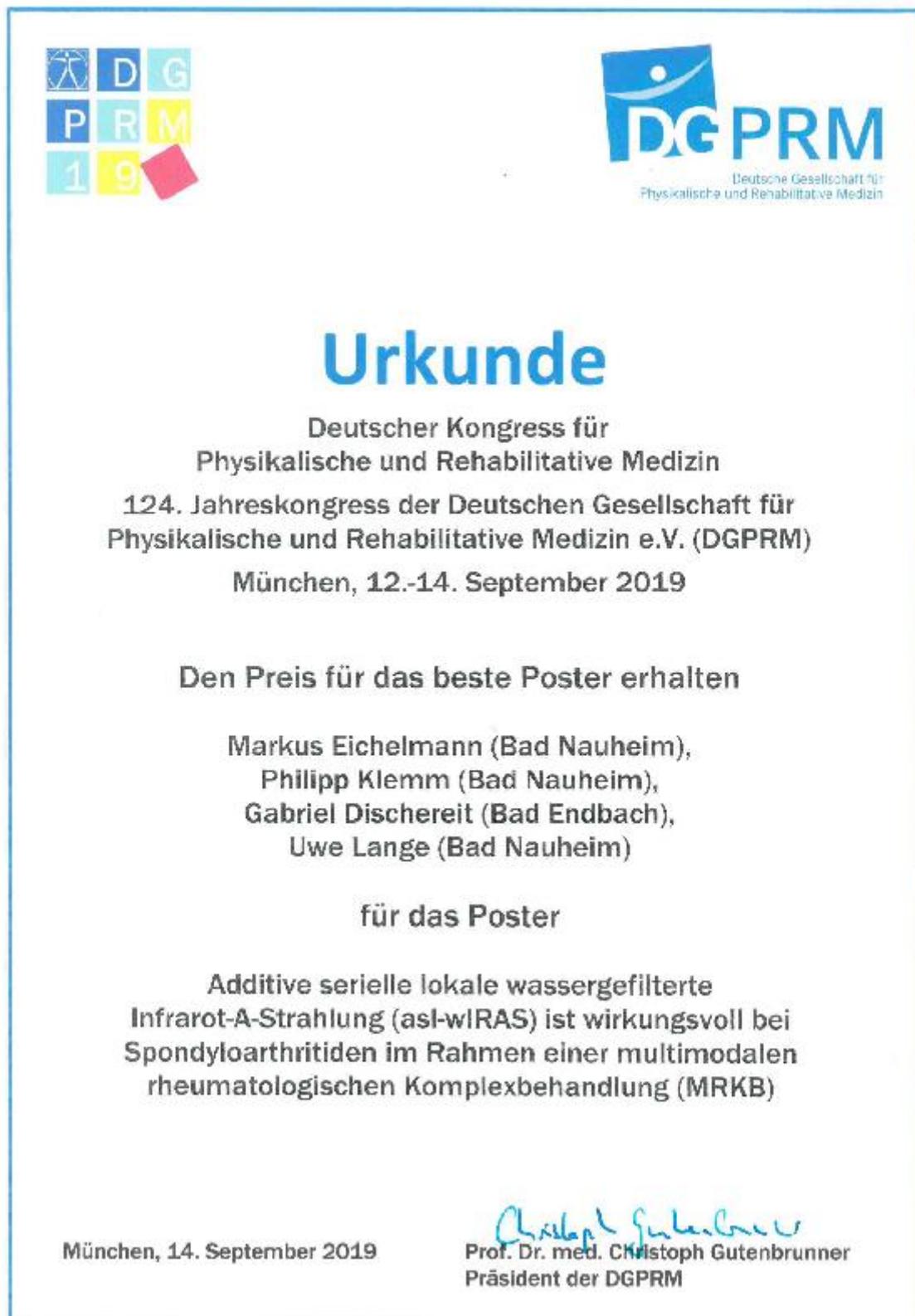
Die asl-wIRAS bewirkte bei AS vs. der KG

- eine signifikante Schmerzbabnahme
- eine signifikante Abnahme der Krankheitsaktivität (BASDAI),
- eine signifikante Besserung der Funktionalität (BASFI) und des Gesundheitszustandes (BAS-G) im Rahmen einer MRKB.
- Die signifikant abfallenden TNF-α Spiegel bieten eine Erklärungsmöglichkeit auf molekularer Ebene für die subjektive Schmerzminderung und Abnahme der Krankheitsaktivität.

➔ Somit stellt die asl-wIRAS eine sinnvolle Therapieoption im Rahmen einer MRKB dar.

Literatur (1) Lange U et al. Akt Rheumatol 2014; 39:310-316
(2) Lange U et al. Akt Rheumatol 2017; 42:122-128

Abb. 21: Urkunde Posterpreis DGPRM-Kongress München



12 Publikation

Die vorliegende Arbeit wurde im September 2019 als Poster und Kurzvortrag auf dem DGPRM-Kongress in München veröffentlicht (siehe Abb. 20 im Anhang), sowie im Kongress-Abstract-Band mitveröffentlicht.

In diesem Rahmen wurde das Poster von der deutschen Gesellschaft für Physikalische und Rehabilitative Medizin als bestes Poster prämiert (Urkunde siehe Anhang).

13 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