

**Einfluss serieller Lehpäckungen und Heublumenwickel an den Händen bei
florider Entzündung im Rahmen einer rheumatoiden Arthritis**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Führer, Simon Christian

aus Gießen

Gießen (2022)

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Aus dem Campus Kerckhoff

Abteilung Rheumatologie, Klinische Immunologie, Osteologie, Physikalische Medizin
Professur für Internistische Rheumatologie, Osteologie, Physikalische Medizin der
Justus-Liebig-Universität Gießen

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

Gutachter: PD Dr. med. habil. Jörn Bengt Seeger

Tag der Disputation: 21.04.2023

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Zielsetzung	1
1.2	Rheumatoide Arthritis	2
1.2.1	Synonym.....	2
1.2.2	Kurzdefinition	2
1.2.3	Epidemiologie	2
1.2.4	Ätiologie und Pathogenese.....	3
1.2.5	Klassifikation	4
1.2.6	Klinisches Erscheinungsbild	5
1.2.7	Diagnostik	7
1.2.8	Therapie.....	10
1.2.9	Prognose	12
1.3	Kryotherapie.....	13
1.3.1	Synonym.....	13
1.3.2	Kurzdefinition	13
1.3.3	Auswirkung der Kryotherapie auf den Organismus.....	13
1.3.4	Kontraindikationen der Kryotherapie.....	19
2	Material und Methoden	21
2.1	Studiendesign	21
2.2	Studienpopulation.....	22
2.3	Ein- und Ausschlusskriterien	24
2.3.1	Einschlusskriterien	24
2.3.2	Ausschlusskriterien	25
2.4	Outcome-Parameter.....	25
2.4.1	Fragebogen	27
2.4.2	Handkraftmessung mittels Vigorimetrie	29
2.4.3	Synovialitis Score mittels Ultraschalluntersuchung.....	29

2.4.4	Laborchemische Analysen	30
2.5	Lokale Kryotherapie – Lehm packungen und Heublumenextraktwickel.....	31
2.6	Statistische Datenauswertung.....	34
3	Ergebnisse	36
3.1	Studienpopulation.....	36
3.2	Outcome-Parameter.....	36
3.2.1	Schmerzstärke (VAS).....	37
3.2.2	Handfunktionsfragebogen (MHOQ)	39
3.2.3	Körperliche Funktionskapazität (FFbH)	42
3.2.4	Selbstständigkeit (HAQ)	44
3.2.5	Krankheitsaktivität (DAS28).....	47
3.2.6	Handkraftmessung mittels Vigorimetrie	50
3.2.7	Synovialitis Score mittels Ultraschalluntersuchung.....	55
3.2.8	Humorale Entzündungsparameter (BSG und CRP).....	80
3.2.9	Zytokine (IL-6 und IL-10).....	84
4	Diskussion	88
5	Zusammenfassung in deutscher Sprache.....	97
6	Zusammenfassung in englischer Sprache	99
7	Abkürzungsverzeichnis	101
8	Abbildungsverzeichnis	103
9	Tabellenverzeichnis.....	105
10	Literaturverzeichnis.....	109
11	Anhang	121
12	Publikation	137
13	Ehrenwörtliche Erklärung	139

14	Danksagung.....	140
15	Tabellarischer Lebenslauf	Fehler! Textmarke nicht definiert.

1 Einleitung

1.1 Zielsetzung

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronisch-entzündliche Systemerkrankung, welche hauptsächlich die Gelenke betrifft, aber auch extraartikuläre Manifestationen aufweisen kann. Der Verlauf der Erkrankung ist variabel, unbehandelt kommt es im Verlauf, infolge der chronischen inflammatorischen Prozesse, jedoch nicht selten zu einer Pannusbildung mit konsekutiven Weichteil-, Knorpel- und Knochendestruktionen, die zu erheblichen, teilweise irreversiblen Gelenkveränderungen führen können (Manger 2012). Ein kurativer Therapieansatz existiert derzeit nicht. Aktuell verfügbare Therapien zielen auf eine Reduktion der Entzündungsaktivität, Funktionsverbesserung der betroffenen Gelenke sowie Schmerzreduktion ab und rekrutieren sich aus medikamentösen und physikalischen Maßnahmen. Bei der medikamentösen Therapie haben sich neben den klassischen konventionellen synthetischen Immunmodulatoren, die conventional synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (csDMARDs) in den vergangenen 20 Jahren auch biotechnologisch hergestellte Substanzen, so genannte biological Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (bDMARDs) und gezielter wirkenden synthetische Substanzen targeted synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (tsDMARDs) etabliert. All diese Medikamentengruppen zielen auf eine Reduktion der Entzündungsprozesse durch Modulationen des Immunsystems ab. Neben der medikamentösen Therapie haben physikalische und physiotherapeutische Behandlungsmaßnahmen nachgewiesenermaßen einen erheblichen Einfluss auf die Krankheitsaktivität und Funktionalität bei RA (Kavuncu and Evcik 2004; Hu et al. 2021). Innerhalb der physikalischen Therapie hat die Kryotherapie einen besonderen Stellenwert (Peres et al. 2017; Lange and Rehart 2018a), wobei deren positive Effekte auf die funktionelle und funktionale Gesundheit bei RA-Patientinnen* und -Patienten*, sowie auf die Schmerzwahrnehmung und humorale Entzündungsparameter gut belegt sind (Sadura-Sieklucka et al. 2019).

Vorliegende prospektive Studie hatte zum Ziel, die Wirksamkeit lokaler Kryotherapie in Form von seriellen Lehmpackungen (LP) und Heublumenwickel (HBW) an den Händen bei RA-Patienten mit florider Arthritis der MCP- (Metacarpophalangeal) oder Handgelenke (HG) zu untersuchen. Erhoben wurden Parameter der funktionellen und

funktionalen Gesundheit, der Handkraft, der Gelenkentzündung mittels Sonographie, der humoralen Entzündungsaktivität sowie pro- und antiinflammatorische Zytokine.

Hierzu wurden die Patienten in 3 Gruppen randomisiert: LP, HBW und Kontrolle. Alle Patienten befanden sich in stationärer Behandlung im Rahmen einer multimodalen rheumatologischen Komplexbehandlung (MRKB).

**In der folgenden Studie steht „Patienten“ für Patientinnen und Patienten*

1.2 Rheumatoide Arthritis

1.2.1 Synonym

Chronische Polyarthritis.

1.2.2 Kurzdefinition

Die rheumatoide Arthritis ist eine chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung unklarer Ätiologie. Im Vordergrund stehen meist Entzündungen der kleinen Gelenke, wie Finger- und Handgelenke (Sparks 2019). Die Erkrankung verläuft zumeist schubweise und progredient. Da es bislang keine kurative Behandlung gibt, ist ein frühzeitiger und multimodaler rheumatologischer Therapieansatz entscheidend für eine günstige Krankheitsprognose (Schneider and Gasser 2007).

1.2.3 Epidemiologie

Die rheumatoide Arthritis hat eine Prävalenz von etwa 0,5-1% und eine Inzidenz von 5-50 Fällen pro 100.000 Personen pro Jahr. Die Erkrankung tritt zumeist zwischen dem 35. und 50. Lebensjahr auf und hat eine zunehmende Prävalenz mit steigendem Alter. Betroffen sind bei der Spätform ältere Menschen über 60 Jahre (Scott, Wolfe, and Huizinga 2010). Prävalenzen der RA variieren geographisch bedingt stark, so erkranken in Europa und Nord-Amerika mehr Menschen als in West-Afrika. Es wird vermutet, dass genetische sowie Umweltfaktoren einen Einfluss haben (Kalla and Tikly 2003).

1.2.4 Ätiologie und Pathogenese

Die genaue Ätiologie der RA ist zurzeit noch nicht abschließend geklärt und Gegenstand aktueller Forschung. Es wird vermutet, dass zahlreiche genetische, epigenetische und umweltbezogene Faktoren einen Einfluss auf das Auftreten der Erkrankung haben (Croia et al. 2019). Besonders herauszustellen sind auch individuelle Faktoren (Takeno et al. 2018), Ernährung und Übergewicht (Dar et al. 2018), die Zusammensetzung des Mikrobioms des Darms (Jubair et al. 2018), aber auch durchgemachte bakterielle und virale Infektionen des Körpers (Arleevskaya et al. 2018) scheinen, bei entsprechender genetischer Disposition, eine Rolle zu spielen.

All dies führt zu einer T- und B-Zell vermittelten Autoimmunreaktion. Aktivierte Immunzellen reichern sich hierbei in den Gelenken an und führen zu einer Entzündung der Gelenkinnenhaut (Synovialitis) mit konsekutivem Auftreten von Gelenkergüssen. Die entzündlich verdickte Synovialis überwuchert invasiv wachsend Knorpel und Knochen und führt zu deren Destruktion (Caplazi et al. 2015). Zusätzlich werden durch autoreaktive T-Zellen Gelenkmakrophagen aktiviert, welche proinflammatorische Zytokine wie Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) und Interleukin 1, 6 und 17 (IL-1, IL-6, IL-17) sezernieren (García-Hernández, González-Amaro, and Portales-Pérez 2014). Dies führt zu einer positiven Rückkopplung mit Aufrechterhaltung der Entzündung und Proliferation der synovialen Fibroblasten. Gleichzeitig werden knorpel- und knochenabbauende Osteoklasten aktiviert, die zur weiteren Gelenkzerstörung mit Erosionen und subchondraler Zystenbildungen führen. Die Synovialitis stellt sich klinisch durch eine Schwellung, Überwärmung und Druckschmerzhaftigkeit der betroffenen Gelenke dar. Unbehandelt kommt es zu einer Pannusbildung. Sie ist definiert als Hyperplasie der entzündlich wuchernden Synovialis (Littlejohn and Monrad 2018). Im weiteren fortschreitenden Krankheitsverlauf kann es zu irreparablen Schäden der betroffenen Gelenke mit deutlichen Funktionsverlusten wie Versteifungen oder Subluxationen kommen (Schett and Gravallesse 2012). Eine Unterbrechung des inflammatorischen *circulus vitiosus* ist Ansatzpunkt und Basis aktueller Therapiekonzepte in der Behandlung der RA (Littlejohn and Monrad 2018).

1.2.5 Klassifikation

Die RA wird gemäß den American College of Rheumatology (ACR) und der European League Against Rheumatism (EULAR) Klassifikationskriterien klassifiziert, wobei die zugrunde gelegten Kriterien eine möglichst frühe Diagnosestellung und damit einen rechtzeitigen Therapiebeginn unterstützen sollen (Kay and Upchurch 2012).

Nach den aktuellen ACR/EULAR-Klassifikationskriterien von 2010 kann die Diagnose einer RA gestellt werden, wenn ≥ 6 von 10 möglichen Punkten erreicht werden, sich zusätzlich noch mindestens ein Gelenk gesichert synovitisch präsentiert und dies durch keine andere Erkrankung erklärbar ist (Aletaha et al. 2010).

ACR/EULAR-Klassifikationskriterien Rheumatoide (2010) Arthritis. Modifiziert nach (Kay and Upchurch 2012).

1. Gelenkbefall (0-5 Punkte)

- Ein (mittel-)großes Gelenk (0 Punkte)
- 2 bis 10 (mittel-)große Gelenke (1 Punkt)
- 1 bis 3 kleine Gelenke (mit oder ohne Beteiligung großer Gelenke) (2 Punkte)
- 4 bis 10 kleine Gelenke (mit oder ohne Beteiligung großer Gelenke) (3 Punkte)
- Mehr als 10 Gelenke (dabei mindestens ein kleines Gelenk) (5 Punkte)

2. Serologie (0-3 Punkte)

- Negativer Rheumafaktor (RF) und negative ACPA (Anti-citrullinated protein antibodies) (0 Punkte)
- Negativer RF und negative ACPA (2 Punkte)
- Hoch-positiver RF oder hoch positiver ACPA (3 Punkte)

3. Akute-Phase-Proteine (0-1 Punkt)

- Normales CRP (C-reaktives Protein) und normale BSG (Blutsenkungsgeschwindigkeit) (0 Punkte)
- Abnormales CRP oder BSG (1 Punkt)

4. Symptombdauer (0-1 Punkt)

- Weniger als 6 Wochen (0 Punkte)
- Länger als 6 Wochen (1 Punkt)

1.2.6 Klinisches Erscheinungsbild

Das klinische Bild der RA kann unterteilt werden in allgemeine und rheumaspezifische Symptome. Zu den Allgemeinsymptomen zählen unter anderem subfebrile Temperaturen, nächtliches Schwitzen und generelle Muskelschmerzen auch in Ruhe. Zusätzlich kann es zur Abgeschlagenheit und einer Morgensteifigkeit der Hände, die länger als 30 Minuten anhält und bei Bewegung besser wird, kommen (Littlejohn and Monrad 2018).

Spezifische Symptome, auch als Leitsymptome bezeichnet, sind die symmetrischen synovitischen Schwellungen der kleineren Gelenke. Betroffen sind vor allem Hand- und Fingergrund- und -mittelgelenke, aber auch die Gelenke des Mittelfußes. Die Fingerendgelenke sind in der Regel nicht betroffen. Muskulatur im Umfeld der entzündeten Gelenke atrophiert typischerweise häufiger (Rindfleisch and Muller 2005).

Bei unbehandelten oder schwer fortschreitenden Verläufen kann es zu einer dauerhaften Destruktion der Gelenke mit Versteifungen und Fehlstellungen kommen. Da besonders kleinere Gelenke betroffen sind, bezeichnet man die jeweilige Manifestation als sogenannte „Rheumahand“ oder dementsprechend als „Rheumafuß“. Charakteristisch sind an den Händen Ulnardeviationen der Langfinger, Schwanenhals- oder Knopflochdeformitäten. Ursächlich hierfür sind Beuge- und Streckdefizite durch destruktive Umbauten des Gelenk- und Sehnenapparates. Am Daumen kann es zu einer Beugekontraktur in 90°-90°-Deformität kommen (siehe **Abbildung 1**). An den Füßen kann eine Lateralisierung des Großzehengrundgelenks in Form eines Hallux valgus entstehen. Generelle Zehenfehlstellungen wie Hammer- oder Krallenzehen, aber auch Deformitäten des Fußgewölbes in Form eines Senk-Spreiz-Plattfußes, werden ebenfalls beobachtet (siehe **Abbildung 2**) (Lee and Weinblatt 2001).

Abbildung 1: Rheumatisch veränderte Hand



Bild von Univ.-Prof. Dr. med. Uwe Lange, Campus Kerckhoff, Abteilung Rheumatologie, klinische Immunologie, Osteologie, Physikalische Medizin, Justus-Liebig-Universität Gießen, Bad Nauheim

Abbildung 2: Rheumafuß



Bild von Univ.-Prof. Dr. med. Uwe Lange, Campus Kerckhoff, Abteilung Rheumatologie, klinische Immunologie, Osteologie, Physikalische Medizin, Justus-Liebig-Universität Gießen, Bad Nauheim

Neben dem klassischen Bild des Gelenkbefalls kann die RA auch systemisch im gesamten Organsystem auftreten. Extraartikuläre Manifestationen können mit einem schweren Verlauf einhergehen oder negativer Prognosefaktor für diesen sein (Lee and Weinblatt 2001). Betroffen können unter anderem in verschiedenen Schweregraden Lunge, Herz, Augen, vaskuläres System und die Haut sein. An der Haut können sich subkutan sogenannte Rheumaknoten bilden. Diese treten besonders an Körperstellen mit höherer Druckbelastung auf, wie zum Beispiel den Unterarmstreckseiten. Es handelt sich um derbe, druckindolente Granulome, welche bei etwa 30% aller Rheumapatienten vorkommen (siehe **Abbildung 3**) (Young and Koduri 2007).

Abbildung 3: Rheumaknoten



Bild von Univ.-Prof. Dr. med. Uwe Lange, Campus Kerckhoff, Abteilung Rheumatologie, klinische Immunologie, Osteologie, Physikalische Medizin, Justus-Liebig-Universität Gießen, Bad Nauheim

1.2.7 Diagnostik

Die Diagnostik der RA lässt sich grob in drei Säulen einteilen: in die Anamnese mit körperlicher Untersuchung, in die Labordiagnostik und in die apparativen Verfahren wie beispielsweise der Bildgebung. Von zentraler Bedeutung ist der Nachweis synovitischer Gelenke als Leitbefund der RA (Fiehn 2015).

Anamnestisch würde ein typischer symmetrischer Gelenkbefall mit einer Morgensteifigkeit der Hände von mehr als einer Stunde Dauer, Schmerzen sowie das generelle Bestehen der Problematik von über 6 Wochen auffallen. Die körperliche Untersuchung fokussiert sich auf die typischerweise befallenen kleineren Gelenke wie

Fingermittel-, -grundgelenke, Hand- und Fußgelenke. Durchgeführt wird dies durch die Bewegungsprüfung unter Beobachtung der Schmerzauslösung. Die Fingergrundgelenke, sowie die Zehengrundgelenke können durch Kompression auf Entzündungen getestet werden (Gaenslen-Zeichen bzw. Vorfußkompressionsschmerz). Die Handgelenke werden durch palmare Flexion auf die Auslösung eines Volarbeugeschmerzes untersucht (Strunk, Lange, and Müller-Ladner 2005). Generell werden alle Gelenke der oberen sowie unteren Extremität begutachtet und körperlich untersucht. Man unterscheidet hierbei eine 28-Gelenk Untersuchung von der teilweise auch durchgeführten 68-Gelenk Untersuchung, bei welcher zusätzlich alle Gelenke beider Füße eingeschlossen werden (Scott, Wolfe, and Huizinga 2010).

Neben der klassischen körperlichen Untersuchung spielen verschieden spezifische und unspezifische Laborparameter eine wichtige Rolle in der Diagnostik. Teilweise können sie auch prognostisch für den weiteren Krankheitsverlauf sein (Lindqvist et al. 2005). Unspezifische Laborwerte wären Entzündungsparameter wie die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) oder das C-reaktive Protein (CRP). Beide Werte korrelieren mit der Entzündungsaktivität, sind jedoch nicht krankheitsspezifisch. Besonders die Bestimmung des CRPs als Akute-Phase-Protein ermöglicht eine rasche Auskunft über systemische Entzündungsprozesse (Mallya and Mace 1981).

Eine wichtige Rolle bei der Diagnostik einer RA spielen serologische Untersuchungen mittels Bestimmung verschiedener Autoantikörper aus dem Blut. Der Nachweis von ACPA, auch Anti-CCP-Antikörper (Anti-cyclisches citrulliniertes Peptid) genannt, hat eine Spezifität von über 95% und eine Sensitivität von 64-86% für die RA. Sie sind häufig schon im frühen Stadium der Erkrankung erhöht und zeigen ein verstärktes Risiko für einen schwereren Verlauf (Fiehn 2015). Mit einer etwas geringer ausfallender Spezifität von etwa 80%, aber mit ähnlicher Sensitivität von 65-80%, sind die Rheumafaktoren (RF) ebenfalls ein Bestandteil der Diagnostik. Sie können allerdings auch bei bestimmten Kollagenosen oder Gesunden positiv ausfallen (Schneider et al. 2020).

Zur bildgebenden Diagnostik der RA gehört standardmäßig das konventionelle Röntgen beider Hände (dorso-palmar) und beider Vorfüße (dorso-plantar). Es kann sowohl zur Primärdiagnostik als auch zur Verlaufsbeurteilung herangezogen werden. Anhand der Röntgenbilder können zum Beispiel Zysten, RA-spezifische Erosionen/Usuren,

Ankylosen, konzentrische Gelenkspaltverschmälerungen und Sub-/Luxationen detektiert werden (siehe **Abbildung 4**) (Strunk, Lange, and Müller-Ladner 2005).

Abbildung 4: Röntgenaufnahme Hände bei RA



Bild von Univ.-Prof. Dr. med. Uwe Lange, Campus Kerckhoff, Abteilung Rheumatologie, klinische Immunologie, Osteologie, Physikalische Medizin, Justus-Liebig-Universität Gießen, Bad Nauheim

Die sonographische Untersuchung der Gelenke hat in der apparativen Diagnostik einen hohen Stellenwert. Sie kann in der Primärdiagnostik und im Verlauf angewandt werden und hat eine gute Sensitivität zum Nachweis der synovitischen Entzündung(en). Ebenfalls kann durch die Doppler-Sonographie erhöhte Gefäßaktivität als Zeichen von Entzündungsgeschehnissen nachgewiesen werden (Filippucci et al. 2019).

Die Magnetresonanztomographie (MRT) hat eine noch höhere Sensitivität zur Bestimmung der Synovialitis als die klassische Sonographie. Zusätzlich können schon kleinste Erosionen und Knochenödeme nachgewiesen werden (Hoving et al. 2004).

1.2.8 Therapie

Die Grundlagen der Therapie der RA muss vor dem Hintergrund der Erkrankung als chronisch voranschreitende Systemerkrankung betrachtet werden. Es können zwar auch diverse innere Organe betroffen sein, doch zumeist steht der Befall des Gelenkapparates im Vordergrund. Ein frühzeitiger Beginn der multimodalen rheumatologischen Therapie ist entscheidend für den Verlauf der Erkrankung und Erhalt der funktionellen Lebensqualität (Strunk, Lange, and Müller-Ladner 2005). Um die drei grundlegenden Erkrankungseigenschaften der RA, bestehend aus Gelenksdestruktion, Schmerzen und Verlust der Funktionalität, aufzuhalten, bedarf es ein Zusammenspiel aller aktuellen Therapieoptionen. Eine medikamentöse Basistherapie ist hierbei einer der wichtigsten Grundsteine, da uns, Stand heute, weiterhin kein kausal kurativer Therapieansatz zur Verfügung steht (Strunk, Lange, and Müller-Ladner 2005; Lorenz 2012). **Tabelle 1** gibt einen Überblick über die wichtigsten Therapiemöglichkeiten.

Tabelle 1: Übersicht der Therapieoptionen bei rheumatoider Arthritis

I	<p><u>Medikamentöse Therapie:</u></p> <p>Langfristige Basistherapie mit DMARDs (Hydroxychloroquin, Methotrexat, Leflunomid, Sulfasalazin und andere)</p> <p>Biologika (monoklonale Antikörper) wie z.B. TNF-α-Inhibitoren, IL-1-Rezeptorantagonisten, IL-6-Rezeptorantagonisten, CD20-Hemmer (Cluster of Differentiation 20), Co-Stimulationshemmung (Bindung an CD80 + CD 86)</p> <p>Januskinasehemmer</p>
II	<p><u>Symptomatische Therapie:</u></p> <p>Schmerztherapie: NSAR (Nicht-steroidale Antirheumatika), Coxibe, Analgetika</p> <p>Akute Entzündung: Systemische und lokale Gabe von Glukokortikoiden (teilweise auch als intraartikuläre Injektion)</p>
III	<p><u>Physikalische Therapie:</u></p> <p>Thermotherapie, Physiotherapie/Bewegungstherapie, Manuelle Therapie, Ergotherapie, Balneotherapie, Elektrotherapie, Infrarot, Ultraviolett, Massagen, Lymphdrainage</p>
IV	<p><u>Operative Therapie:</u></p> <p>Synovektomie (Operative Entfernung der Synovia), Tenosynovektomie, Korrekturingriffe, Endoprothesenversorgung, Spezialeingriffe (z. B. Fixation bei atlanto-axialer Dislokation)</p> <p>Radiosynoviorthese (Intraartikuläre Applikation eines Radiopharmakons)</p>

V	<u>Rehabilitation</u>
---	-----------------------

1.2.9 Prognose

Die Prognose der RA ist stark abhängig von der frühestmöglichen Diagnose und adäquaten angepassten Therapie des Patienten. Einige Laborparameter können bei Erhöhung Ausblick über einen schweren Verlauf geben. Besonders CRP, BSG, ACPA und RF-Titer scheinen mit progredienteren Verläufen assoziiert zu sein (Atzeni et al. 2017). Während klinisch besonders der symmetrische Befall der Gelenke im Vordergrund steht, ist prognostisch, in Bezug auf Mortalität und Morbidität, der Befall innerer Organe und des Gefäßsystems ausschlaggebender (Fiehn 2015).

Die Erkrankung geht mit einem etwa 50% erhöhten Risiko einher, an kardiovaskulären Ereignissen wie Myokardinfarkten oder Schlaganfällen zu versterben (Avina-Zubieta et al. 2012). Studien aus den 2000er Jahren zeigten, dass Patienten mit der Diagnose RA im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung im Schnitt eine zwischen drei und zwölf Jahre kürze Lebenserwartung hatten (Friedewald et al. 2010). Des Weiteren seien bis zu 40% der RA Patienten von Depressionen betroffen und hätten häufiger Infektionen. Dies wurde in Zusammenhang gebracht mit der im Vergleich zur Normalbevölkerung häufigeren Einnahme von Glukokortikoiden und der immunsuppressiven Therapie, mit welcher die RA Patienten behandelt wurden. Das Risiko, an malignen Lymphomen zu erkranken, sei etwa doppelt so hoch, unabhängig von der Einnahme immunsuppressiver Medikamente (Wasserman 2011). Somit sei entscheidend, Patienten über die zahlreichen Risiken aufzuklären und von weiteren Noxen wie z.B. Nikotinkonsum dringlichst abzuraten. Zudem führt Rauchen zu einer Veränderung von Proteinen (Citrullinierung) und damit zur Bildung von Autoantikörpern. Komorbiditäten wie arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie und Diabetes mellitus sollten in übergreifender internistischer Kooperation behandelt werden (Lorenz 2012). Insgesamt würden laut Studien moderne Therapiekonzepte mit einer passenden Basistherapie und

selektiv eingesetzten Biologika die Prognose deutlich verbessern. Sie könnten womöglich kardiovaskuläre Prozesse verlangsamen und sich somit lebensverlängernd auswirken (Wasserman 2011; Fiehn 2015).

1.3 Kryotherapie

1.3.1 Synonym

Kältetherapie.

1.3.2 Kurzdefinition

Die Kryotherapie ist eine Form der Thermotherapie und gehört zu dem breiten Feld der physikalischen Therapie. Ziel ist es, durch Applikation von Kälte, entweder lokal oder auch durch Ganzkörperanwendung, einen positiven therapeutischen Effekt zu erzielen. Es kommen dabei verschiedensten Anwendungs- und Applikationsformen mit Temperaturen zwischen $+15^{\circ}\text{C}$ und -180°C zur Anwendung. Die grundlegenden Wirkprinzipien der Kryotherapie können dabei in drei Bereiche eingeteilt werden: Reduktion der Nozizeption, Vasokonstriktion und Verlangsamung biochemischer Vorgänge (Hermann 2009; Guillot et al. 2014).

1.3.3 Auswirkung der Kryotherapie auf den Organismus

In der Kryotherapie kann zwischen lokalen Kälteapplikationen und Ganzkörperkälteanwendungen, wie zum Beispiel der Kältekammer, unterschieden werden. Teilweise lassen sich Unterschiede in der Wirksamkeit feststellen, die verfügbaren Daten sind jedoch nicht konsistent (Hermann 2009).

Die Indikation zur Kryotherapie kann vielseitig gestellt werden. Bei Fieber, nach Traumata und nach operativen Eingriffen können verschiedene Formen der Kältetherapie eingesetzt werden. Empfohlen und sinnvoll ist besonders die lokale Kältetherapie in der akuten Phase einer rheumatischen Gelenkentzündung laut geltender S3-Leitlinie (Schneider 2019).

1.3.3.1 Lokale Kryotherapie

Es konnte in einer Studie aus dem Jahre 2002 gezeigt werden, dass lokale Kälteapplikationen eine deutliche Reduktion der Temperatur auch in tieferen subkutanen Geweben hervorrufen konnte. Verwendet wurde eine etwa 60 cm x 18 cm große Kältepackung mit einer Temperatur von ungefähr -16°C , die auf den Musculus quadriceps femoris für 20 Minuten aufgebracht wurde. Nach anfänglich nur kutaner Temperaturreduktion konnte nach der Anwendung eine Reduktion von $2,5^{\circ}\text{C}$ auch subkutan gemessen werden. Während in den etwa 40 Minuten nach Applikation die kutane Temperatur nach anfänglichem schnellem Abfallen wieder rapide anstieg, senkte sich die subkutane in bis zu 3 cm Tiefe gemessene Temperatur kontinuierlich und verblieb konstant niedriger gegenüber oberflächennahen Messpunkten (Enwemeka et al. 2002). Dies könnte daraufhin hindeuten, dass lokale Kälteanwendungen nicht nur die oberflächliche Hauttemperatur senken, sondern auch thermische Tiefenwirksamkeit entfalten kann.

Des Weiteren konnten Effekte der lokalen Kryotherapie auf die Nozizeption festgestellt werden. Wissenschaftler konnten in einer Studie mit lokaler Kälteanwendung an den Knöcheln von Probanden einen Effekt sowohl der gesteigerten Schmerzschwelle als auch der gesteigerten Schmerztoleranz feststellen. Auch die Nervenleitgeschwindigkeit konnte messbar gesenkt werden (Algaflly and George 2007).

Eine weitere Studie befasste sich mit lokalen Kälteanwendungen bei Patienten mit RA. Sie zeigte ebenfalls Effekte bezüglich der Nozizeption. Die klinische Studie, welche randomisiert und einfach verblindet durchgeführt wurde, führte nach lokaler Kryotherapie zu einer Verringerung druckschmerzhafter Gelenke um 18% und zu einer Verringerung des Schmerzes um 23% (Hirvonen et al. 2006).

In einer weiteren Studie über lokale Kälteapplikationen am Kniegelenk konnten Untersucher eine deutliche Reduktion des Blutflusses und Knochenstoffwechsels, hervorgerufen durch arterielle Vasokonstriktion, feststellen. Sie folgerten daraus, dass lokale Hypothermie zu begrenzter Zellverletzung und Einblutung nach Verletzung und Schäden an Gelenken führen könnte (Ho et al. 1994).

Diese Verlangsamung des Metabolismus konnte ebenfalls in älteren Studien dargestellt werden. So zeigte eine Studie aus dem Jahre 1974 unter anderem den Einfluss von

Kälte auf die enzymatische Aktivität spezieller Kollagenasen. Diese seien bei der RA für den Ab- und Umbau des Gelenkknorpels entscheidend mitverantwortlich. Bei zunehmender Gelenktemperatur konnte im Umkehrschluss eine erhöhte Aktivität der Kollagenasen festgestellt werden (Harris and McCroskery 1974).

Abbildung 5, Abbildung 6 und **Abbildung 7** zeigen Beispiele der verschiedenen Möglichkeiten der lokalen Kälteanwendungen.

Abbildung 5: Kryogelbeutel

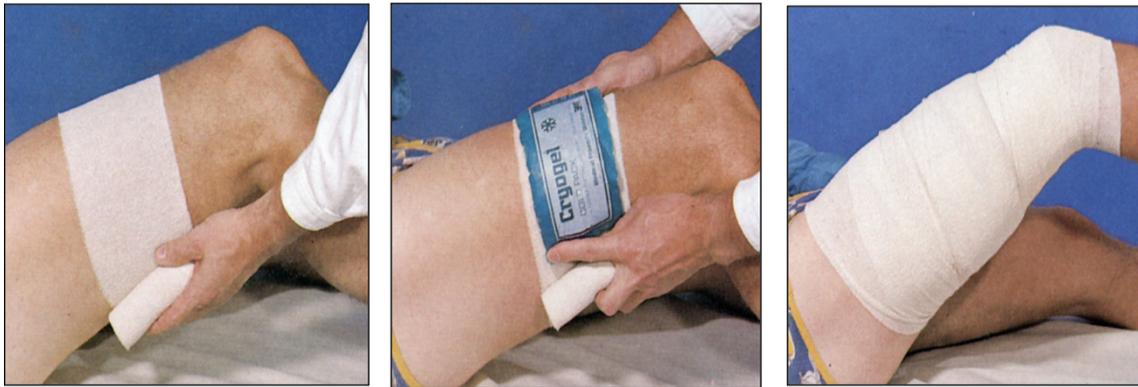


Bild von Univ.-Prof. Dr. med. Uwe Lange, Campus Kerckhoff, Abteilung Rheumatologie, klinische Immunologie, Osteologie, Physikalische Medizin, Justus-Liebig-Universität Gießen, Bad Nauheim

Abbildung 6: Kalte Lehmpackung



Bild von Univ.-Prof. Dr. med. Uwe Lange, Campus Kerckhoff, Abteilung Rheumatologie, klinische Immunologie, Osteologie, Physikalische Medizin, Justus-Liebig-Universität Gießen, Bad Nauheim

Abbildung 7: Fangotreten im kalten Fango



Bild von Univ.-Prof. Dr. med. Uwe Lange, Campus Kerckhoff, Abteilung Rheumatologie, klinische Immunologie, Osteologie, Physikalische Medizin, Justus-Liebig-Universität Gießen, Bad Nauheim

1.3.3.2 Ganzkörperkältetherapie

Eine spezielle Form der Kältetherapie ist die Ganzkörperkältetherapie (GKKT) in einer so genannten Kältekammer oder Kältekabine für eine oder mehrere Personen (siehe **Abbildung 8**). Sie wurde um 1980 in Japan und 1984 in Deutschland zum erste Mal zur Behandlung von Patienten mit RA eingesetzt (Yamauchi 1986; Fricke 1989). Mittels zugeleiteten flüssigen Stickstoffs wird die Lufttemperatur in der Kältekabine auf bis zu -145°C gesenkt und diese für eine Dauer von ungefähr 60 - 120 Sekunden aufrechterhalten. Die Hauttemperatur sinkt resultierend bereits innerhalb der kurzen Behandlungszeit auf niedrige Temperaturen um die 5°C . Die Kernkörpertemperatur bleibt dabei allerdings gleich und unverändert (Westerlund et al. 2003; Lange, Uhlemann, and Müller-Ladner 2008; Hermann 2009; Arnold and Guttke 2012).

Diverse Studien belegten den deutlichen Effekt der GKKT hinsichtlich Schmerzreduktion und seiner antiinflammatorischen Eigenschaften (Hirvonen et al. 2006; Wojtecka-Lukasik et al. 2010). So konnte in einer prospektiven Pilotstudie bei

Patienten mit RA, Psoriasis-Arthritis und ankylosierende Spondylitis eine signifikante Schmerzlinderung und ebenfalls signifikante Reduktion der proinflammatorischen Zytokine TNF- α und IL-1 festgestellt werden (Lange, Uhlemann, and Müller-Ladner 2008).

Weitere Studien zeigten ebenfalls nach GKKT eine signifikante Schmerzreduktion bei Patienten mit RA. Es konnte dargestellt werden, dass die schmerzlindernden Effekte durch die Ganzkörperbehandlung größer ausfielen als durch lokale Kryotherapie im direkten Vergleich. Auf die eigentliche Krankheitsaktivität, gemessen durch Aktivitätsfragebogen, hatte die Kältetherapie allerdings keinen signifikant verbessernden Einfluss (Hirvonen et al. 2006).

Effekte der kurzzeitigen signifikanten Schmerzlinderung konnte in einer Studie nach GKKT bei einem Patientenkollektiv mit rheumatischen Erkrankungen (Fibromyalgie, RA, ankylosierende Spondylitis, Polyarthrose und generelle chronische Rückenschmerzen) nachgewiesen werden. Die Schmerzreduktion hielt zwischen wenigen Minuten und bis zu 10 Stunden an. Im Durchschnitt konnte eine Schmerzreduktion von etwa 90 Minuten festgestellt werden (Metzger et al. 2000). Ebenfalls konnten positive Effekte auf die Muskelrelaxation, Reduktion von metabolischem Stress und daraus resultierender erhöhter körperlicher Leistungsfähigkeit bei Sportlern nach kurzer GKKT in Studien gezeigt werden (Lee and Haymes 1995).

In 2 aktuellen Studien zur Ganzkörperkältetherapie in serieller Applikation konnte sowohl bei Fibromyalgie als auch RA eine Schmerzminderung (bei RA bis zu 3 Monate anhaltend) und Funktionsverbesserung neben Änderungen auf molekularer Ebene (TNF- α , IL-1, -6 und -10) objektiviert werden (Klemm, Becker, et al. 2021; Klemm, Hoffmann, et al. 2022).

Abbildung 8: 1-Personen-Kältekammer (Ganzkörperkältetherapie)

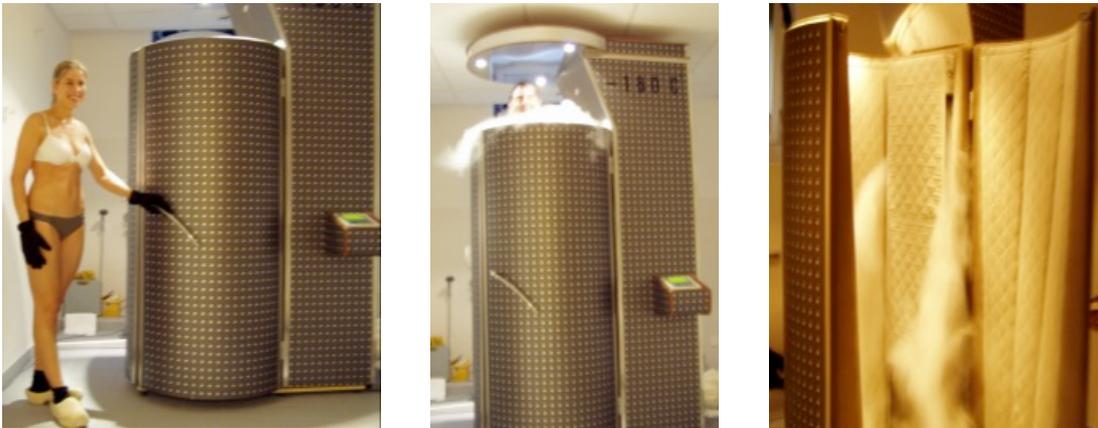


Bild von Univ.-Prof. Dr. med. Uwe Lange, Campus Kerckhoff, Abteilung Rheumatologie, klinische Immunologie, Osteologie, Physikalische Medizin, Justus-Liebig-Universität Gießen, Bad Nauheim

1.3.4 Kontraindikationen der Kryotherapie

Auch bei der Kryotherapie gibt es Kontraindikationen. Diese müssen vor Therapiebeginn berücksichtigt werden, um zu entscheiden, ob eine Durchführbarkeit der angedachten Kryotherapie gegeben ist. Man kann diese in allgemeine Kontraindikationen und spezielle Kontraindikationen grob unterteilen.

Zusammengefasste allgemeine Kontraindikationen wären ein anamnestischer Hinweis auf Kryoglobuline, Kälteurtikaria, kryoglobulinämische Vaskulitis, Kälteurtikaria, Raynaud-Syndrom, periphere arterielle Verschlusskrankheit, instabile arterielle Hypertonie, schwere Herzrhythmusstörungen, Blasen- und Nierenerkrankungen, Kälteintoleranz und Schwangerschaft (Metzger et al. 2000; Lange, Uhlemann, and Müller-Ladner 2008; Braun et al. 2009). Als spezielle Kontraindikation würde man bei lokaler Kryotherapie besonders auf eine Raynaud-Symptomatik oder eine Durchblutungsstörung des zu behandelnden Gewebes achten.

In einer Studie zur Untersuchung der GKKT im Vergleich zur lokalen Kryotherapie brachen 15% der Patienten der Ganzkörperkälte-Gruppe ab aufgrund von subjektiver Unverträglichkeit (Hirvonen et al. 2006). In einer anderen Studie zur GKKT war es eine Abbruchrate von knapp 22% aufgrund von Nebenwirkungen. Es wurde über

Unwohlsein, Zunahme der Beschwerden, Zunahme der arteriellen Hypertonie und Infekte als Abbruchgrund berichtet (Braun et al. 2009). Untersucher beschreiben in einer durchgeführten Pilotstudie über GKKT bei Patienten, die an einer chronisch-rheumatischen Erkrankung leiden, dass etwa 7% der teilnehmenden Patienten über Nebenwirkungen klagen. Diese treten meistens nur bei der ersten Behandlung in der Kältekabine auf und führen nur selten zu einem dauerhaften Therapieabbruch (Metzger et al. 2000).

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die vorliegende Dissertationsschrift ist eine randomisierte, kontrollierte, prospektive klinische Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit serieller Lehm- und Heublumenextraktwickel (HBW) an den Händen bei florider Arthritis der MCP- und/oder Handgelenke im Rahmen einer vorbekannten RA unter csDMARD-Therapie.

An der Studie teilnehmende Patienten wurden in entweder eine der beiden Interventionsgruppen (LP, HBW) oder in eine Kontrollgruppe (KG, rheumatologische Komplexbehandlung ohne Kälteapplikationen an den Händen) computergesteuert randomisiert.

Die Lehm- und Heublumenkälteanwendungen erfolgten hierbei jeweils als Add-on im Zuge einer 16-tägigen stationären multimodalen rheumatologischen Komplexbehandlung, wobei insgesamt 7 Lehm- oder Heublumenbehandlungen als serielle Applikation verabreicht wurden. Die Interventionen erfolgten jeweils im zweitägigen Abstand.

Die Aktivität der MCP- und/oder Handgelenkarthritis wurde unter Zuhilfenahme der humoralen Entzündungsaktivität (BSG, CRP) sowie anhand von Ultraschalluntersuchungen sowohl vor als auch nach der seriellen Lehm- und Heublumentherapie bestimmt.

Zusätzlich wurde eine Bestimmung des proinflammatorischen Zytokins Interleukin-6 (IL-6) und des antiinflammatorischen Zytokins Interleukin-10 (IL-10) sowohl vor als auch nach den Behandlungen durchgeführt. Darüber hinaus erfolgten Messungen der Handkraft mittels Vigorimetrie, sowie die Erfassung von Assessments zur Krankheitsaktivität (DAS28), Funktionalität (HAQ, FFbH, MHOQ), und der Schmerzen (VAS) jeweils vor und nach der seriellen Therapie.

Zusätzlich wurde zur Erfassung der Langzeitwirkung 3 Monate nach der stationären Entlassung die Funktionalität (HAQ, FFbH, MHOQ) und die Schmerzen (VAS) mittels Fragebogen erfasst. Eine detaillierte Beschreibung hierzu findet sich ab Kapitel 2.4.

2.2 Studienpopulation

In der vorliegenden Studie wurden Patienten mit gesicherter RA und florider MCP- und/oder Carpusarthritis gleichmäßig (1:1:1) in 3 Gruppen randomisiert. 75 Patienten schlossen die Studie ab. **Abbildung 9** gibt einen Überblick über die Studienaufnahme und das Follow-up. Alle Patienten erhielten im Rahmen ihres stationären Aufenthaltes eine identische MRKB, bestehend aus Physiotherapie, Ergotherapie, Physikalischer Therapie, kognitive Verhaltenstherapie bzw. Gesprächspsychotherapie, jedoch nur die beiden Interventionsgruppen (LP, HBW) erhielten zusätzlich serielle lokale Kälteanwendungen an den Händen und Handgelenken.

28 Patienten (23 Frauen, 5 Männer, Durchschnittsalter 67,3 Jahre) erhielten Lehm packungen (LP).

26 Patienten (23 Frauen, 3 Männer, Durchschnittsalter 60,2 Jahre) erhielten Heublumenextraktwickel (HBW).

21 Patienten (16 Frauen, 5 Männer, Durchschnittsalter 60,6 Jahre) erhielten keine Kälteanwendungen an den Händen (KG).

Weiter Patientencharakteristika enthält die folgende Tabelle:

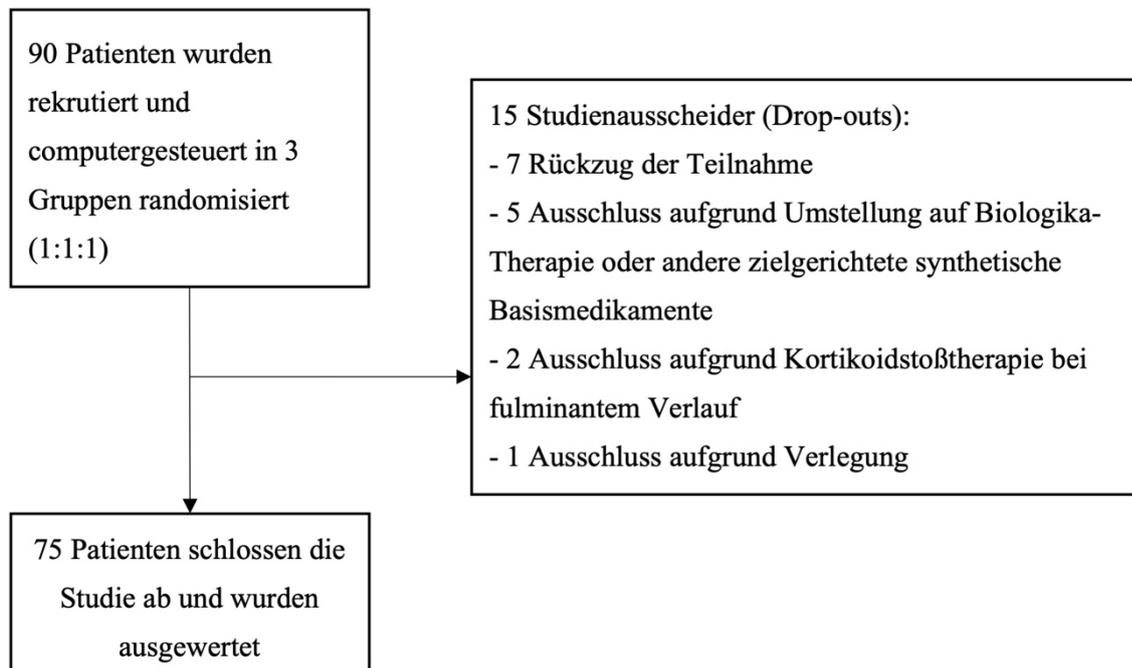
Tabelle 2: Patientencharakteristika

	LP-Gruppe (n = 28)	HBW-Gruppe (n = 26)	KG (n = 21)
Durchschnittsalter (Jahre)	67,3	60,2	60,6
Rheumafaktor			
positiv	n = 20	n = 21	n = 18
negativ	n = 8	n = 5	n = 3

ACPA			
positiv	n = 20	n = 20	n = 18
negativ	n = 8	n = 6	n = 3
Durchschnittliche Krankheitsdauer (Jahre)	6,5	7,1	6,8
Prednisolon (aktuell)			
keine Medikation	n = 5	n = 2	n = 1
≤ 7,5 mg/die	n = 23	n = 24	n = 20
Hydroxychloroquin	n = 3	n = 2	n = 1
Sulfasalazin	n = 7	n = 6	n = 5
Methotrexat	n = 10	n = 9	n = 7
Leflunomid	n = 8	n = 9	n = 8

Alle Patienten befanden sich in stationärer Behandlung im Rheumazentrum Mittelhessen, Bad Endbach. Die Durchführung erfolgte mit Einverständnis der Ethikkommission der Universität Gießen (AZ 172/18) und nach schriftlicher Einwilligung der Patienten bzw. Probanden. Alle Patienten erhielten im Vorfeld ein ausführliches ärztliches Aufklärungsgespräch.

Abbildung 9: Studienpopulation



2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Für die Teilnahme an der Studie wurden die im Folgenden beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien berücksichtigt.

2.3.1 Einschlusskriterien

1. Vorliegen einer gesicherten rheumatoiden Arthritis (ACR/EULAR Klassifikationskriterien)
2. Entzündung der MCP- und/oder HG
3. Konventionelle medikamentöse Basistherapie (Methotrexat, Leflunomid, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin) oder keine medikamentöse Basistherapie
4. Stabile orale Glukokortikoiddosis (Prednisolonäquivalenzdosis $\leq 7,5$ mg/d)
5. Einwilligungsfähigkeit des Probanden und Unterzeichnung des Aufklärungsbogens
6. Bereitschaft für eine erneute Ausfüllung der Fragebogen nach 3 Monaten
7. Männliche oder weibliche Probanden über 18 Jahren (Volljährigkeit)

2.3.2 Ausschlusskriterien

1. Keine klinisch oder sonographisch erkennbare Entzündung der MCP- und/oder HG
2. Biologika-Therapie (bDMARDs) oder andere zielgerichtete synthetische Basismedikamente (tsDMARDs)
3. Prednisolonäquivalenzdosis $> 7,5$ mg/d oder instabile Glukokortikoidtherapie
4. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie in den letzten 3 Monaten oder geplante Teilnahme an einer anderen Studie im Studienverlauf
5. Erneute Teilnahme eines zuvor ausgeschiedenen Probanden
6. Unfähigkeit, das Ziel, den Inhalt und die Durchführung der Studie verstehen zu können
7. Hautdefekte / offene Stellen im Bereich der Hände
8. Raynaud-Symptomatik der Hände
9. Periphere arterielle Verschlusskrankung (pAVK)
10. Fehlende Einwilligung
11. Schwangerschaft oder Stillzeit
12. Männliche oder weibliche Probanden unter 18 Jahren (keine Volljährigkeit)

2.4 Outcome-Parameter

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

T0 – Messzeitpunkt vor der lokalen Kälteanwendung

T1 – Messzeitpunkt nach 7 seriellen Kälteanwendungen

T2 – Messzeitpunkt 3 Monate nach den seriellen Kälteanwendungen

In der Kontrollgruppe, die keine serielle Kälteapplikation erhielt, wurden die zeitlichen Abstände gleich gewählt. Somit bezieht sich die Beschreibung der Zeitpunkte auf alle drei Gruppen gleichermaßen.

Tabelle 3: Outcome Parameter nach Zeitpunkten

Interventionsgruppe Lehm packungen (LP) / Interventionsgruppe Heublumenwickel (HBW) / Kontrollgruppe (KG)	T0	T1	T2
Subjektive Schmerzstärke (VAS)	X	X	X
Handfunktion mittels Fragebogen (MHOQ)	X	X	X
Körperliche Funktionskapazität (FFbH)	X	X	X
Selbstständigkeit (HAQ)	X	X	X
Krankheitsaktivität (DAS28)	X	X	
Handkraft mittels Vigorimetrie	X	X	
Entzündungsparameter CRP	X	X	
Entzündungsparameter BSG	X	X	
Entzündungsparameter IL-6	X	X	
Entzündungsparameter IL-10	X	X	
Synovitis-Score mittels Ultraschalluntersuchung der MCP- und Handgelenke	X	X	

Abkürzungen: BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP: C-reaktives Protein, DAS28: Disease Activity Score 28, FFbH: Funktionsfragebogen Hannover, HAQ: Health Assessment Questionnaire, IL-6: Interleukin 6, IL- 10: Interleukin 10, MHOQ: Michigan Hand Outcomes Questionnaire, T0: Messzeitpunkt vor seriellen Kälteanwendungen, T1: Messzeitpunkt nach 7 seriellen Kälteanwendungen, T2: Messzeitpunkt 3 Monate nach seriellen Kälteanwendungen, VAS: Visuelle Analogskala.

2.4.1 Fragebogen

Zur Erhebung der funktionellen und funktionalen Gesundheit, sowie der subjektiven Beeinträchtigung wurden bei allen Patienten zu den drei Messzeitpunkten T0, T1 und T2 die im Folgenden beschriebenen Fragebogen zur Datenerhebung genutzt. Die verwendeten Fragebogen sind im Anhang (Kapitel 11) eingefügt.

2.4.1.1 Visuelle Analog Skala – VAS

Die VAS ermöglicht dem Patienten die Abbildung der zum Messzeitpunkt erhobenen subjektiv empfundenen Schmerzintensität. In der Studie konnten die Patienten einzeichnen, wie ihr Allgemeinurteil über ihren aktuellen Gesundheitszustand, beziehungsweise ihre aktuellen Schmerzen, zum Messzeitpunkt waren. „0“ entspricht keinen Schmerzen, „10“ stärksten Schmerzen.

2.4.1.2 Michigan Hand Outcomes Questionnaire – MHOQ

Der MHOQ ist ein Ergebnisfragebogen, der eine hohe Reaktionsfähigkeit auf Änderungen des Gesundheitszustandes des Patienten im Laufe der Zeit hat (Chung et al. 1999). Er ist ein zuverlässiger und valider Fragebogen, um die Handfunktionen bei Rheumatikern zu quantifizieren (Waljee et al. 2010).

Er setzt sich aus 6 verschiedenen Skalen bzw. Bereichen zusammen. Die rechte und linke Hand werden jeweils einzeln betrachtet und abgefragt. Die 6 Bereiche sind: 1. Allgemeine Handfunktion, 2. Handfunktion bei Alltagstätigkeiten, 3. Handfunktion bei der Arbeit, 4. Schmerzen, 5. Aussehen der Hände, 6. Patientenzufriedenheit mit der Handfunktion allgemein. Die Messwerte werden zusammengezählt und in Prozent angegeben, wobei 100% einer vollen Handfunktion, beziehungsweise keinerlei Schmerzen entsprechen und 0% stärksten Einschränkungen und stärksten Schmerzen.

2.4.1.3 Funktionsfragebogen Hannover – FFbH

Der FFbH gibt einen Überblick über die körperliche Funktionskapazität des Patienten. Er ist ein Funktionsfragebogen für Patienten mit rheumatoider Arthritis. Sie werden im Fragebogen zu Tätigkeiten aus dem täglichen Leben in Bezug auf die letzten 7 Tage befragt. Das Ergebnis wird in Prozent angegeben, wobei 100% keinerlei Funktionseinschränkungen im Alltag bedeutet und 0% eine absolute Einschränkung. Der FFbH steht in Korrespondenz mit dem HAQ und zeigt ein hohes Maß an Übereinstimmung mit diesem (Lautenschläger et al. 1997).

2.4.1.4 Health Assessment Questionnaire – HAQ

Der HAQ ist einer der am häufigsten eingesetzten Fragebogen zur Erhebung des Krankheitsstatus bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (Norton et al. 2014). Die einzelnen Fragen beziehen sich auf die Selbstständigkeit des Patienten bei Alltagstätigkeiten. Es werden Bereiche wie Hygiene, Bewegung, Nahrungsaufnahme, Hausarbeit und Grifffähigkeit abgefragt. Der Erhebungszeitraum bezieht sich auf die letzten Wochen. Es können Werte zwischen 0 (keine Einschränkungen) und 3 (maximale Einschränkungen) erzielt werden.

2.4.1.5 Disease Activity Score 28 – DAS28

Der DAS28 ist ein von der EULAR entwickeltes und validiertes System zur quantitativen Beurteilung des Krankheitszustandes und -fortschritts einer rheumatoiden Arthritis. Er wird sowohl in der Patientenversorgung als auch in der klinischen Forschung eingesetzt. In die Berechnung fließen die Anzahl geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke (jeweils 28 zur Auswahl), die BSG sowie der aktuelle Gesundheitszustand in den letzten 7 Tagen anhand einer Numerischen Rating Skala (0 - 10) ein. Das Gesamtergebnis des DAS28 wird in einer Skala zwischen 0 (fehlende Krankheitsaktivität) und 10 (höchstmögliche Krankheitsaktivität) angegeben. Veränderungen im DAS28 haben unter anderem einen hohen Einfluss auf die Beurteilung des Therapieerfolgs und weitere Therapieentscheidungen für RA Patienten (Malysheva et al. 2015).

2.4.2 Handkraftmessung mittels Vigorimetrie

Zu den Messzeitpunkten T0 und T1 wurde bei allen Patienten der drei Gruppen (LP, HBW und KG) die Griffkraft mittels Vigorimeter gemessen. Es wurde ein hydraulischer Handkraftmesser verwendet. Das Vigorimeter wurde auf die Handgröße des Patienten angepasst und der sitzende Patient gebeten mit voller Kraft den Griff zu komprimieren. Ein analoger Zeiger bezifferte so die Griffkraft in Kilogramm. Dieser Vorgang wurde jeweils für die rechte und linke Hand durchgeführt.

Abbildung 10: Hydraulisches Vigorimeter



Eigene Aufnahme

2.4.3 Synovialitis Score mittels Ultraschalluntersuchung

Zur Diagnostik wurde das Ultraschallgerät MyLab™ Twice mit einem Linearschallkopf und XFlow Doppler Technologie der Firma ESAOTE Biomedica Deutschland GmbH, Köln verwendet. Bei allen Patienten wurde vor (T0) und nach den Kälteanwendungen (T1) die Handgelenke und alle MCP-Gelenke beider Hände per Ultraschall untersucht. Das Ausmaß der Synovialitis im B-Bild-Ultraschall wurde semiquantitativ (0–3)

beurteilt (Scheel et al. 2005). Das Ausmaß der Power-Doppler-Aktivität wurde semiquantitativ (0–3) beurteilt (Szkudlarek et al. 2003). Das Ausmaß des Gelenkergusses wurde ebenfalls semiquantitativ (0–3) beurteilt (Schmidt et al. 2004).

Gemessen wurden mittels Standardschnittebene der rheumatologischen Ultraschall Diagnostik (Colebatch et al. 2013). Die Handgelenke wurden von dorsal über dem Radiocarpalgelenk im Longitudinalschnitt untersucht. Die MCP-Gelenke wurden von volar ebenfalls im Longitudinalschnitt untersucht.

Abbildung 11: Handgelenk rechts, Synovialitis mit Power-Doppler Aktivität und Erguss, zudem Tenosynovitis



Eigene Aufnahme

2.4.4 Laborchemische Analysen

In allen Gruppen erfolgte zu den Messzeitpunkten T0 und T1 die Gewinnung von Serum- und Plasmaproben. Alle Proben wurden sofort bis zur laborchemischen Bestimmung bei -20°C tiefgefroren. Die Analysen zur Ermittlung der Konzentrationen von IL-6 und IL-10 erfolgten im rheumatologischen Forschungslabor „Franz-Groedel-Institut“ der Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim. Zusätzlich wurden Blutproben entnommen, die direkt zur laborchemischen Bestimmung des CRPs, sowie der BSG verwendet wurden.

2.4.4.1 Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und C-reaktives Protein (CRP)

Die Messung erfolgte im hauseigenen Labor des Rheumazentrum Mittelhessen, Bad Endbach. Die Messung des CRPs (in mg/l) erfolgte mittels Immunnephelometrie (N Latex CRP mono, CSL Behring GmbH, Marburg).

Zur Bestimmung der BSG (mm in der 1 h) wurden die Blutproben durch ein Sarstedt S 2000 Tischgerät automatisch mittels Lichtschranke nach einer Stunde bestimmt. Sie befanden sich in S-Sedivetten® 3,5 ml/4NC der Firma SARSTEDT AG & CO, Nümbrecht.

2.4.4.2 Zytokine: Interleukin-6 (IL-6) und Interleukin-10 (IL-10)

Zum Nachweis der Serumkonzentrationen von IL-6 und IL-10 (jeweils in pg/ml) wurde die Enzyme-linked Immunosorbent Assay-Technik (ELISA-Technik) gemäß der Herstellerangabe verwendet. Es wurde das Human IL-6 Quantikine ELISA Kit und das Human IL-10 Quantikine ELISA Kit, beide von der Firma „R&D Systems GmbH – Bio-Techne GmbH“, Wiesbaden, verwendet. Messbereich beider Zytokine: 3,13-300 pg/ml.

Die Quantifizierung erfolgte mittels eines Sunrise ELISA readers (Tecan Deutschland GmbH, Crailsheim) und der dazugehörigen Software (Magellan 5). Im Anschluss wurden die Daten in eine Microsoft Excel-Datei exportiert.

Die Zytokinanalysen werden nicht standardmäßig klinisch eingesetzt, sondern nur zu wissenschaftlichen Zwecken, daher kann kein Normbereich angegeben werden.

2.5 Lokale Kryotherapie – Lehm packungen und Heublumenextraktwickel

Patienten der beiden Interventionsgruppen LP und HBW erhielten jeweils 7 serielle Kälteanwendungen an den Händen und Handgelenken, wobei im zweitägigen Abstand behandelt wurde.

Sowohl der Lehm als auch das Heublumenextrakt wurde leicht gekühlt mit einer Temperatur von 17 °C angewandt.

Die Patienten der Gruppe LP bekamen Wickel mit einer Schichtdicke von 1 cm um ihre Hände und Handgelenke. Die Dauer der Anwendung betrug 20 Minuten, währenddessen der Lehm antrocknete. Anschließend wurden die Umschläge entfernt und die Hände gereinigt.

Patienten der Gruppe HBW erhielten ebenfalls Umschläge mit einer Schichtdicke von 1 cm. Die Umschläge wurden mit einem Gemisch aus Heublumenextrakt und kühlem Wasser getränkt. Die Anwendung dauerte 20 Minuten und die getrockneten Umschläge wurden danach entfernt und die Hände der Patienten abgespült.

Die Patienten lagen bei den Anwendungen zumeist auf einer medizinischen Behandlungsliege, konnten aber bei Bewegungseinschränkungen auch im Sitzen therapiert werden.

Abbildung 12: Feuchter Lehm bereit zur Anwendung



Eigene Aufnahme

Abbildung 13: Lehmwickel in Vorbereitung



Eigene Aufnahme

Abbildung 14: Ruhender Patient mit Wickel



Eigene Aufnahme

2.6 Statistische Datenauswertung

Die deskriptive Darstellung der metrisch skalierten Parameter erfolgt tabellarisch mit der Darstellung des arithmetischen Mittelwertes, der Standardabweichung und eines 95%-Konfidenzintervalls für den Mittelwert. Als alternative Lage- und Streuungsmaße sind der Median (50%-Perzentil) und der Interquartilbereich, d.h. das Intervall des 25% und 75% Perzentil, angegeben.

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

Somit wurden Vergleiche zwischen Gruppen mit dem nichtparametrischen Kruskal Wallis Test durchgeführt. Multiple Vergleiche wurden mit dem nichtparametrischen Dunn Test durchgeführt.

Für Vergleiche von Beobachtungszeitpunkten innerhalb einer Gruppe wurde der nichtparametrische Wilcoxon-Test verwendet. Die Signifikanzniveaus der univariaten statistischen Tests wurden nach Bonferroni-Holm korrigiert.

Als multivariates statistischen Verfahren zur Beurteilung des zeitlichen Verlaufs von Parametern bei drei Messzeitpunkten wurde eine nichtparametrische Messwiederholungsanalyse nach Brunner durchgeführt.

Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgt durch Boxplots.

Das Alpha-Niveau der Studie liegt bei $p=0,05$. Die Auswertung erfolgte mit dem Programm R für Windows Version 3.6.3 (Mogk 2021).

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Tabelle 4: Abgeschlossene Studienteilnehmer

	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe Lehmpackungen	Interventionsgruppe Heublumenwickel
Durchschnittsalter	60,57 Jahre	67,32 Jahre	60,15 Jahre
Frauen	16	23	23
Männer	5	5	3
Gesamtanzahl	21	28	26

Alle Patienten befanden sich in stationärer Behandlung im Rheumazentrum Mittelhessen in Bad Endbach. Sie erhielten seriell 7 lokale Kältebehandlungen im zweitägigen Abstand mit Lehmpackungen oder Heublumenextraktwickel an den Händen und Handgelenken im Rahmen einer 16-tägigen multimodalen rheumatologischen Komplexbehandlung (MRKB).

Die Lehm- und Heublumenanwendungen erfolgten hierbei jeweils als Add-on im Zuge einer stationären MRKB. Die Kontrollgruppe erhielt keinerlei Kälteanwendungen an Händen oder Handgelenken, sondern nur die MRKB im Rahmen des stationären Aufenthalts.

3.2 Outcome-Parameter

Alle erhobenen Daten der drei Gruppen wurden im Rahmen der statistischen Auswertung im Verhältnis zueinander ausgewertet und gegenübergestellt.

3.2.1 Schmerzstärke (VAS)

Tabelle 5: Auswertung Ergebnisse VAS in Kontrollgruppe und Interventionsgruppen

	Kontrollgruppe			Interventionsgruppe Lehmpackungen			Interventionsgruppe Heublumenwickel		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2
Mittelwert	62,38	42,29	57,00	65,36	45,71	58,57	68,85	45,38	53,73
Standardabweichung	10,91	16,57	12,61	17,32	17,52	23,37	12,43	15,81	25,73
Median	60,00	50,00	60,00	70,00	50,00	60,00	70,00	45,00	60,00

Abkürzungen: T0: Messzeitpunkt vor seriellen Kälteanwendungen, T1: Messzeitpunkt nach 7 seriellen Kälteanwendungen, T2: Messzeitpunkt 3 Monate nach seriellen Kälteanwendungen.

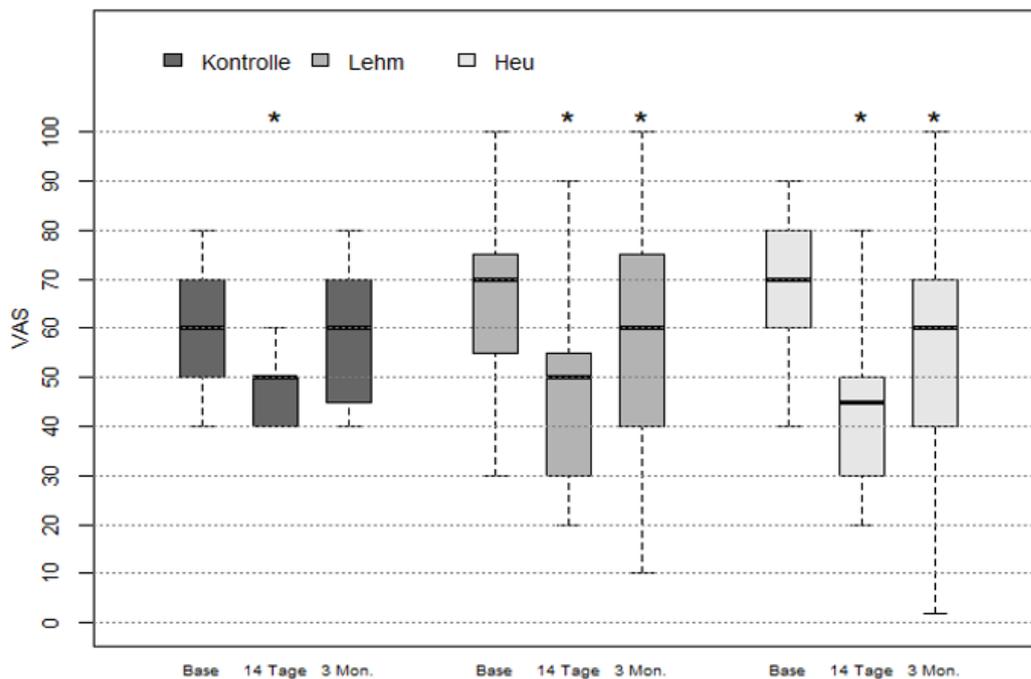
Tabelle 6: Auswertung Ergebnisse VAS innerhalb einer Gruppe im zeitlichen Verlauf

	T0 vs. T1	T0 vs. T2
Kontrollgruppe	p < 0,001	p = 0,012
Interventionsgruppe Lehmpackungen	p < 0,001	p = 0,029
Interventionsgruppe Heublumenwickel	p < 0,001	p = 0,037

p-Werte des Wilcoxon Test

Abkürzungen: T0: Messzeitpunkt vor seriellen Kälteanwendungen, T1: Messzeitpunkt nach 7 seriellen Kälteanwendungen, T2: Messzeitpunkt 3 Monate nach seriellen Kälteanwendungen.

Abbildung 15: Schmerzstärke (VAS) - Vergleich der drei Gruppen im zeitlichen Verlauf



Ein * markiert den signifikanten Unterschied ($p < 0,05$ nach Wilcoxon Test) innerhalb der jeweiligen Gruppe (Gruppe wird fixiert betrachtet) vom jeweiligen Zeitpunkt (14 Tage, 3 Monate) im Vergleich zum Ausgangswert (Base).

Sowohl in der Kontrollgruppe als auch in den beiden Interventionsgruppen lassen sich zum Messzeitpunkt T1 (14 Tage) signifikante Unterschiede (Kontrolle: $p < 0,001$, LP: $p < 0,001$, HBW: $p < 0,001$) der Schmerzstärke im Sinne einer Besserung im Vergleich zum Messzeitpunkt T0 (Base) feststellen.

Zum Messzeitpunkt T2 (3 Monate) sind nur noch in den beiden Interventionsgruppen signifikante Unterschiede im Vergleich zum Messzeitpunkt T0 (Base) feststellbar (LP: $p = 0,029$, HBW: $p = 0,037$).

Im Vergleich der drei Gruppen miteinander im zeitlichen Verlauf im Sinne des Kruskal Wallis Tests konnte zu keinem Messzeitpunkt ein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

3.2.2 Handfunktionsfragebogen (MHOQ)

Tabelle 7: Auswertung Ergebnisse MHOQ in Kontrollgruppe und Interventionsgruppen

	Kontrollgruppe			Interventionsgruppe Lehmpackungen			Interventionsgruppe Heublumenwickel		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2
Mittelwert	52,10	59,24	49,80	44,75	53,86	46,43	42,85	56,81	55,41
Standardabweichung	14,41	15,41	14,20	16,80	18,57	22,23	16,01	17,48	22,47
Median	49,00	55,00	51,00	40,50	53,50	46,00	43,50	56,00	54,50

Alle Werte sind in % angegeben.

Abkürzungen: T0: Messzeitpunkt vor seriellen Kälteanwendungen, T1: Messzeitpunkt nach 7 seriellen Kälteanwendungen, T2: Messzeitpunkt 3 Monate nach seriellen Kälteanwendungen.

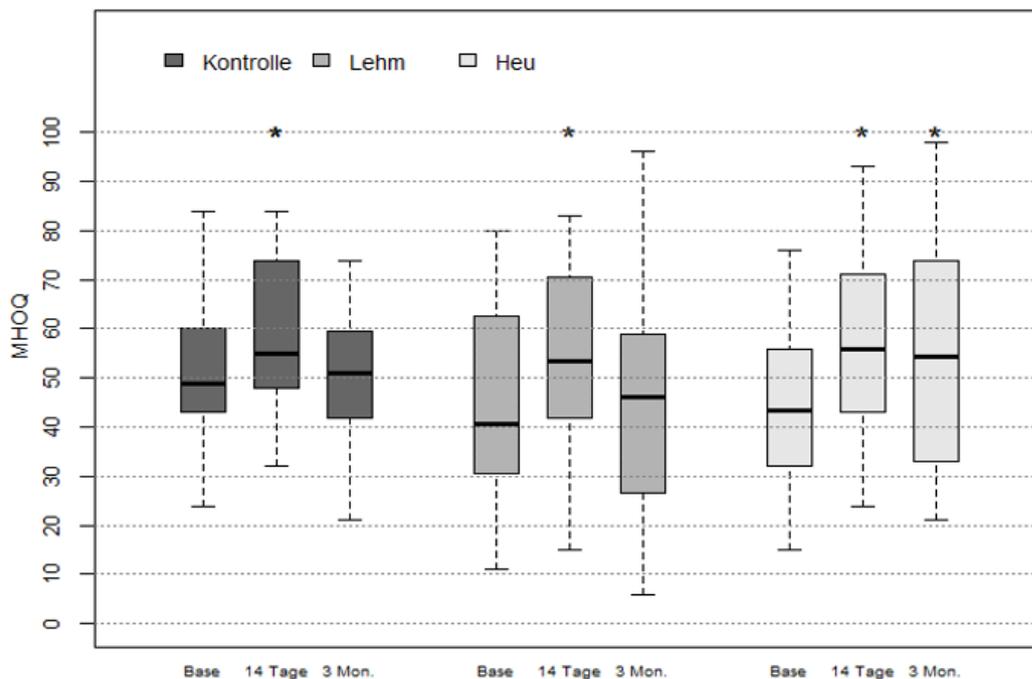
Tabelle 8: Auswertung Ergebnisse MHOQ innerhalb einer Gruppe im zeitlichen Verlauf

	T0 vs. T1	T0 vs. T2
Kontrollgruppe	p < 0,001	p = 0,307
Interventionsgruppe Lehmpackungen	p < 0,001	p = 0,604
Interventionsgruppe Heublumenwickel	p < 0,001	p = 0,005

p-Werte des Wilcoxon Test

Abkürzungen: T0: Messzeitpunkt vor seriellen Kälteanwendungen, T1: Messzeitpunkt nach 7 seriellen Kälteanwendungen, T2: Messzeitpunkt 3 Monate nach seriellen Kälteanwendungen.

Abbildung 16: Handfunktion (MHOQ) - Vergleich der drei Gruppen im zeitlichen Verlauf



Ein * markiert den signifikanten Unterschied ($p < 0,05$ nach Wilcoxon Test) innerhalb der jeweiligen Gruppe (Gruppe wird fixiert betrachtet) vom jeweiligen Zeitpunkt (14 Tage, 3 Monate) im Vergleich zum Ausgangswert (Base).

Sowohl in der Kontrollgruppe als auch in den beiden Interventionsgruppen lassen sich zum Messzeitpunkt T1 (14 Tage) signifikante Unterschiede (Kontrolle: $p < 0,001$, LP: $p < 0,001$, HBW: $p < 0,001$) der Handfunktion im Sinne einer Besserung im Vergleich zum Messzeitpunkt T0 (Base) feststellen.

Zum Messzeitpunkt T2 (3 Monate) ist nur noch in der Interventionsgruppe Heublumenwickel ein signifikanter Unterschied im Vergleich zum Messzeitpunkt T0 (Base) feststellbar (HBW: $p = 0,005$).

Im Vergleich der drei Gruppen miteinander im zeitlichen Verlauf im Sinne des Kruskal Wallis Tests konnte zu den Messzeitpunkten T1 und T2 nur bei der Interventionsgruppe Heublumenwickel im Vergleich mit der Kontrollgruppe ein signifikanter Unterschied festgestellt werden (T1: Kontrolle vs. HBW: $p = 0,019$ und T2: Kontrolle vs. HBW: $p = 0,007$).

3.2.3 Körperliche Funktionskapazität (FFbH)

Tabelle 9: Auswertung Ergebnisse FFbH in Kontrollgruppe und Interventionsgruppen

	Kontrollgruppe			Interventionsgruppe Lehmpackungen			Interventionsgruppe Heublumenwickel		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2
Mittelwert	60,00	61,00	58,00	54,00	57,00	54,00	54,00	61,00	61,00
Standardabweichung	26,00	25,00	23,00	20,00	20,00	24,00	17,00	20,00	24,00
Median	58,00	67,00	55,00	55,00	61,00	55,00	55,00	60,00	57,00

Alle Werte sind in % angegeben.

Abkürzungen: T0: Messzeitpunkt vor seriellen Kälteanwendungen, T1: Messzeitpunkt nach 7 seriellen Kälteanwendungen, T2: Messzeitpunkt 3 Monate nach seriellen Kälteanwendungen.

Tabelle 10: Auswertung Ergebnisse FFbH innerhalb einer Gruppe im zeitlichen Verlauf

	T0 vs. T1	T0 vs. T2
Kontrollgruppe	p = 0,377	p = 0,348
Interventionsgruppe Lehmpackungen	p = 0,061	p = 0,983
Interventionsgruppe Heublumenwickel	p < 0,001	p = 0,074

p-Werte des Wilcoxon Test

Abkürzungen: T0: Messzeitpunkt vor seriellen Kälteanwendungen, T1: Messzeitpunkt nach 7 seriellen Kälteanwendungen, T2: Messzeitpunkt 3 Monate nach seriellen Kälteanwendungen.

Lediglich in der Interventionsgruppe Heublumenwickel lassen sich zum Messzeitpunkt T1 (14 Tage) signifikante Unterschiede (HBW: $p < 0,001$) der körperlichen Funktionskapazität im Sinne einer Besserung im Vergleich zum Messzeitpunkt T0 (Base) feststellen.

Zum Messzeitpunkt T2 (3 Monate) ist in keiner Gruppe mehr ein signifikanter Unterschied im Vergleich zum Messzeitpunkt T0 (Base) feststellbar.

Im Vergleich der drei Gruppen miteinander im zeitlichen Verlauf im Sinne des Kruskal Wallis Tests konnte zu den Messzeitpunkten T1 und T2 lediglich für die Interventionsgruppe Heublumenwickel im Vergleich mit der Kontrollgruppe ein signifikanter Unterschied festgestellt werden (T1: Kontrolle vs. HBW: $p = 0,019$ und T2: Kontrolle vs. HBW: $p = 0,007$).

Im Vergleich der drei Gruppen miteinander im zeitlichen Verlauf im Sinne des Kruskal Wallis Tests konnte zu dem Messzeitpunkt T1 nur bei der Interventionsgruppe Heublumenwickel im Vergleich mit der Kontrollgruppe ein signifikanter Unterschied festgestellt werden (T1: Kontrolle vs. HBW: $p = 0,010$).

3.2.4 Selbstständigkeit (HAQ)

Tabelle 11: Auswertung Ergebnisse HAQ in Kontrollgruppe und Interventionsgruppen

	Kontrollgruppe			Interventionsgruppe Lehmpackungen			Interventionsgruppe Heublumenwickel		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2
Mittelwert	1,32	1,24	1,30	1,43	1,33	1,41	1,39	1,33	1,25
Standardabweichung	0,66	0,63	0,66	0,59	0,61	0,68	0,55	0,61	0,77
Median	1,40	1,30	1,20	1,40	1,20	1,40	1,40	1,10	1,40

Abkürzungen: T0: Messzeitpunkt vor seriellen Kälteanwendungen, T1: Messzeitpunkt nach 7 seriellen Kälteanwendungen, T2: Messzeitpunkt 3 Monate nach seriellen Kälteanwendungen.

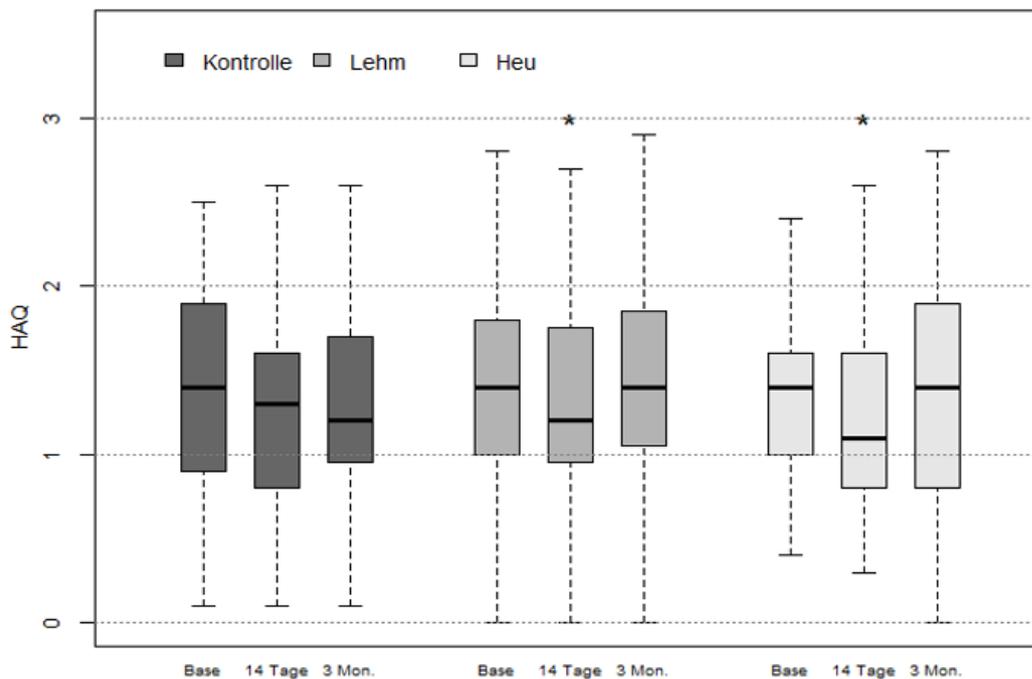
Tabelle 12: Auswertung Ergebnisse HAQ innerhalb einer Gruppe im zeitlichen Verlauf

	T0 vs. T1	T0 vs. T2
Kontrollgruppe	p = 0,210	p = 0,862
Interventionsgruppe Lehmpackungen	p = 0,048	p = 0,079
Interventionsgruppe Heublumenwickel	p = 0,006	p = 0,077

p-Werte des Wilcoxon Test

Abkürzungen: T0: Messzeitpunkt vor seriellen Kälteanwendungen, T1: Messzeitpunkt nach 7 seriellen Kälteanwendungen, T2: Messzeitpunkt 3 Monate nach seriellen Kälteanwendungen.

Abbildung 17: Selbstständigkeit (HAQ) - Vergleich der drei Gruppen im zeitlichen Verlauf



Ein * markiert den signifikanten Unterschied ($p < 0,05$ nach Wilcoxon Test) innerhalb der jeweiligen Gruppe (Gruppe wird fixiert betrachtet) vom jeweiligen Zeitpunkt (14 Tage, 3 Monate) im Vergleich zum Ausgangswert (Base).

Sowohl in der Interventionsgruppe Lehm packungen als auch in der Interventionsgruppe Heublumenwickel lassen sich zum Messzeitpunkt T1 (14 Tage) signifikante Unterschiede (LP: $p = 0,048$, HBW: $p = 0,006$) der Selbstständigkeit im Sinne einer Besserung im Vergleich zum Messzeitpunkt T0 (Base) feststellen.

Zum Messzeitpunkt T2 (3 Monate) ist in keiner Gruppe mehr ein signifikanter Unterschied im Vergleich zum Messzeitpunkt T0 (Base) feststellbar.

Im Vergleich der drei Gruppen miteinander im zeitlichen Verlauf im Sinne des Kruskal Wallis Tests konnte zu keinem Messzeitpunkt ein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

3.2.5 Krankheitsaktivität (DAS28)

Tabelle 13: Auswertung Ergebnisse DAS28 in Kontrollgruppe und Interventionsgruppen

	Kontrollgruppe			Interventionsgruppe Lehmpackungen			Interventionsgruppe Heublumenwickel		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2
Mittelwert	4,54	3,98	X	4,98	3,89	X	5,04	4,13	X
Standardabweichung	1,08	1,28	X	1,23	0,77	X	1,34	1,55	X
Median	4,60	3,90	X	4,95	4,00	X	5,10	4,00	X

Keine Erhebung des DAS28 zum Zeitpunkt T2.

Abkürzungen: T0: Messzeitpunkt vor seriellen Kälteanwendungen, T1: Messzeitpunkt nach 7 seriellen Kälteanwendungen, T2: Messzeitpunkt 3 Monate nach seriellen Kälteanwendungen.

Tabelle 14: Auswertung Ergebnisse DAS28 innerhalb einer Gruppe im zeitlichen Verlauf

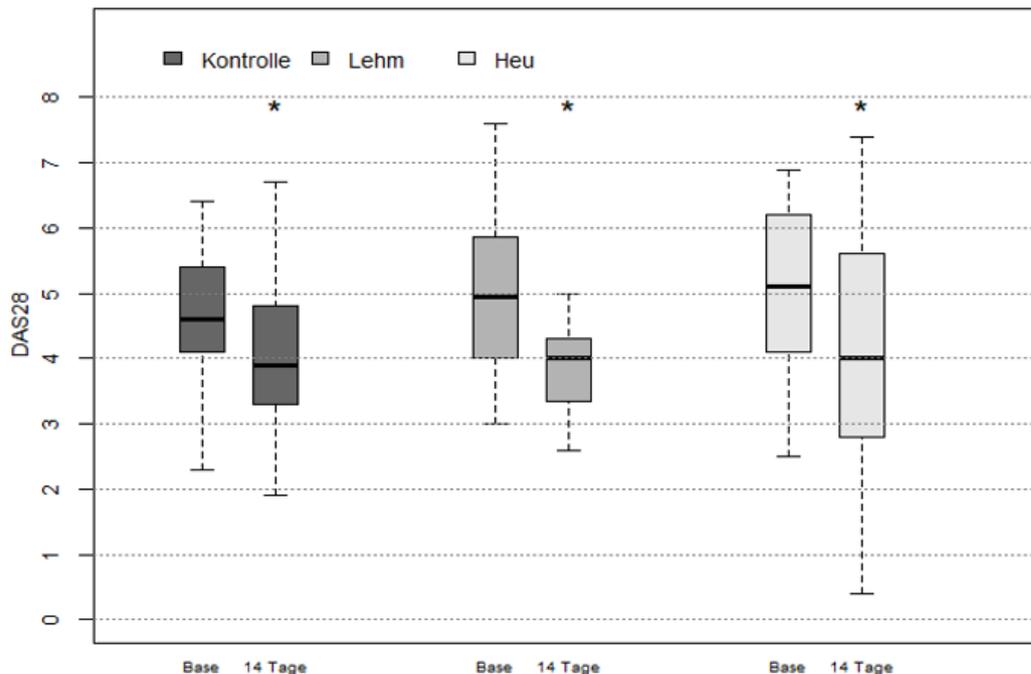
	T0 vs. T1	T0 vs. T2
Kontrollgruppe	p = 0,001	X
Interventionsgruppe Lehmpackungen	p < 0,001	X
Interventionsgruppe Heublumenwickel	p < 0,001	X

p-Werte des Wilcoxon Test

Keine Erhebung des DAS28 zum Zeitpunkt T2.

Abkürzungen: T0: Messzeitpunkt vor seriellen Kälteanwendungen, T1: Messzeitpunkt nach 7 seriellen Kälteanwendungen, T2: Messzeitpunkt 3 Monate nach seriellen Kälteanwendungen.

Abbildung 18: Krankheitsaktivität (DAS28) - Vergleich der drei Gruppen im zeitlichen Verlauf



Ein * markiert den signifikanten Unterschied ($p < 0,05$ nach Wilcoxon Test) innerhalb der jeweiligen Gruppe (Gruppe wird fixiert betrachtet) vom jeweiligen Zeitpunkt (14 Tage, 3 Monate) im Vergleich zum Ausgangswert (Base).

Sowohl in der Kontrollgruppe als auch in den beiden Interventionsgruppen lassen sich zum Messzeitpunkt T1 (14 Tage) signifikante Unterschiede (Kontrolle: $p = 0,001$, LP: $p < 0,001$, HBW: $p < 0,001$) der Krankheitsaktivität im Sinne einer Besserung im Vergleich zum Messzeitpunkt T0 (Base) feststellen.

Zum Messzeitpunkt T2 (3 Monate) wurden der DAS28 nicht bestimmt.

Im Vergleich der drei Gruppen miteinander im zeitlichen Verlauf im Sinne des Kruskal Wallis Tests konnte zu keinem Messzeitpunkt ein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

3.2.6 Handkraftmessung mittels Vigorimetrie

3.2.6.1 Handkraftmessung mittels Vigorimetrie linke Hand

Tabelle 15: Auswertung Ergebnisse Vigorimetrie (kg) links in Kontrollgruppe und Interventionsgruppen

	Kontrollgruppe			Interventionsgruppe Lehmpackungen			Interventionsgruppe Heublumenwickel		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2
Mittelwert	20,38	21,81	X	14,07	18,74	X	17,15	21,50	X
Standardabweichung	11,43	12,93	X	9,51	12,09	X	9,69	11,83	X
Median	18,00	20,00	X	13,00	18,00	X	16,00	21,00	X

Keine Erhebung der Vigorimetrie zum Zeitpunkt T2.

Abkürzungen: T0: Messzeitpunkt vor seriellen Kälteanwendungen, T1: Messzeitpunkt nach 7 seriellen Kälteanwendungen, T2: Messzeitpunkt 3 Monate nach seriellen Kälteanwendungen.

Tabelle 16: Auswertung Ergebnisse Vigorimetrie (kg) links innerhalb einer Gruppe im zeitlichen Verlauf

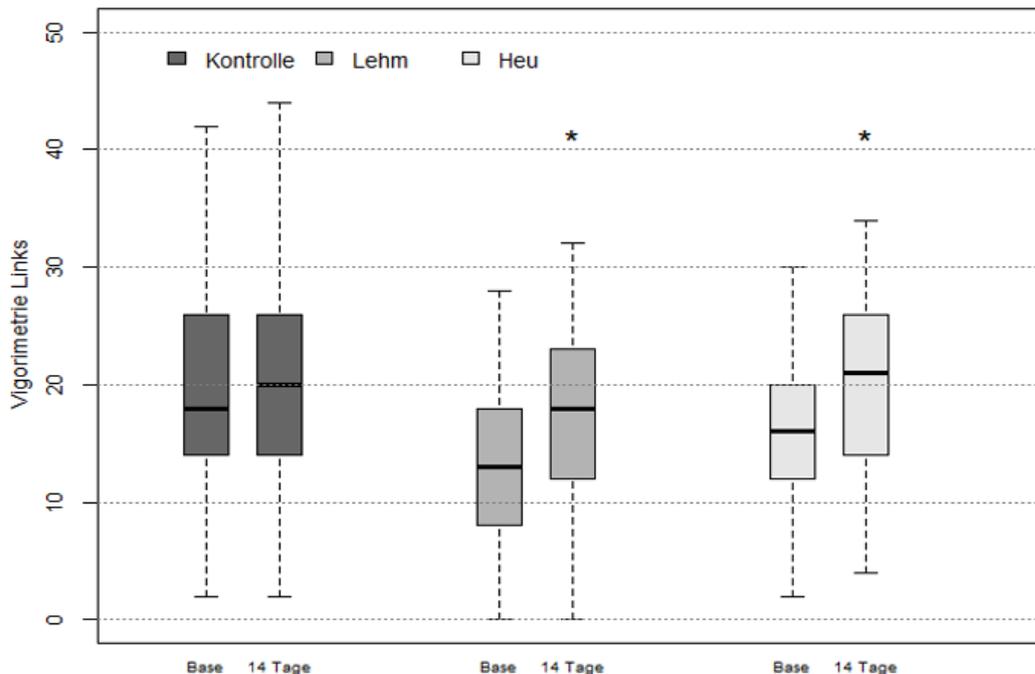
	T0 vs. T1	T0 vs. T2
Kontrollgruppe	p = 0,185	X
Interventionsgruppe Lehmpackungen	p < 0,001	X
Interventionsgruppe Heublumenwickel	p < 0,001	X

p-Werte des Wilcoxon Test

Keine Erhebung der Vigorimetrie zum Zeitpunkt T2.

Abkürzungen: T0: Messzeitpunkt vor seriellen Kälteanwendungen, T1: Messzeitpunkt nach 7 seriellen Kälteanwendungen, T2: Messzeitpunkt 3 Monate nach seriellen Kälteanwendungen.

Abbildung 19: Vigorimetrie (kg) links - Vergleich der drei Gruppen im zeitlichen Verlauf



Ein * markiert den signifikanten Unterschied ($p < 0,05$ nach Wilcoxon Test) innerhalb der jeweiligen Gruppe (Gruppe wird fixiert betrachtet) vom jeweiligen Zeitpunkt (14 Tage, 3 Monate) im Vergleich zum Ausgangswert (Base).

Sowohl in der Interventionsgruppe Lehm packungen als auch in der Interventionsgruppe Heublumenwickel lassen sich zum Messzeitpunkt T1 (14 Tage) signifikante Unterschiede (LP: $p < 0,001$, HBW: $p < 0,001$) der Vigorimetrie im Sinne einer Besserung der Griffkraft im Vergleich zum Messzeitpunkt T0 (Base) feststellen.

Zum Messzeitpunkt T2 (3 Monate) wurden die Vigorimetrie nicht bestimmt.

Im Vergleich der drei Gruppen miteinander im zeitlichen Verlauf im Sinne des Kruskal Wallis Tests konnte zu dem Messzeitpunkt T1 bei den Interventionsgruppen Lehm packungen und Heublumenwickel im Vergleich mit der Kontrollgruppe ein signifikanter Unterschied festgestellt werden (T1: Kontrolle vs. LP: $p = 0,024$ und T1: Kontrolle vs. HBW: $p = 0,006$).

3.2.6.1 Handkraftmessung mittels Vigorimetrie rechte Hand

Tabelle 17: Auswertung Ergebnisse Vigorimetrie (kg) rechts in Kontrollgruppe und Interventionsgruppen

	Kontrollgruppe			Interventionsgruppe Lehmpackungen			Interventionsgruppe Heublumenwickel		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2
Mittelwert	20,10	22,71	X	16,54	22,51	X	17,92	23,12	X
Standardabweichung	12,48	14,57	X	7,51	11,18	X	9,18	10,18	X
Median	18,00	20,00	X	16,00	20,00	X	18,00	22,00	X

Keine Erhebung der Vigorimetrie zum Zeitpunkt T2.

Abkürzungen: T0: Messzeitpunkt vor seriellen Kälteanwendungen, T1: Messzeitpunkt nach 7 seriellen Kälteanwendungen, T2: Messzeitpunkt 3 Monate nach seriellen Kälteanwendungen.

Tabelle 18: Auswertung Ergebnisse Vigorimetrie (kg) rechts innerhalb einer Gruppe im zeitlichen Verlauf

	T0 vs. T1	T0 vs. T2
Kontrollgruppe	p = 0,046	X
Interventionsgruppe Lehmpackungen	p < 0,001	X
Interventionsgruppe Heublumenwickel	p < 0,001	X

p-Werte des Wilcoxon Test

Keine Erhebung der Vigorimetrie zum Zeitpunkt T2.

Abkürzungen: T0: Messzeitpunkt vor seriellen Kälteanwendungen, T1: Messzeitpunkt nach 7 seriellen Kälteanwendungen, T2: Messzeitpunkt 3 Monate nach seriellen Kälteanwendungen.

Sowohl in der Kontrollgruppe als auch in den beiden Interventionsgruppen lassen sich zum Messzeitpunkt T1 (14 Tage) signifikante Unterschiede (Kontrolle: p = 0,046, LP: p < 0,001, HBW: p < 0,001) der Vigorimetrie im Sinne einer Besserung der Griffkraft im Vergleich zum Messzeitpunkt T0 (Base) feststellen.

Zum Messzeitpunkt T2 (3 Monate) wurden die Vigorimetrie nicht bestimmt.

Im Vergleich der drei Gruppen miteinander im zeitlichen Verlauf im Sinne des Kruskal Wallis Tests konnte zu keinem Messzeitpunkt ein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

3.2.7 Synovialitis Score mittels Ultraschalluntersuchung

3.2.7.1 Ultraschalluntersuchung Power-Doppler-Aktivität HG linke Hand

Tabelle 19: Auswertung Ergebnisse Ultraschalluntersuchung Power Doppler HG links in Kontrollgruppe und Interventionsgruppen

	Kontrollgruppe			Interventionsgruppe Lehmpackungen			Interventionsgruppe Heublumenwickel		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2
Mittelwert	1,00	1,19	X	1,18	0,96	X	0,88	0,65	X
Standardabweichung	1,05	1,03	X	1,06	1,00	X	0,99	0,85	X
Median	1,00	2,00	X	1,00	1,00	X	1,00	0,00	X

Keine Erhebung der Ultraschalluntersuchung zum Zeitpunkt T2.

Abkürzungen: T0: Messzeitpunkt vor seriellen Kälteanwendungen, T1: Messzeitpunkt nach 7 seriellen Kälteanwendungen, T2: Messzeitpunkt 3 Monate nach seriellen Kälteanwendungen.

Tabelle 20: Auswertung Ergebnisse Ultraschalluntersuchung Power Doppler HG links innerhalb einer Gruppe im zeitlichen Verlauf

	T0 vs. T1	T0 vs. T2
Kontrollgruppe	p = 0,469	X
Interventionsgruppe Lehmpackungen	p = 0,070	X
Interventionsgruppe Heublumenwickel	p = 0,031	X

p-Werte des Wilcoxon Test

Keine Erhebung der Ultraschalluntersuchung zum Zeitpunkt T2.

Abkürzungen: T0: Messzeitpunkt vor seriellen Kälteanwendungen, T1: Messzeitpunkt nach 7 seriellen Kälteanwendungen, T2: Messzeitpunkt 3 Monate nach seriellen Kälteanwendungen.

Lediglich in der Interventionsgruppe Heublumenwickel lassen sich zum Messzeitpunkt T1 (14 Tage) signifikante Unterschiede (HBW: p = 0,031) der Power Doppler Aktivität im Sinne einer Besserung in der Ultraschalluntersuchung im Vergleich zum Messzeitpunkt T0 (Base) feststellen.

Zum Messzeitpunkt T2 (3 Monate) wurden die Ultraschalluntersuchungen nicht bestimmt.

Im Vergleich der drei Gruppen miteinander im zeitlichen Verlauf im Sinne des Kruskal Wallis Tests konnte zu keinem Messzeitpunkt ein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

3.2.7.2 Ultraschalluntersuchung Power-Doppler-Aktivität HG rechte Hand

Tabelle 21: Auswertung Ergebnisse Ultraschalluntersuchung Power Doppler HG rechts in Kontrollgruppe und Interventionsgruppen

	Kontrollgruppe			Interventionsgruppe Lehmpackungen			Interventionsgruppe Heublumenwickel		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2
Mittelwert	1,19	1,14	X	1,46	1,36	X	1,04	0,77	X
Standardabweichung	1,03	0,96	X	1,14	1,06	X	0,96	0,86	X
Median	1,00	1,00	X	2,00	1,50	X	1,00	1,00	X

Keine Erhebung der Ultraschalluntersuchung zum Zeitpunkt T2.

Abkürzungen: T0: Messzeitpunkt vor seriellen Kälteanwendungen, T1: Messzeitpunkt nach 7 seriellen Kälteanwendungen, T2: Messzeitpunkt 3 Monate nach seriellen Kälteanwendungen.

Tabelle 22: Auswertung Ergebnisse Ultraschalluntersuchung Power Doppler HG rechts innerhalb einer Gruppe im zeitlichen Verlauf

	T0 vs. T1	T0 vs. T2
Kontrollgruppe	p = 0,999	X
Interventionsgruppe Lehmpackungen	p = 0,375	X
Interventionsgruppe Heublumenwickel	p = 0,016	X

p-Werte des Wilcoxon Test

Keine Erhebung der Ultraschalluntersuchung zum Zeitpunkt T2.

Abkürzungen: T0: Messzeitpunkt vor seriellen Kälteanwendungen, T1: Messzeitpunkt nach 7 seriellen Kälteanwendungen, T2: Messzeitpunkt 3 Monate nach seriellen Kälteanwendungen.

Lediglich in der Interventionsgruppe Heublumenwickel lassen sich zum Messzeitpunkt T1 (14 Tage) signifikante Unterschiede (HBW: $p = 0,016$) der Power Doppler Aktivität im Sinne einer Besserung in der Ultraschalluntersuchung im Vergleich zum Messzeitpunkt T0 (Base) feststellen.

Zum Messzeitpunkt T2 (3 Monate) wurden die Ultraschalluntersuchungen nicht bestimmt.

Im Vergleich der drei Gruppen miteinander im zeitlichen Verlauf im Sinne des Kruskal Wallis Tests konnte zu keinem Messzeitpunkt ein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

3.2.7.3 Ultraschalluntersuchung Power-Doppler-Aktivität MCP linke Hand

Tabelle 23: Auswertung Ergebnisse Ultraschalluntersuchung Power Doppler MCP links in Kontrollgruppe und Interventionsgruppen

	Kontrollgruppe			Interventionsgruppe Lehmpackungen			Interventionsgruppe Heublumenwickel		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2
Mittelwert	0,71	0,95	X	0,86	0,64	X	1,12	0,65	X
Standardabweichung	0,96	1,07	X	0,97	0,95	X	1,11	0,85	X
Median	0,00	1,00	X	1,00	0,00	X	1,00	0,00	X

Keine Erhebung der Ultraschalluntersuchung zum Zeitpunkt T2.

Abkürzungen: T0: Messzeitpunkt vor seriellen Kälteanwendungen, T1: Messzeitpunkt nach 7 seriellen Kälteanwendungen, T2: Messzeitpunkt 3 Monate nach seriellen Kälteanwendungen.

Tabelle 24: Auswertung Ergebnisse Ultraschalluntersuchung Power Doppler MCP links innerhalb einer Gruppe im zeitlichen Verlauf

	T0 vs. T1	T0 vs. T2
Kontrollgruppe	p = 0,188	X
Interventionsgruppe Lehmpackungen	p = 0,125	X
Interventionsgruppe Heublumenwickel	p = 0,020	X

p-Werte des Wilcoxon Test

Keine Erhebung der Ultraschalluntersuchung zum Zeitpunkt T2.

Abkürzungen: T0: Messzeitpunkt vor seriellen Kälteanwendungen, T1: Messzeitpunkt nach 7 seriellen Kälteanwendungen, T2: Messzeitpunkt 3 Monate nach seriellen Kälteanwendungen.

Lediglich in der Interventionsgruppe Heublumenwickel lassen sich zum Messzeitpunkt T1 (14 Tage) signifikante Unterschiede (HBW: p = 0,020) der Power Doppler Aktivität im Sinne einer Besserung in der Ultraschalluntersuchung im Vergleich zum Messzeitpunkt T0 (Base) feststellen.

Zum Messzeitpunkt T2 (3 Monate) wurden die Ultraschalluntersuchungen nicht bestimmt.

Im Vergleich der drei Gruppen miteinander im zeitlichen Verlauf im Sinne des Kruskal Wallis Tests konnte zu dem Messzeitpunkt T1 nur bei der Interventionsgruppe Heublumenwickel im Vergleich mit der Kontrollgruppe ein signifikanter Unterschied festgestellt werden (T1: Kontrolle vs. HBW: p = 0,010).

3.2.7.4 Ultraschalluntersuchung Power-Doppler-Aktivität MCP rechte Hand

Tabelle 25: Auswertung Ergebnisse Ultraschalluntersuchung Power Doppler MCP rechts in Kontrollgruppe und Interventionsgruppen

	Kontrollgruppe			Interventionsgruppe Lehmpackungen			Interventionsgruppe Heublumenwickel		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2
Mittelwert	1,24	1,33	X	1,11	0,86	X	1,23	0,85	X
Standardabweichung	1,14	1,06	X	0,88	0,85	X	0,99	1,01	X
Median	1,00	1,00	X	1,00	1,00	X	1,00	0,50	X

Keine Erhebung der Ultraschalluntersuchung zum Zeitpunkt T2.

Abkürzungen: T0: Messzeitpunkt vor seriellen Kälteanwendungen, T1: Messzeitpunkt nach 7 seriellen Kälteanwendungen, T2: Messzeitpunkt 3 Monate nach seriellen Kälteanwendungen.

Tabelle 26: Auswertung Ergebnisse Ultraschalluntersuchung Power Doppler MCP rechts innerhalb einer Gruppe im zeitlichen Verlauf

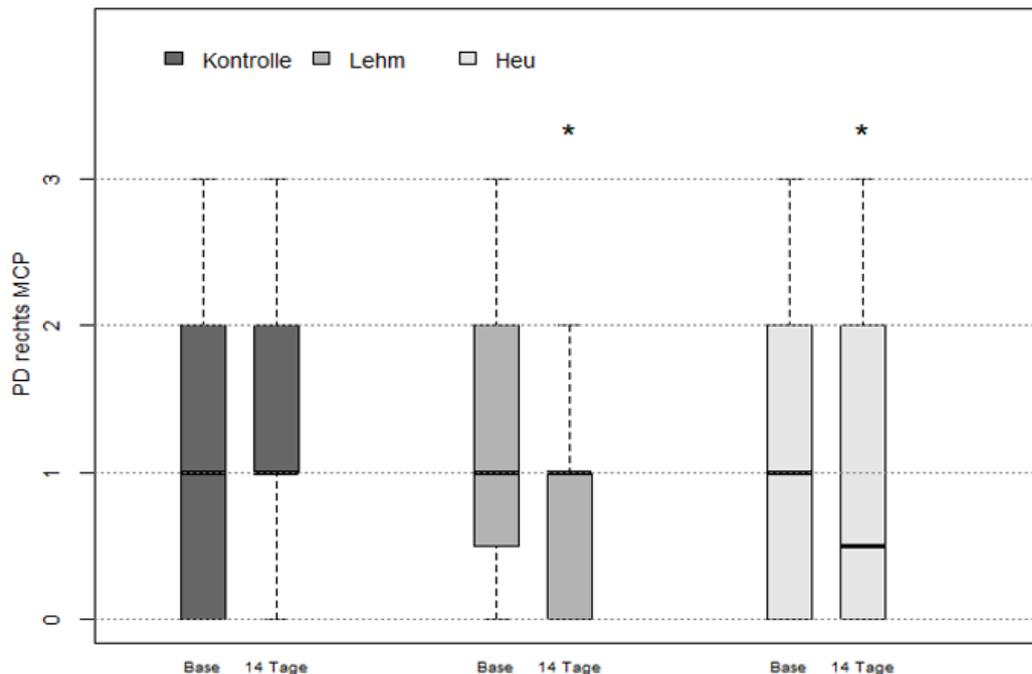
	T0 vs. T1	T0 vs. T2
Kontrollgruppe	p = 0,750	X
Interventionsgruppe Lehmpackungen	p = 0,039	X
Interventionsgruppe Heublumenwickel	p = 0,011	X

p-Werte des Wilcoxon Test

Keine Erhebung der Ultraschalluntersuchung zum Zeitpunkt T2.

Abkürzungen: T0: Messzeitpunkt vor seriellen Kälteanwendungen, T1: Messzeitpunkt nach 7 seriellen Kälteanwendungen, T2: Messzeitpunkt 3 Monate nach seriellen Kälteanwendungen.

Abbildung 20: Ultraschalluntersuchung Power Doppler MCP rechts - Vergleich der drei Gruppen im zeitlichen Verlauf



Ein * markiert den signifikanten Unterschied ($p < 0,05$ nach Wilcoxon Test) innerhalb der jeweiligen Gruppe (Gruppe wird fixiert betrachtet) vom jeweiligen Zeitpunkt (14 Tage, 3 Monate) im Vergleich zum Ausgangswert (Base).

Sowohl in der Interventionsgruppe Lehm packungen als auch in der Interventionsgruppe Heublumenwickel lassen sich zum Messzeitpunkt T1 (14 Tage) signifikante Unterschiede (LP: $p = 0,039$, HBW: $p = 0,011$) der Power Doppler Aktivität im Sinne einer Besserung in der Ultraschalluntersuchung im Vergleich zum Messzeitpunkt T0 (Base) feststellen.

Zum Messzeitpunkt T2 (3 Monate) wurden die Ultraschalluntersuchungen nicht bestimmt.

Im Vergleich der drei Gruppen miteinander im zeitlichen Verlauf im Sinne des Kruskal Wallis Tests konnte zu dem Messzeitpunkt T1 Signifikanzen festgestellt werden. Diese stellten sich in der Nachberechnung als nicht signifikant dar (T1: Kontrolle vs. HBW: $p = 0,078$ und damit $p > 0,050$).

3.2.7.5 Ultraschalluntersuchung Synovialitis HG linke Hand

Tabelle 27: Auswertung Ergebnisse Ultraschalluntersuchung Synovialitis HG links in Kontrollgruppe und Interventionsgruppen

	Kontrollgruppe			Interventionsgruppe Lehmpackungen			Interventionsgruppe Heublumenwickel		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2
Mittelwert	1,52	1,48	X	1,39	1,39	X	1,19	1,15	X
Standardabweichung	0,81	0,75	X	0,79	0,79	X	0,98	1,01	X
Median	1,00	1,00	X	1,00	1,00	X	1,00	1,00	X

Keine Erhebung der Ultraschalluntersuchung zum Zeitpunkt T2.

Abkürzungen: T0: Messzeitpunkt vor seriellen Kälteanwendungen, T1: Messzeitpunkt nach 7 seriellen Kälteanwendungen, T2: Messzeitpunkt 3 Monate nach seriellen Kälteanwendungen.

Tabelle 28: Auswertung Ergebnisse Ultraschalluntersuchung Synovialitis HG links innerhalb einer Gruppe im zeitlichen Verlauf

	T0 vs. T1	T0 vs. T2
Kontrollgruppe	p = 0,999	X
Interventionsgruppe Lehmpackungen	entfällt	X
Interventionsgruppe Heublumenwickel	p = 0,999	X

p-Werte des Wilcoxon Test

Keine Erhebung der Ultraschalluntersuchung zum Zeitpunkt T2.

Abkürzungen: T0: Messzeitpunkt vor seriellen Kälteanwendungen, T1: Messzeitpunkt nach 7 seriellen Kälteanwendungen, T2: Messzeitpunkt 3 Monate nach seriellen Kälteanwendungen.

Weder in der Kontrollgruppe noch in den Interventionsgruppen Lehmpackungen und Heublumenwickel lassen sich zum Messzeitpunkt T1 (14 Tage) signifikante Unterschiede der Synovialitis im Sinne einer Besserung in der Ultraschalluntersuchung im Vergleich zum Messzeitpunkt T0 (Base) feststellen.

Zum Messzeitpunkt T2 (3 Monate) wurden die Ultraschalluntersuchungen nicht bestimmt.

Der rechnerische Vergleich der drei Gruppen miteinander im zeitlichen Verlauf im Sinne des Kruskal Wallis Tests entfiel.

3.2.7.6 Ultraschalluntersuchung Synovialitis HG rechte Hand

Tabelle 29: Auswertung Ergebnisse Ultraschalluntersuchung Synovialitis HG rechts in Kontrollgruppe und Interventionsgruppen

	Kontrollgruppe			Interventionsgruppe Lehmpackungen			Interventionsgruppe Heublumenwickel		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2
Mittelwert	1,48	1,52	X	1,18	1,14	X	1,13	1,13	X
Standardabweichung	0,60	0,60	X	0,72	0,71	X	0,79	0,79	X
Median	2,00	2,00	X	1,00	1,00	X	1,00	1,00	X

Keine Erhebung der Ultraschalluntersuchung zum Zeitpunkt T2.

Abkürzungen: T0: Messzeitpunkt vor seriellen Kälteanwendungen, T1: Messzeitpunkt nach 7 seriellen Kälteanwendungen, T2: Messzeitpunkt 3 Monate nach seriellen Kälteanwendungen.

Tabelle 30: Auswertung Ergebnisse Ultraschalluntersuchung Synovialitis HG rechts innerhalb einer Gruppe im zeitlichen Verlauf

	T0 vs. T1	T0 vs. T2
Kontrollgruppe	p = 0,999	X
Interventionsgruppe Lehmpackungen	p = 0,999	X
Interventionsgruppe Heublumenwickel	entfällt	X

p-Werte des Wilcoxon Test

Keine Erhebung der Ultraschalluntersuchung zum Zeitpunkt T2.

Abkürzungen: T0: Messzeitpunkt vor seriellen Kälteanwendungen, T1: Messzeitpunkt nach 7 seriellen Kälteanwendungen, T2: Messzeitpunkt 3 Monate nach seriellen Kälteanwendungen.

Weder in der Kontrollgruppe noch in den Interventionsgruppen Lehmpackungen und Heublumenwickel lassen sich zum Messzeitpunkt T1 (14 Tage) signifikante Unterschiede der Synovialitis im Sinne einer Besserung in der Ultraschalluntersuchung im Vergleich zum Messzeitpunkt T0 (Base) feststellen.

Zum Messzeitpunkt T2 (3 Monate) wurden die Ultraschalluntersuchungen nicht bestimmt.

Der rechnerische Vergleich der drei Gruppen miteinander im zeitlichen Verlauf im Sinne des Kruskal Wallis Tests entfiel.

3.2.7.7 Ultraschalluntersuchung Synovialitis MCP linke Hand

Tabelle 31: Auswertung Ergebnisse Ultraschalluntersuchung Synovialitis MCP links in Kontrollgruppe und Interventionsgruppen

	Kontrollgruppe			Interventionsgruppe Lehmpackungen			Interventionsgruppe Heublumenwickel		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2
Mittelwert	0,86	0,81	X	0,89	0,86	X	0,81	0,81	X
Standardabweichung	0,73	0,68	X	0,69	0,71	X	0,63	0,63	X
Median	1,00	1,00	X	1,00	1,00	X	1,00	1,00	X

Keine Erhebung der Ultraschalluntersuchung zum Zeitpunkt T2.

Abkürzungen: T0: Messzeitpunkt vor seriellen Kälteanwendungen, T1: Messzeitpunkt nach 7 seriellen Kälteanwendungen, T2: Messzeitpunkt 3 Monate nach seriellen Kälteanwendungen.

Tabelle 32: Auswertung Ergebnisse Ultraschalluntersuchung Synovialitis MCP links innerhalb einer Gruppe im zeitlichen Verlauf

	T0 vs. T1	T0 vs. T2
Kontrollgruppe	p = 0,999	X
Interventionsgruppe Lehmpackungen	p = 0,999	X
Interventionsgruppe Heublumenwickel	entfällt	X

p-Werte des Wilcoxon Test

Keine Erhebung der Ultraschalluntersuchung zum Zeitpunkt T2.

Abkürzungen: T0: Messzeitpunkt vor seriellen Kälteanwendungen, T1: Messzeitpunkt nach 7 seriellen Kälteanwendungen, T2: Messzeitpunkt 3 Monate nach seriellen Kälteanwendungen.

Weder in der Kontrollgruppe noch in den Interventionsgruppen Lehmpackungen und Heublumenwickel lassen sich zum Messzeitpunkt T1 (14 Tage) signifikante Unterschiede der Synovialitis im Sinne einer Besserung in der Ultraschalluntersuchung im Vergleich zum Messzeitpunkt T0 (Base) feststellen.

Zum Messzeitpunkt T2 (3 Monate) wurden die Ultraschalluntersuchungen nicht bestimmt.

Der rechnerische Vergleich der drei Gruppen miteinander im zeitlichen Verlauf im Sinne des Kruskal Wallis Tests entfiel.

3.2.7.8 Ultraschalluntersuchung Synovialitis MCP rechte Hand

Tabelle 33: Auswertung Ergebnisse Ultraschalluntersuchung Synovialitis MCP rechts in Kontrollgruppe und Interventionsgruppen

	Kontrollgruppe			Interventionsgruppe Lehmpackungen			Interventionsgruppe Heublumenwickel		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2
Mittelwert	1,29	1,29	X	0,96	0,96	X	1,04	1,04	X
Standardabweichung	0,78	0,90	X	0,74	0,74	X	0,77	0,77	X
Median	1,00	1,00	X	1,00	1,00	X	1,00	1,00	X

Keine Erhebung der Ultraschalluntersuchung zum Zeitpunkt T2.

Abkürzungen: T0: Messzeitpunkt vor seriellen Kälteanwendungen, T1: Messzeitpunkt nach 7 seriellen Kälteanwendungen, T2: Messzeitpunkt 3 Monate nach seriellen Kälteanwendungen.

Tabelle 34: Auswertung Ergebnisse Ultraschalluntersuchung Synovialitis MCP rechts innerhalb einer Gruppe im zeitlichen Verlauf

	T0 vs. T1	T0 vs. T2
Kontrollgruppe	p = 0,999	X
Interventionsgruppe Lehmpackungen	entfällt	X
Interventionsgruppe Heublumenwickel	p = 0,999	X

p-Werte des Wilcoxon Test

Keine Erhebung der Ultraschalluntersuchung zum Zeitpunkt T2.

Abkürzungen: T0: Messzeitpunkt vor seriellen Kälteanwendungen, T1: Messzeitpunkt nach 7 seriellen Kälteanwendungen, T2: Messzeitpunkt 3 Monate nach seriellen Kälteanwendungen.

Weder in der Kontrollgruppe noch in den Interventionsgruppen Lehmpackungen und Heublumenwickel lassen sich zum Messzeitpunkt T1 (14 Tage) signifikante Unterschiede der Synovialitis im Sinne einer Besserung in der Ultraschalluntersuchung im Vergleich zum Messzeitpunkt T0 (Base) feststellen.

Zum Messzeitpunkt T2 (3 Monate) wurden die Ultraschalluntersuchungen nicht bestimmt.

Der rechnerische Vergleich der drei Gruppen miteinander im zeitlichen Verlauf im Sinne des Kruskal Wallis Tests entfiel.

3.2.7.9 Ultraschalluntersuchung Gelenkerguss HG linke Hand

Tabelle 35: Auswertung Ergebnisse Ultraschalluntersuchung Gelenkerguss HG links in Kontrollgruppe und Interventionsgruppen

	Kontrollgruppe			Interventionsgruppe Lehmpackungen			Interventionsgruppe Heublumenwickel		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2
Mittelwert	0,01	0,00	X	0,00	0,00	X	0,00	0,00	X
Standardabweichung	0,30	0,00	X	0,00	0,00	X	0,00	0,00	X
Median	0,00	0,00	X	0,00	0,00	X	0,00	0,00	X

Keine Erhebung der Ultraschalluntersuchung zum Zeitpunkt T2.

Abkürzungen: T0: Messzeitpunkt vor seriellen Kälteanwendungen, T1: Messzeitpunkt nach 7 seriellen Kälteanwendungen, T2: Messzeitpunkt 3 Monate nach seriellen Kälteanwendungen.

Tabelle 36: Auswertung Ergebnisse Ultraschalluntersuchung Gelenkerguss HG links innerhalb einer Gruppe im zeitlichen Verlauf

	T0 vs. T1	T0 vs. T2
Kontrollgruppe	p = 0,500	X
Interventionsgruppe Lehmpackungen	entfällt	X
Interventionsgruppe Heublumenwickel	entfällt	X

p-Werte des Wilcoxon Test

Keine Erhebung der Ultraschalluntersuchung zum Zeitpunkt T2.

Abkürzungen: T0: Messzeitpunkt vor seriellen Kälteanwendungen, T1: Messzeitpunkt nach 7 seriellen Kälteanwendungen, T2: Messzeitpunkt 3 Monate nach seriellen Kälteanwendungen.

Weder in der Kontrollgruppe noch in den Interventionsgruppen Lehmpackungen und Heublumenwickel lassen sich zum Messzeitpunkt T1 (14 Tage) signifikante Unterschiede des Gelenkergusses im Sinne einer Besserung in der Ultraschalluntersuchung im Vergleich zum Messzeitpunkt T0 (Base) feststellen.

Zum Messzeitpunkt T2 (3 Monate) wurden die Ultraschalluntersuchungen nicht bestimmt.

Im Vergleich der drei Gruppen miteinander im zeitlichen Verlauf im Sinne des Kruskal Wallis Tests konnte zu keinem Messzeitpunkt ein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

3.2.7.10 Ultraschalluntersuchung Gelenkerguss HG rechte Hand

Tabelle 37: Auswertung Ergebnisse Ultraschalluntersuchung Gelenkerguss HG rechts in Kontrollgruppe und Interventionsgruppen

	Kontrollgruppe			Interventionsgruppe Lehmpackungen			Interventionsgruppe Heublumenwickel		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2
Mittelwert	0,05	0,05	X	0,07	0,07	X	0,04	0,04	X
Standardabweichung	0,22	0,22	X	0,26	0,26	X	0,20	0,20	X
Median	0,00	0,00	X	0,00	0,00	X	0,00	0,00	X

Keine Erhebung der Ultraschalluntersuchung zum Zeitpunkt T2.

Abkürzungen: T0: Messzeitpunkt vor seriellen Kälteanwendungen, T1: Messzeitpunkt nach 7 seriellen Kälteanwendungen, T2: Messzeitpunkt 3 Monate nach seriellen Kälteanwendungen.

Tabelle 38: Auswertung Ergebnisse Ultraschalluntersuchung Gelenkerguss HG rechts innerhalb einer Gruppe im zeitlichen Verlauf

	T0 vs. T1	T0 vs. T2
Kontrollgruppe	entfällt	X
Interventionsgruppe Lehmpackungen	entfällt	X
Interventionsgruppe Heublumenwickel	entfällt	X

p-Werte des Wilcoxon Test

Keine Erhebung der Ultraschalluntersuchung zum Zeitpunkt T2.

Abkürzungen: T0: Messzeitpunkt vor seriellen Kälteanwendungen, T1: Messzeitpunkt nach 7 seriellen Kälteanwendungen, T2: Messzeitpunkt 3 Monate nach seriellen Kälteanwendungen.

Weder in der Kontrollgruppe noch in den Interventionsgruppen Lehmpackungen und Heublumenwickel lassen sich zum Messzeitpunkt T1 (14 Tage) signifikante Unterschiede des Gelenkergusses im Sinne einer Besserung in der Ultraschalluntersuchung im Vergleich zum Messzeitpunkt T0 (Base) feststellen.

Zum Messzeitpunkt T2 (3 Monate) wurden die Ultraschalluntersuchungen nicht bestimmt.

Der rechnerische Vergleich der drei Gruppen miteinander im zeitlichen Verlauf im Sinne des Kruskal Wallis Tests entfiel.

3.2.7.11 Ultraschalluntersuchung Gelenkerguss MCP linke Hand

Tabelle 39: Auswertung Ergebnisse Ultraschalluntersuchung Gelenkerguss MCP links in Kontrollgruppe und Interventionsgruppen

	Kontrollgruppe			Interventionsgruppe Lehmpackungen			Interventionsgruppe Heublumenwickel		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2
Mittelwert	0,00	0,00	X	0,11	0,11	X	0,04	0,04	X
Standardabweichung	0,00	0,00	X	0,57	0,57	X	0,20	0,20	X
Median	0,00	0,00	X	0,00	0,00	X	0,00	0,00	X

Keine Erhebung der Ultraschalluntersuchung zum Zeitpunkt T2.

Abkürzungen: T0: Messzeitpunkt vor seriellen Kälteanwendungen, T1: Messzeitpunkt nach 7 seriellen Kälteanwendungen, T2: Messzeitpunkt 3 Monate nach seriellen Kälteanwendungen.

Tabelle 40: Auswertung Ergebnisse Ultraschalluntersuchung Gelenkerguss MCP links innerhalb einer Gruppe im zeitlichen Verlauf

	T0 vs. T1	T0 vs. T2
Kontrollgruppe	entfällt	X
Interventionsgruppe Lehmpackungen	entfällt	X
Interventionsgruppe Heublumenwickel	entfällt	X

p-Werte des Wilcoxon Test

Keine Erhebung der Ultraschalluntersuchung zum Zeitpunkt T2.

Abkürzungen: T0: Messzeitpunkt vor seriellen Kälteanwendungen, T1: Messzeitpunkt nach 7 seriellen Kälteanwendungen, T2: Messzeitpunkt 3 Monate nach seriellen Kälteanwendungen.

Weder in der Kontrollgruppe noch in den Interventionsgruppen Lehmpackungen und Heublumenwickel lassen sich zum Messzeitpunkt T1 (14 Tage) signifikante Unterschiede des Gelenkergusses im Sinne einer Besserung in der Ultraschalluntersuchung im Vergleich zum Messzeitpunkt T0 (Base) feststellen.

Zum Messzeitpunkt T2 (3 Monate) wurden die Ultraschalluntersuchungen nicht bestimmt.

Der rechnerische Vergleich der drei Gruppen miteinander im zeitlichen Verlauf im Sinne des Kruskal Wallis Tests entfiel.

3.2.7.12 Ultraschalluntersuchung Gelenkerguss MCP rechte Hand

Tabelle 41: Auswertung Ergebnisse Ultraschalluntersuchung Gelenkerguss MCP rechts in Kontrollgruppe und Interventionsgruppen

	Kontrollgruppe			Interventionsgruppe Lehmpackungen			Interventionsgruppe Heublumenwickel		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2
Mittelwert	0,24	0,29	X	0,14	0,14	X	0,00	0,04	X
Standardabweichung	0,44	0,46	X	0,59	0,59	X	0,00	0,02	X
Median	0,00	0,00	X	0,00	0,00	X	0,00	0,00	X

Keine Erhebung der Ultraschalluntersuchung zum Zeitpunkt T2.

Abkürzungen: T0: Messzeitpunkt vor seriellen Kälteanwendungen, T1: Messzeitpunkt nach 7 seriellen Kälteanwendungen, T2: Messzeitpunkt 3 Monate nach seriellen Kälteanwendungen.

Tabelle 42: Auswertung Ergebnisse Ultraschalluntersuchung Gelenkerguss MCP rechts innerhalb einer Gruppe im zeitlichen Verlauf

	T0 vs. T1	T0 vs. T2
Kontrollgruppe	p = 0,999	X
Interventionsgruppe Lehmpackungen	entfällt	X
Interventionsgruppe Heublumenwickel	p = 0,999	X

p-Werte des Wilcoxon Test

Keine Erhebung der Ultraschalluntersuchung zum Zeitpunkt T2.

Abkürzungen: T0: Messzeitpunkt vor seriellen Kälteanwendungen, T1: Messzeitpunkt nach 7 seriellen Kälteanwendungen, T2: Messzeitpunkt 3 Monate nach seriellen Kälteanwendungen.

Weder in der Kontrollgruppe noch in den Interventionsgruppen Lehmpackungen und Heublumenwickel lassen sich zum Messzeitpunkt T1 (14 Tage) signifikante Unterschiede des Gelenkergusses im Sinne einer Besserung in der Ultraschalluntersuchung im Vergleich zum Messzeitpunkt T0 (Base) feststellen.

Zum Messzeitpunkt T2 (3 Monate) wurden die Ultraschalluntersuchungen nicht bestimmt.

Im Vergleich der drei Gruppen miteinander im zeitlichen Verlauf im Sinne des Kruskal Wallis Tests konnte zu keinem Messzeitpunkt ein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

3.2.8 Humorale Entzündungsparameter (BSG und CRP)

3.2.8.1 Humoraler Entzündungsparameter Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)

Tabelle 43: Auswertung Ergebnisse Entzündungsparameter BSG (mm in der 1 h) in Kontrollgruppe und Interventionsgruppen

	Kontrollgruppe			Interventionsgruppe Lehmpackungen			Interventionsgruppe Heublumenwickel		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2
Mittelwert	16,62	16,62	X	14,64	13,05	X	19,08	17,31	X
Standardabweichung	17,18	20,43	X	7,20	6,17	X	14,31	12,43	X
Median	12,00	11,00	X	14,00	12,00	X	15,00	14,00	X

Keine Erhebung des Entzündungsparameter BSG zum Zeitpunkt T2.

Abkürzungen: T0: Messzeitpunkt vor seriellen Kälteanwendungen, T1: Messzeitpunkt nach 7 seriellen Kälteanwendungen, T2: Messzeitpunkt 3 Monate nach seriellen Kälteanwendungen.

Tabelle 44: Auswertung Ergebnisse Entzündungsparameter BSG (mm in der 1 h) innerhalb einer Gruppe im zeitlichen Verlauf

	T0 vs. T1	T0 vs. T2
Kontrollgruppe	p = 0,119	X
Interventionsgruppe Lehmpackungen	p = 0,345	X
Interventionsgruppe Heublumenwickel	p = 0,131	X

p-Werte des Wilcoxon Test

Keine Erhebung des Entzündungsparameter BSG zum Zeitpunkt T2.

Abkürzungen: T0: Messzeitpunkt vor seriellen Kälteanwendungen, T1: Messzeitpunkt nach 7 seriellen Kälteanwendungen, T2: Messzeitpunkt 3 Monate nach seriellen Kälteanwendungen.

Weder in der Kontrollgruppe noch in den Interventionsgruppen Lehmpackungen und Heublumenwickel lassen sich zum Messzeitpunkt T1 (14 Tage) signifikante Unterschiede des Entzündungsparameters BSG im Sinne einer Besserung im Vergleich zum Messzeitpunkt T0 (Base) feststellen.

Zum Messzeitpunkt T2 (3 Monate) wurden die Entzündungsparameter nicht bestimmt.

Im Vergleich der drei Gruppen miteinander im zeitlichen Verlauf im Sinne des Kruskal Wallis Tests konnte zu keinem Messzeitpunkt ein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

3.2.8.2 Humoraler Entzündungsparameter C-reaktives Protein (CRP)

Tabelle 45: Auswertung Ergebnisse Entzündungsparameter CRP (mg/l) in Kontrollgruppe und Interventionsgruppen

	Kontrollgruppe			Interventionsgruppe Lehmpackungen			Interventionsgruppe Heublumenwickel		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2
Mittelwert	1,16	1,63	X	0,69	0,42	X	0,59	0,49	X
Standardabweichung	2,11	4,53	X	0,79	0,35	X	0,53	0,35	X
Median	0,52	0,34	X	0,43	0,26	X	0,42	0,48	X

Keine Erhebung der Entzündungsparameter CRP zum Zeitpunkt T2.

Abkürzungen: T0: Messzeitpunkt vor seriellen Kälteanwendungen, T1: Messzeitpunkt nach 7 seriellen Kälteanwendungen, T2: Messzeitpunkt 3 Monate nach seriellen Kälteanwendungen.

Tabelle 46: Auswertung Ergebnisse Entzündungsparameter CRP (mg/l) innerhalb einer Gruppe im zeitlichen Verlauf

	T0 vs. T1	T0 vs. T2
Kontrollgruppe	p = 0,156	X
Interventionsgruppe Lehmpackungen	p = 0,018	X
Interventionsgruppe Heublumenwickel	p = 0,353	X

p-Werte des Wilcoxon Test

Keine Erhebung der Entzündungsparameter CRP zum Zeitpunkt T2.

Abkürzungen: T0: Messzeitpunkt vor seriellen Kälteanwendungen, T1: Messzeitpunkt nach 7 seriellen Kälteanwendungen, T2: Messzeitpunkt 3 Monate nach seriellen Kälteanwendungen.

Lediglich in der Interventionsgruppe Lehmpackungen lässt sich zum Messzeitpunkt T1 (14 Tage) ein signifikanter Unterschied (LP: p = 0,018) des Entzündungsparameters CRP im Sinne einer Besserung im Vergleich zum Messzeitpunkt T0 (Base) feststellen. In der Kontrollgruppe sowie der Interventionsgruppe Heublumenwickel gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Zum Messzeitpunkt T2 (3 Monate) wurden die Entzündungsparameter nicht bestimmt.

Im Vergleich der drei Gruppen miteinander im zeitlichen Verlauf im Sinne des Kruskal Wallis Tests konnte zu keinem Messzeitpunkt ein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

3.2.9 Zytokine (IL-6 und IL-10)

3.2.9.1 Zytokinkonzentration Interleukin-6 (IL-6)

Tabelle 47: Auswertung Ergebnisse Zytokinkonzentration IL-6 (pg/ml) in Kontrollgruppe und Interventionsgruppen

	Kontrollgruppe			Interventionsgruppe Lehmpackungen			Interventionsgruppe Heublumenwickel		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2
Mittelwert	12,01	14,01	X	8,04	10,02	X	4,78	6,09	X
Standardabweichung	26,66	28,56	X	9,93	13,11	X	3,26	4,36	X
Median	3,98	6,34	X	4,97	6,92	X	3,80	5,07	X

Keine Erhebung der Zytokinkonzentration IL-6 zum Zeitpunkt T2.

Abkürzungen: T0: Messzeitpunkt vor seriellen Kälteanwendungen, T1: Messzeitpunkt nach 7 seriellen Kälteanwendungen, T2: Messzeitpunkt 3 Monate nach seriellen Kälteanwendungen.

Tabelle 48: Auswertung Ergebnisse Zytokinkonzentration IL-6 (pg/ml) innerhalb einer Gruppe im zeitlichen Verlauf

	T0 vs. T1	T0 vs. T2
Kontrollgruppe	p = 0,076	X
Interventionsgruppe Lehmpackungen	p = 0,264	X
Interventionsgruppe Heublumenwickel	p = 0,036	X

p-Werte des Wilcoxon Test

Keine Erhebung der Zytokinkonzentration IL-6 zum Zeitpunkt T2.

Abkürzungen: T0: Messzeitpunkt vor seriellen Kälteanwendungen, T1: Messzeitpunkt nach 7 seriellen Kälteanwendungen, T2: Messzeitpunkt 3 Monate nach seriellen Kälteanwendungen.

Lediglich in der Interventionsgruppe Heublumenwickel lässt sich zum Messzeitpunkt T1 (14 Tage) ein signifikanter Unterschied (HBW: p = 0,036) der Zytokinkonzentration IL-6 im Sinne einer Besserung im Vergleich zum Messzeitpunkt T0 (Base) feststellen. In der Kontrollgruppe sowie der Interventionsgruppe Heublumenwickel gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Zum Messzeitpunkt T2 (3 Monate) wurde die Zytokinkonzentration nicht bestimmt.

Im Vergleich der drei Gruppen miteinander im zeitlichen Verlauf im Sinne des Kruskal Wallis Tests konnte zu keinem Messzeitpunkt ein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

3.2.9.2 Zytokinkonzentration Interleukin-10 (IL-10)

Tabelle 49: Auswertung Ergebnisse Zytokinkonzentration IL-10 (pg/ml) in Kontrollgruppe und Interventionsgruppen

	Kontrollgruppe			Interventionsgruppe Lehmpackungen			Interventionsgruppe Heublumenwickel		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2
Mittelwert	11,38	10,36	X	7,19	7,37	X	23,94	24,13	X
Standardabweichung	16,89	16,16	X	23,78	22,05	X	97,28	97,10	X
Median	4,20	5,64	X	2,46	3,53	X	4,28	4,71	X

Keine Erhebung der Zytokinkonzentration IL-10 zum Zeitpunkt T2.

Abkürzungen: T0: Messzeitpunkt vor seriellen Kälteanwendungen, T1: Messzeitpunkt nach 7 seriellen Kälteanwendungen, T2: Messzeitpunkt 3 Monate nach seriellen Kälteanwendungen.

Tabelle 50: Auswertung Ergebnisse Zytokinkonzentration IL-10 (pg/ml) innerhalb einer Gruppe im zeitlichen Verlauf

	T0 vs. T1	T0 vs. T2
Kontrollgruppe	p = 0,447	X
Interventionsgruppe Lehmpackungen	p = 0,108	X
Interventionsgruppe Heublumenwickel	p = 0,156	X

p-Werte des Wilcoxon Test

Keine Erhebung der Zytokinkonzentration IL-10 zum Zeitpunkt T2.

Abkürzungen: T0: Messzeitpunkt vor seriellen Kälteanwendungen, T1: Messzeitpunkt nach 7 seriellen Kälteanwendungen, T2: Messzeitpunkt 3 Monate nach seriellen Kälteanwendungen.

Weder in der Kontrollgruppe noch in den Interventionsgruppen Lehmpackungen und Heublumenwickel lassen sich zum Messzeitpunkt T1 (14 Tage) statistisch signifikante Unterschiede der Zytokinkonzentration IL-10 im Sinne einer Besserung im Vergleich zum Messzeitpunkt T0 (Base) feststellen.

Zum Messzeitpunkt T2 (3 Monate) wurde die Zytokinkonzentration nicht bestimmt.

Im Vergleich der drei Gruppen miteinander im zeitlichen Verlauf im Sinne des Kruskal Wallis Tests konnte zu den jeweils singulär betrachteten Messzeitpunkt T0 und T1 Signifikanzen festgestellt werden. Diese stellten sich in der Nachberechnung im Vergleich der Messzeitpunkte T0 und T1 der drei Gruppen nicht als signifikant dar.

4 Diskussion

Die vorliegende klinische Studie beschäftigte sich mit der Wirkung serieller lokaler Kälteanwendungen an den Händen und Handgelenken bei florider Entzündung im Rahmen einer rheumatoiden Arthritis. Die Anwendungen wurden im Rahmen einer multimodalen rheumatologischen Komplexbehandlung durchgeführt. Untersucht wurde deren Einfluss auf Parameter der funktionellen und funktionalen Gesundheit, auf Entzündungsaktivität und Schmerzintensität, sowie auf die Handkraft, und die arthronographisch darstellbare Synovialitis. Die gewonnenen Studienergebnisse sollen hier mit dem aktuellen Stand der Forschung verglichen, eingeordnet und diskutiert werden.

Die RA ist eine chronisch-entzündliche Systemerkrankung, welche hauptsächlich die Gelenke betrifft und zu strukturellen und funktionellen Veränderungen führen kann. Im Zuge des Entzündungsprozesses kann es an den Gelenken zur Pannusbildung mit nachfolgender Weichteil-, Knorpel- und Gelenkdestruktion kommen. Bei ungebremster Entzündungsaktivität kann dies zu schwerwiegenden Umbauprozessen der betroffenen Gelenke mit konsekutivem Funktionsverlust und erheblichen Einschränkungen der Betroffenen im Alltag und Berufsleben führen.

Da eine kausale, kurative Therapie der RA nach wie vor nicht zur Verfügung steht, ist das vornehmliche Ziel nach Diagnosesicherung daher die Kontrolle der Krankheitsaktivität und ein Erhalt der Funktionalität. Die erfolgreichsten, zurzeit verfügbaren Therapieoptionen fokussieren auf eine Modulation pathogenetischer Mechanismen des Entzündungsprozesses.

Der Stellenwert der physikalischen Therapie wird auch im DRG-Zeitalter durch eine deutlich verkürzte stationäre Verweildauer und der zunehmenden Bedeutung der Frühmobilisation im akut-stationären Setting untermauert (Lange and Rehart 2018a).

Die im Jahr 2005 konzipierte multimodale rheumatologische Komplexbehandlung (MRKB) stellt ein akut-stationäres Versorgungskonzept (OPS 8-983) zur Behandlung akuter Funktionseinschränkungen und Schmerzexazerbationen u.a. bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen dar (Lakomek et al. 2005). Die MRKB stellt ein in Europa einzigartiges Konzept dar und ist u. a. deshalb bedeutsam, weil es klare Evidenz für eine Unterversorgung von rheumatisch Betroffenen mit physikalischen

Therapiemaßnahmen gibt (Klemm, Hudowenz, Asendorf, et al. 2020b). Die MRKB muss durch ein multiprofessionelles Team unter fachärztlicher Leitung erfolgen, dabei müssen die Interventionen aus 3 von 4 Therapiebereichen enthalten sein: Physiotherapie/Physikalische Therapie, Ergotherapie, Schmerztherapie und kognitive Verhaltenstherapie/Gesprächspsychotherapie. Die Anwendungen erfolgen individuell differenzialindikativ mit einer Therapiedichte von 11 Stunden pro Woche (Lakomek et al. 2005). Dabei wird insgesamt eine Behandlungsdichte von wöchentlich 22-33 Anwendungseinheiten erreicht (Dauer von jeweils 20-30 Minuten pro Einheit), die in 3 Zeitintervallen erfolgen können: mindestens 7-13 Behandlungstage (OPS 8-983.0), 14-20 Behandlungstage (OPS 8-983.1) oder mindestens 21 Behandlungstage (OPS 8-983.2). In Retrospektivanalysen konnte für die MRKB Wirksamkeit sowohl bei rheumatoider Arthritis (Klemm et al. 2019), Spondyloarthritis (Klemm, Hudowenz, Asendorf, Dischereit, Müller-Ladner, et al. 2020), primärer und sekundärer Fibromyalgie (Klemm, Hudowenz, Asendorf, et al. 2020a) und Osteoarthritis (Klemm, Hudowenz, Asendorf, et al. 2020b) belegt werden. Auch in 2 Prospektivstudien konnte sowohl bei rheumatoider Arthritis (Klemm, Preusler, et al. 2022) und Spondyloarthritis (Klemm, Preusler, et al. 2021) durch die MRKB eine signifikante Schmerzminderung mit vermindertem Schmerzmittelbedarf objektiviert werden, mittelfristig anhaltend bis zu 3 Monate nach Therapieende. Eine aktuelle Bestandsaufnahme zur MRKB wurde kürzlich publiziert (Klemm, Müller-Ladner, and Lange 2022).

Studien der letzten Jahre konnten zeigen, dass physikalische Therapiemaßnahmen valide Mittel zur Ergänzung der multimodalen rheumatologischen Komplexbehandlung oder zur Schmerzminderung und Funktionsverbesserung darstellen. Das betrifft sowohl lokale als auch Ganzkörperapplikationen von Wärme (Dischereit et al. 2014; Lange et al. 2014; Lange et al. 2016; Lange, Müller-Ladner, and Dischereit 2017; Lange et al. 2017; Dischereit et al. 2017; Lange et al. 2018; Lange and Dischereit 2018a; Dischereit et al. 2019; Klemm, Eichelmann, et al. 2020; Klemm, Aykara, et al. 2021; Lange et al. 2021) und Kälte (Lange, Uhlemann, and Müller-Ladner 2008; Gizińska et al. 2015; Lange and Dischereit 2017; Peres et al. 2017; Dischereit et al. 2019; Sadura-Sieklicka et al. 2019; Dischereit, Klemm, and Lange 2020; Klemm, Becker, et al. 2021).

Mittlerweile gibt es keinen Zweifel mehr an der antiphlogistischen und analgetischen Wirkung der Thermo-therapie bei entzündlich-rheumatischen und degenerativen Erkrankungen. Lokale wärmetherapeutische Verfahren induzieren trophische, muskeldetonisierende und gewebsauflockernde Eigenschaften, auch sonst unzugängliche Entzündungsherde (tiefere Schichten des Binde- und Stützgewebes) werden damit erreicht. Eine moderate Ganzkörper-Hyperthermie (Körperkernzieltemperatur 39-40°C) bewirkt bei Rheumatikern eine Immunstimulation/-modulation. Die kurzzeitige lokale Kryotherapie (5-10 Minuten) induziert analgetische Effekte, hingegen die langzeitige lokale Kryotherapie (um die 20 Minuten) eine Antiphlogese. Die Ganzkörper-Kältetherapie bewirkt u.a. über die Reizweiterleitungshemmung durch A δ - und C-Fasern („Leitungskonkurrenz“ – kompetitive Überlagerung) einen Einfluss auf die subjektive Schmerzempfindung (Lange and Dischereit 2018b; Lange and Rehart 2018b; Dischereit, Klemm, and Lange 2020; Lange, Klemm, and Dischereit 2020).

Eine aktuelle Übersichtsarbeit belegt eindeutige Evidenz zur Schmerzminderung durch Maßnahme der Physikalischen Medizin (Lange, Dischereit, and Klemm 2022).

Doch, obwohl die ergänzende positive medizinische Wirkung der Kältetherapie schon lange bekannt ist, wurde die Datenlage dazu laut aktueller S3-Leitlinie weiterhin als unzureichend eingeschätzt (Schneider 2019). Generell allerdings wird aufgrund von Erfahrungswerten besonders die lokale Kälteanwendung bei akuter Entzündung der Gelenke laut Leitlinien empfohlen. Die Autoren sahen in Bezug auf die Kältetherapie keine wissenschaftlich gesicherte Überlegenheit der GKKT zur lokalen Kryotherapie und bezogen sich hierbei besonders auf eine Studie des Jahres 2006 (Hirvonen et al. 2006). Dennoch ist zu konstatieren, dass trotz des empirischen Einsatzes der lokalen Kältetherapie bei entzündlich-rheumatischen Krankheitsbildern die Evidenz schwach und die Modalitäten (Dauer, Intensität, Temperatur, Anzahl der Sitzungen und physikalischer Wirkstoff) nicht standardisiert sind.

In einer systematischen Übersichtsarbeit aus dem Jahre 2014 wurden sechs Studien zum Thema Kältetherapie bei RA zusammengefasst und verglichen. Insgesamt ergab sich so ein repräsentativer Patientenpool von 257 Rheumatikern. Verglichen wurde sowohl lokale Kryotherapie als auch GKKT. Als konstant herausragend in allen sechs Studien wurde die deutliche Reduktion der Schmerzen (VAS) und die Reduktion der

Krankheitsaktivität (DAS28) festgestellt. Es konnten allerdings keine wirklichen Rückschlüsse auf Unterscheidungen zwischen den einzelnen Studien und Kälteanwendungsarten gezogen werden, da die einzelnen Gruppen zu heterogen waren und es zumeist kein standardisiertes Anwendungsprotokoll gab. Ebenfalls fehlten zumeist echte Kontrollgruppen in den einzelnen Studien (Guillot et al. 2014). Es wurde Bezug genommen auf eine Studie, welche ebenfalls noch kurzfristige Effekte der lokalen Kryotherapie beleuchtet. In ihr konnte laut den Autoren gezeigt werden, dass lokale Kälteanwendungen zu einer Abnahme der synovialen Power Doppler Aktivität im entzündlich floriden Gelenk führen. Dies würde auf eine Abnahme des Entzündungsprozesses und des entzündlich bedingten Umbaus der Synovialis hindeuten (Strunk et al. 2006).

Die Autoren empfahlen als Fazit generell Kryotherapie als wichtigen therapeutischen Baustein im Rahmen der klassischen multimodalen Komplextherapie bei RA, insbesondere vor dem Hintergrund einer möglichen Einsparung immunmodulierender Medikamente (Guillot et al. 2014; Guillot et al. 2019).

Tierexperimentell (Adjuvans-Arthritis der Ratte) induzierte die lokale Kryotherapie lokale und systemisch anti-inflammatorische Wirkungen sowohl auf Gen- als auch auf Proteinebene (Interleukin (IL)-6, -17A und -1 β Genexpressionsniveaus signifikant herunterreguliert) (Guillot, Martin, et al. 2017). Eine weitere Studie konnte bei Arthritiden unterschiedlicher Genese (RA, Gicht, Pseudogicht, Spondyloarthritiden) durch lokale Eisapplikation eine signifikante Reduktion von IL-6, -1 β , vascular endothelial growth factor - VEGF, nuclear factor kappa B p65 - NF κ B-p65 und Prostaglandin E2 – PGE2 in der Synovia detektieren, insbesondere bei kristallinduzierter Arthritis. Kaltes CO₂-Gas reduzierte hingegen nur die VEGF-Spiegel (Guillot et al. 2019).

Ein Review aus dem Jahre 2016 zeigte ähnliche Ergebnisse und Kritikpunkte zur lokalen Kryotherapie und GKKT auf. Die Verfasser erkannten ebenfalls die bekannte und untersuchte Wirkung von Kälte zur Schmerzreduktion und Reduktion von Entzündung im Allgemeinen an. Doch beschreiben sie, dass es trotz der breiten Verfügbarkeit der lokalen Kryotherapie und GKKT kaum standardisierte Protokolle zur Anwendungsart gäbe. Es fehle an Studien zum genauen Ablauf, Temperatur, Anwendungshäufigkeit und Dauer. Auch gäbe es kaum Studien zu diesen Parametern

im Zusammenhang mit den gewünschten Effekten. Wie auch bei Guillot et al. kritisieren die Autoren die Heterogenität in den Studien der letzten Jahre zur Kryotherapie im Rahmen einer RA. Wenn man Standards etablieren könnte, merken sie an, wäre die Wirkung der Kryotherapie objektiv besser einschätzbar und reproduzierbar (Bouzigon et al. 2016).

Die vorliegende Studie befasste sich somit unter anderem mit dem Versuch der Objektivierung lokaler Kryotherapie anhand krankheitsbestimmender Parameter bei Patienten mit florider Entzündung der MCP- und/oder Handgelenke im Rahmen einer RA.

Es wurden erste Ergebnisse nach den seriellen Kälteanwendungen erhoben, sowie langfristige Effekte nach 3 Monaten bestimmt. Besonders interessant in der vorliegenden Studie ist die Konzipierung mit dem Vorhandsein einer Kontrollgruppe. Dies fehle, laut Übersichtsreview von Guillot et al., in den meisten Studien zur Kryotherapie und sei somit ein entscheidender Faktor zur besseren Objektivierbarkeit der Ergebnisse. Die Zuteilung zur Interventions- oder Kontrollgruppe erfolgte computergestützt randomisiert.

Untersucht wurden primär als Outcome Parameter die Schmerzstärke anhand von VAS, die Handfunktion mittels Fragebogen MHOQ und die Handkraft mittel Vigorimetrie. Sekundär wurde ebenfalls mittels Fragebogen die körperliche Funktionskapazität (FFbH), die Selbstständigkeit (HAQ) und die Krankheitsaktivität (DAS28) bestimmt. Des Weiteren wurden humorale Entzündungsparameter (BSG, CRP), molekulare Entzündungsparameter (IL-6, IL-10) und der Synovialitis-Score, die PD-Aktivität und den Gelenkerguss mittels Ultraschalluntersuchung der MCP- und Handgelenke untersucht.

Die Schmerzstärke (VAS) bestimmt durch Fragebogen, nahm direkt nach den seriellen klinischen Anwendungen in allen drei Behandlungsarmen hochsignifikant ab (LP, HBW, KG: $p < 0,001$). Die Patienten gaben zum Messzeitpunkt T1 im Durchschnitt eine Verbesserung ihres Gesundheitszustandes, beziehungsweise ihrer aktuellen Schmerzen um knapp 2 Messeinheiten in allen drei Gruppen an. Nach der stationären Entlassung wurde jeder Studienpatient nach 3 Monaten (T2) wieder zur aktuellen Einschätzung der VAS befragt. Hierbei ergab sich die interessante Beobachtung, dass lediglich in den

beiden Interventionsgruppen weiterhin langanhaltende Effekte der Schmerzreduktion objektivierbar waren. Die signifikante Senkung (LP: $p=0,029$, HBW: $p=0,037$) fiel bei beiden Gruppen im Vergleich zum Ausgangswert immer noch deutlich aus. Die Messwerte der VAS der Kontrollgruppe stiegen annähernd wieder auf den ursprünglichen Wert der Studienaufnahme (T0) an und zeigten keine signifikante Änderung. Zwischen den drei Gruppen konnte dabei zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt werden. Diese Ergebnisse decken sich mit den oben aufgeführten Studien der letzten Jahre.

Die subjektive Handfunktion wurde per Fragebogen (MHOQ) bestimmt. Es zeigt sich abermals eine signifikante Verbesserung der Handfunktion zum Messzeitpunkt T1 in allen drei Gruppen. Alle drei Gruppen hatten einen positiven Zuwachs im Ergebnis des MHOQs. Somit wurde in allen drei Behandlungsarmen eine signifikante Verbesserung der Handfunktion im Vergleich zur Baseline festgestellt (LP, HBW, KG: $p<0,001$). Zu diesem Messzeitpunkt (T1) konnte für die HBW Gruppe ein signifikanter Gruppenunterschied zu der Kontrollgruppe festgestellt werden (KG vs. HBW: $p=0,019$). Nach 3 Monaten (T2) zeigte sich nur noch bei der HBW Gruppe im Vergleich zur Baseline weiterhin ein signifikanter Unterschied zum Ausgangswert im Sinne einer Verbesserung (HBW: $p=0,005$). Ebenfalls konnte für die HBW Gruppe nach 3 Monaten (T2) ein signifikanter Gruppenunterschied zur Kontrollgruppe festgestellt werden (KG vs. HBW: $p=0,007$). Zwischen den anderen Gruppen konnte zu keinem Messzeitpunkt ein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt werden.

Die Handkraft, beziehungsweise die Griffkraft, der Studienpatienten wurde mittels Vigorimeter zu zwei Zeitpunkten (T0, T1) in allen Gruppen bestimmt. Man konnte sehen, dass es nach den seriellen Anwendungen zu einer signifikanten Verbesserung der Griffkraft in den beiden Interventionsgruppen kam (LP: $p<0,001$, HBW: $p<0,001$). Diese Werte konnten ebenfalls im Vergleich zur Kontrollgruppe sich als signifikant gesteigert herausstellen (KG vs. LP: $p=0,024$, KG vs. HBW: $p=0,006$). Diese Ergebnisse deckten sich mit Studienresultaten der letzten Jahre. In einer Studie des Jahres 1992 wurden ebenfalls Effekte der Kryotherapie in Kombination mit einer multimodalen physikalischen Therapie untersucht. Effekte der Griffkraftverstärkung konnten hierbei auch festgestellt werden in den Kombinationsgruppen (Dellhag, Wollersjö, and Bjelle 1992).

Die körperliche Funktionskapazität wurde mittels Fragebogen (FFbH) zu allen drei Messzeitpunkten erhoben. Obwohl es in allen drei Gruppen zu einer Verbesserung des prozentualen Ergebnisses kam, konnte nur bei der Interventionsgruppe HBW zum Zeitpunkt T1 eine statistische signifikante Verbesserung bestimmt werden (HBW: $p < 0,001$). Es konnte hierbei auch ein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe festgestellt werden (KG vs. HBW: $p = 0,01$). Zum Zeitpunkt T2 sah man in allen Gruppen einen Rückgang der Funktionskapazität in Richtung des Ausgangswert, wobei es in der Kontrollgruppe sogar zu einem Absinken im Sinne einer Verschlechterung kam. Keine weiteren Signifikanzen konnten ansonsten festgestellt werden.

Die Selbstständigkeit der Studienpatienten wurde mittels Fragebogen (HAQ) zu allen drei Messzeitpunkten erhoben. Zum Zeitpunkt T1 waren signifikante Verbesserungen in beiden Interventionsgruppen bestimmbar (LP: $p = 0,048$, HBW: $p = 0,006$). Die Verbesserung der Selbstständigkeit konnte allerdings nicht in der Follow-Up Untersuchung zum Zeitpunkt T2 als signifikant bestätigt werden. Zu keinem Zeitpunkt gab es signifikante Gruppenunterschiede.

Zur Bestimmung der Krankheitsaktivität wurde der Krankheitsaktivitätsindex DAS28 verwendet. Bestimmt wurde dieser Parameter zu nur zwei Zeitpunkten (T0, T1). Aufgrund der Zusammensetzung des DAS28, bestehend aus unter anderem der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) konnten keine Follow-Up Ergebnisse nach 3 Monaten (T2) erhoben werden. Zum Messzeitpunkt T1 waren in allen der Gruppen signifikante Veränderungen im Sinne einer Besserung messbar (KG: $p = 0,001$, LP: $p < 0,001$, HBW: $p < 0,001$). In allen drei Gruppen kam es im Durchschnitt zu einer deutlich messbaren Verbesserung des DAS28-Wertes, wobei diese in den beiden Interventionsgruppen stärker ausfielen. Es konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede festgestellt werden. Diese Ergebnisse decken sich mit dem aktuellen Stand der Wissenschaft zur Kryotherapie bei RA und ergänzen diese. In der zu Beginn erwähnten systematischen Übersichtsarbeit wurden sechs Studien zum Thema Kältetherapie bei RA begutachtet und zusammengefasst. In diesen konnte gezeigt werden, dass Kältetherapie zu einer Reduktion der Krankheitsaktivität (DAS28) in den verschiedenen Studien geführt hatte (Guillot et al. 2014; Guillot et al. 2019).

Mittels Ultraschall Diagnostik wurde im B-Bild das Ausmaß der Synovialitis, des Ergusses und mithilfe der Power-Doppler-Aktivität die entzündliche Durchblutung der

Synovialis untersucht. Im Einklang mit Studienergebnissen des Jahres 2006 konnte ebenfalls einen Rückgang der „Gefäßaktivität“ nach den seriellen Kälteanwendungen beobachtet werden (Strunk et al. 2006). Zum Messzeitpunkt T1 sah man im Power-Doppler MCP rechts in den beiden Interventionsgruppen eine signifikante Veränderung im Sinne einer Besserung (LP: $p=0,039$, HBW: $p=0,011$). Es wurden hierbei keine signifikanten Gruppenunterschiede festgestellt.

Auch eine Studie aus dem Jahr 2017 konnte aufzeigen, dass lokales Eis oder CO₂-Gas 1-2x täglich appliziert zu einem Rückgang der synovialen Durchblutung im semiquantitativen Power-Doppler-Ultraschall nach 24 Stunden bei Gonitis führte (Guillot, Tordi, et al. 2017).

Zur weiteren Objektivierbarkeit der lokalen Kältetherapie wurden auch Messungen der humorale Entzündungsparameter (BSG, CRP) und molekulare Entzündungsparameter (IL-6, IL-10) erhoben.

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) zeigte sich nach den seriellen Kälteanwendungen zum Messzeitpunkt T1 in den beiden Interventionsgruppen leicht verringert im Sinne einer Verbesserung. Zu keinem Zeitpunkt konnten allerdings Signifikanzen detektiert werden. Die Werte der Kontrollgruppe waren stabil und unverändert. Der Entzündungsparameter C-reaktives Protein (CRP) sank ebenfalls in den Interventionsgruppen leicht über den Beobachtungszeitraum ab. In der Kontrollgruppe kam es währenddessen zu einem leichten Anstieg. Signifikant zeigte sich nur die LP Gruppe zum Zeitpunkt T1 (LP $p=0,018$). Ansonsten konnten keine Signifikanzen festgestellt werden. Diese Beobachtungen deckten sich mit vorrausgegangenen Studien zur Kältetherapie in Betrachtung der Parameter BSG und CRP (Hirvonen et al. 2006).

Ebenfalls wurden zu zwei Messzeitpunkten (T0, T1) das proinflammatorische Zytokin IL-6 und das antiinflammatorische Zytokin IL-10 bestimmt. In Anbetracht der vorangegangenen Ergebnisse würde man erwarten, dass IL-6 sinken und IL-10 ansteigen müsste. Dies war allerdings nicht der Fall. IL-6 stieg in allen drei Behandlungsarmen moderat an im Vergleich zur Base-Line an. In der LP Gruppe wurde eine Signifikanz nachgewiesen (LP: $p=0,036$). Ansonsten konnten zu keinem Zeitpunkt Signifikanzen nachgewiesen werden. Die weitgehende Konstanz des IL-6 Spiegels wurde in einer

Studie zu lokaler Kältetherapie bei RA aus dem Jahre 2013 ebenfalls beschrieben und deckt sich somit mit vorherigen wissenschaftlichen Beobachtungen (Jastrzabek et al. 2013). Das antiinflammatorische Zytokin IL-10 verhielt sich in allen drei Gruppen praktisch konstant und es kam zu keinem Anstieg. Es wurden zu keinem Zeitpunkt Signifikanzen festgestellt.

Änderungen von molekularen Parametern sind durch lokale als auch Ganzkörperkälteanwendungen zum Teil beschrieben. Warum es in der durchgeführten Studie zu keinen signifikanten Modifikationen kam, kann u.a. anhand der präanalytischen Probenhandhabung liegen (Instabilität der molekularen Marker bei nicht rascher Probengefrierung).

Generell ist die Add-on lokale Kryotherapie als eine günstige, hocheffektive und nebenwirkungsarme Behandlungsergänzung anzusehen. Die Verträglichkeit und Toleranz der Patienten sind sehr gut, doch gibt es ebenfalls begrenzte Kontraindikationen zu beachten (Kontraindikationen der Kryotherapie). Gerade im Vergleich zur GKKT lassen sich lokale Anwendungen deutlich einfacher in Behandlungen etablieren und umsetzen. Dieser Kritikpunkt der GKKT wurde in Studien öfters angemerkt und spricht ebenfalls für die Wichtigkeit der lokalen Kältetherapie. Auch Verfügbarkeit und geringere Kosten wurden als Vorteil aufgeführt (Hirvonen et al. 2006).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass additive lokale serielle Kältetherapie an den Händen in Form von Lehm packungen oder Heublumenwickeln einen deutlichen positiven Effekt bei aktiver Arthritis im Rahmen einer RA hat. Es konnten Verbesserungen in mehreren Bereichen (sowohl mittelfristige als auch langfristige, von bis zu 3 Monaten nach Anwendung) objektiviert werden. Schmerzen wurden reduziert, funktionelle und funktionale Fähigkeiten verbessert und die Handkraft konnte verstärkt werden. Die lokale Kryotherapie fand im Rahmen einer multimodalen rheumatologischen Komplexbehandlung statt und ist eine wertvolle und wichtige Ergänzung dieser. Sie ist kostengünstig, wurde im Allgemeinen gut vertragen und kann problemlos von Betroffenen selbstständig zuhause durchgeführt werden.

5 Zusammenfassung in deutscher Sprache

Studien der letzten Jahre zeigten, dass sich inflammatorische Prozesse im Rahmen einer rheumatoiden Arthritis (RA) nicht allein durch medikamentöse, sondern auch durch physikalische Therapiemaßnahmen günstig beeinflussen lassen. Ziel der vorliegenden Studie war daher im größeren Patientenkollektiv milde serielle lokale Kryotherapie in Form von Lehm packungen (LP) oder Heublumenwickel (HBW) bei florider RA an Händen und Handgelenken auf mittel- und langfristige Effekte zu untersuchen und diese zu objektivieren.

Die monozentrische randomisierte kontrollierte Studie erfolgte mit offenem Parallelgruppendesign mit Messzeitpunkten zur Aufnahme (T0), nach den 7 seriellen Kälteanwendungen (T1) und nach einer Zeitspanne von 3 Monaten (T2). RA-Patienten mit florider MCP- und/oder Carpusarthritis wurden rekrutiert und gleichmäßig in 3 Gruppen randomisiert. 75 Patienten schlossen die Studie ab. Die Interventionsgruppen (IG) erhielten entweder seriell LP oder HBW an den Händen, eine dritte Gruppe diente als unbehandelte Kontrolle (KG). Die Interventionen erfolgten 7-malig im zweitägigen Abstand. Alle Gruppen erhielten als aktive Hintergrundtherapie eine 16-tägige stationäre multimodale rheumatologische Komplexbehandlung (MRKB).

Als primäre Outcome Parameter wurden die Veränderungen der RA-assoziierten Schmerzintensität (VAS), der subjektiven Handfunktion (MHOQ), der Handkraft mittels Vigorimetrie (VIG) betrachtet.

Als weitere sekundäre Parameter wurde die humoralen Entzündungsaktivität (BSG, CRP), molekularer Parameter der Entzündung (IL-6, IL-10), sowie Ultraschalluntersuchungen der Synovialitis, Power-Doppler Aktivität, Ergüsse, die Krankheitsaktivität (DAS28) und Funktionalität (HAQ, FFbH) bestimmt.

Alle 3 Behandlungsarme zeigten nach den seriellen Kälteanwendungen (T1) eine signifikante Schmerzreduktion (VAS: jeweils $p < 0,001$). Eine über 3 Monate anhaltende signifikante Schmerzreduktion im Vergleich zu Baseline (T2) wurde jedoch nur in den Interventionsgruppen (LP: $p = 0,029$ und HBW: $p = 0,037$) detektiert, wobei kein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt werden konnte. Eine Verbesserung der Handfunktion (MHOQ) im Vergleich zu Baseline wurde in allen 3 Gruppen beobachtet (jeweils $p < 0,001$), ein signifikanter Unterschied zur KG konnte jedoch nur für die HBW

objektiviert werden ($p=0,019$), was auch nach 3 Monate noch nachweisbar war ($p=0,007$). Die Handkraft (VIG) zeigte sich in beiden Interventionsgruppen im Vergleich zur KG am Ende des stationären Aufenthalts signifikant gesteigert (LP: $p=0,024$; HBW: $p=0,006$). Ein Gruppenunterschied zwischen LP und HBW konnte nicht festgestellt werden.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass eine additive, lokale und milde Kryotherapie in Form von LP und HBW an den Händen bei RA-Patienten unter anderem zu einer mittelfristig anhaltend Reduktion der Schmerzen, Verbesserung der Handfunktion und Zunahme der Handkraft führt und somit eine sinnvolle Ergänzung der MRKB darstellt.

6 Zusammenfassung in englischer Sprache

Studies in recent years have shown that inflammatory processes in the context of rheumatoid arthritis (RA) can be positively influenced not only by medicinal but also by physical therapy measures. The aim of the present study was therefore to examine mild serial local cryotherapy in the form of clay packs (LP) or hay flower wraps (HBW) in florid RA on the hands and wrists for medium and long-term effects in a larger patient collective and to objectify these.

The monocentric randomized controlled study was carried out with an open parallel group design with measurement times at admission (T0), after the 7 serial cold applications (T1) and after a period of 3 months (T2). RA patients with active MCP and/or carpus arthritis were recruited and randomized equally into 3 groups. 75 patients completed the study. The intervention groups (IG) received either serial LP or HBW on the hands, a third group served as an untreated control (CG). The interventions were carried out 7 times at two-day intervals. All groups received a 16-day inpatient multimodal rheumatological complex treatment (MRKB) as active background therapy.

Changes in RA-associated pain intensity (VAS), subjective hand function (MHOQ), and hand strength using vigometry (VIG) were considered as the primary outcome parameters.

Other secondary parameters were humoral inflammatory activity (ESR, CRP), molecular parameters of inflammation (IL-6, IL-10), as well as ultrasound examinations of synovitis, power Doppler activity, effusions, disease activity (DAS28) and functionality (HAQ, FFbH) determined.

All 3 treatment arms showed a significant pain reduction after the serial application of cold (T1) (VAS: $p < 0.001$ in each case). However, a significant pain reduction lasting over 3 months compared to baseline (T2) was only detected in the intervention groups (LP: $p = 0.029$ and HBW: $p = 0.037$), whereby no significant group difference could be determined. An improvement in hand function (MHOQ) compared to baseline was observed in all 3 groups ($p < 0.001$ each), but a significant difference to the CG could only be objectified for HBW ($p = 0.019$), which was still detectable after 3 months was ($p = 0.007$). Hand strength (VIG) was significantly increased in both intervention groups

compared to the CG at the end of the inpatient stay (LP: $p=0.024$; HBW: $p=0.006$). A group difference between LP and HBW could not be determined.

In summary, it can be stated that an additive, local and mild cryotherapy in the form of LP and HBW on the hands in RA patients leads, among other things, to a medium-term sustained reduction in pain, improvement in hand function and increase in hand strength and is therefore a useful addition to the MRKB represents.

7 Abkürzungsverzeichnis

ACPA	Anti-citrullinated protein antibodies
ACR	American College of Rheumatology
Anti-CCP	Anti-cyclisches citrulliniertes Peptid
bDMARDs	biological Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CD	Cluster of Differentiation
CRP	C-reaktives Protein
csDMARDs	conventional synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs
DAS28	Disease Activity Score 28
DMARDs	Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs
EULAR	European League Against Rheumatism
FFbH	Funktionsfragebogen Hannover
GKKT	Ganzkörperkältetherapie
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HBW	Heublumenextraktwickel
HG	Handgelenk
IL	Interleukin
IL-10	Interleukin 10
IL-6	Interleukin 6
KG	Kontrollgruppe

LP	Lehmpackungen
MCP	Metacarpophalangeal
MHOQ	Michigan Hand Outcomes Questionnaire
MRKB	multimodale rheumatologische Komplexbehandlung
MRT	Magnetresonanztomographie
NF κ B-p65	nuclear factor kappa B p65
PGE2	Prostaglandin E2
RA	rheumatoide Arthritis
RF	Rheumafaktor
T0	Messzeitpunkt vor der lokalen Kälteanwendung
T1	Messzeitpunkt nach 7 seriellen Kälteanwendungen
T2	Messzeitpunkt 3 Monate nach den seriellen Kälteanwendungen
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
tsDMARDs	targeted synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs
VAS	Visuelle Analogskala
VEGF	vascular endothelial growth factor

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Rheumatisch veränderte Hand.....	6
Abbildung 2: Rheumafuß.....	6
Abbildung 3: Rheumaknoten	7
Abbildung 4: Röntgenaufnahme Hände bei RA	9
Abbildung 5: Kryogelbeutel	15
Abbildung 6: Kalte Lehmpackung.....	16
Abbildung 7: Fangotreten im kalten Fango	17
Abbildung 8: 1-Personen-Kältekammer (Ganzkörperkältetherapie)	19
Abbildung 9: Studienpopulation	24
Abbildung 10: Hydraulisches Vigorimeter.....	29
Abbildung 11: Handgelenk rechts, Synovialitis mit Power-Doppler Aktivität und Erguss, zudem Tenosynovitis.....	30
Abbildung 12: Feuchter Lehm bereit zur Anwendung	33
Abbildung 13: Lehmwickel in Vorbereitung.....	33
Abbildung 14: Ruhender Patient mit Wickel.....	34
Abbildung 15: Schmerzstärke (VAS) - Vergleich der drei Gruppen im zeitlichen Verlauf.....	38
Abbildung 16: Handfunktion (MHOQ) - Vergleich der drei Gruppen im zeitlichen Verlauf.....	41
Abbildung 17: Selbstständigkeit (HAQ) - Vergleich der drei Gruppen im zeitlichen Verlauf.....	46

Abbildung 18: Krankheitsaktivität (DAS28) - Vergleich der drei Gruppen im zeitlichen Verlauf.....	49
Abbildung 19: Vigorimetrie (kg) links - Vergleich der drei Gruppen im zeitlichen Verlauf.....	52
Abbildung 20: Ultraschalluntersuchung Power Doppler MCP rechts - Vergleich der drei Gruppen im zeitlichen Verlauf.....	63

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Therapieoptionen bei rheumatoider Arthritis	10
Tabelle 2: Patientencharakteristika	22
Tabelle 3: Outcome Parameter nach Zeitpunkten	26
Tabelle 4: Abgeschlossene Studienteilnehmer.....	36
Tabelle 5: Auswertung Ergebnisse VAS in Kontrollgruppe und Interventionsgruppen	37
Tabelle 6: Auswertung Ergebnisse VAS innerhalb einer Gruppe im zeitlichen Verlauf	37
Tabelle 7: Auswertung Ergebnisse MHOQ in Kontrollgruppe und Interventionsgruppen	39
Tabelle 8: Auswertung Ergebnisse MHOQ innerhalb einer Gruppe im zeitlichen Verlauf.....	40
Tabelle 9: Auswertung Ergebnisse FFbH in Kontrollgruppe und Interventionsgruppen	42
Tabelle 10: Auswertung Ergebnisse FFbH innerhalb einer Gruppe im zeitlichen Verlauf	43
Tabelle 11: Auswertung Ergebnisse HAQ in Kontrollgruppe und Interventionsgruppen	44
Tabelle 12: Auswertung Ergebnisse HAQ innerhalb einer Gruppe im zeitlichen Verlauf	45
Tabelle 13: Auswertung Ergebnisse DAS28 in Kontrollgruppe und Interventionsgruppen.....	47
Tabelle 14: Auswertung Ergebnisse DAS28 innerhalb einer Gruppe im zeitlichen Verlauf.....	48

Tabelle 15: Auswertung Ergebnisse Vigorimetrie (kg) links in Kontrollgruppe und Interventionsgruppen.....	50
Tabelle 16: Auswertung Ergebnisse Vigorimetrie (kg) links innerhalb einer Gruppe im zeitlichen Verlauf.....	51
Tabelle 17: Auswertung Ergebnisse Vigorimetrie (kg) rechts in Kontrollgruppe und Interventionsgruppen.....	53
Tabelle 18: Auswertung Ergebnisse Vigorimetrie (kg) rechts innerhalb einer Gruppe im zeitlichen Verlauf.....	54
Tabelle 19: Auswertung Ergebnisse Ultraschalluntersuchung Power Doppler HG links in Kontrollgruppe und Interventionsgruppen.....	55
Tabelle 20: Auswertung Ergebnisse Ultraschalluntersuchung Power Doppler HG links innerhalb einer Gruppe im zeitlichen Verlauf.....	56
Tabelle 21: Auswertung Ergebnisse Ultraschalluntersuchung Power Doppler HG rechts in Kontrollgruppe und Interventionsgruppen.....	57
Tabelle 22: Auswertung Ergebnisse Ultraschalluntersuchung Power Doppler HG rechts innerhalb einer Gruppe im zeitlichen Verlauf.....	58
Tabelle 23: Auswertung Ergebnisse Ultraschalluntersuchung Power Doppler MCP links in Kontrollgruppe und Interventionsgruppen.....	59
Tabelle 24: Auswertung Ergebnisse Ultraschalluntersuchung Power Doppler MCP links innerhalb einer Gruppe im zeitlichen Verlauf.....	60
Tabelle 25: Auswertung Ergebnisse Ultraschalluntersuchung Power Doppler MCP rechts in Kontrollgruppe und Interventionsgruppen.....	61
Tabelle 26: Auswertung Ergebnisse Ultraschalluntersuchung Power Doppler MCP rechts innerhalb einer Gruppe im zeitlichen Verlauf.....	62
Tabelle 27: Auswertung Ergebnisse Ultraschalluntersuchung Synovialitis HG links in Kontrollgruppe und Interventionsgruppen.....	64

Tabelle 28: Auswertung Ergebnisse Ultraschalluntersuchung Synovialitis HG links innerhalb einer Gruppe im zeitlichen Verlauf.....	65
Tabelle 29: Auswertung Ergebnisse Ultraschalluntersuchung Synovialitis HG rechts in Kontrollgruppe und Interventionsgruppen	66
Tabelle 30: Auswertung Ergebnisse Ultraschalluntersuchung Synovialitis HG rechts innerhalb einer Gruppe im zeitlichen Verlauf.....	67
Tabelle 31: Auswertung Ergebnisse Ultraschalluntersuchung Synovialitis MCP links in Kontrollgruppe und Interventionsgruppen	68
Tabelle 32: Auswertung Ergebnisse Ultraschalluntersuchung Synovialitis MCP links innerhalb einer Gruppe im zeitlichen Verlauf.....	69
Tabelle 33: Auswertung Ergebnisse Ultraschalluntersuchung Synovialitis MCP rechts in Kontrollgruppe und Interventionsgruppen	70
Tabelle 34: Auswertung Ergebnisse Ultraschalluntersuchung Synovialitis MCP rechts innerhalb einer Gruppe im zeitlichen Verlauf.....	71
Tabelle 35: Auswertung Ergebnisse Ultraschalluntersuchung Gelenkerguss HG links in Kontrollgruppe und Interventionsgruppen	72
Tabelle 36: Auswertung Ergebnisse Ultraschalluntersuchung Gelenkerguss HG links innerhalb einer Gruppe im zeitlichen Verlauf.....	73
Tabelle 37: Auswertung Ergebnisse Ultraschalluntersuchung Gelenkerguss HG rechts in Kontrollgruppe und Interventionsgruppen	74
Tabelle 38: Auswertung Ergebnisse Ultraschalluntersuchung Gelenkerguss HG rechts innerhalb einer Gruppe im zeitlichen Verlauf.....	75
Tabelle 39: Auswertung Ergebnisse Ultraschalluntersuchung Gelenkerguss MCP links in Kontrollgruppe und Interventionsgruppen	76
Tabelle 40: Auswertung Ergebnisse Ultraschalluntersuchung Gelenkerguss MCP links innerhalb einer Gruppe im zeitlichen Verlauf.....	77

Tabelle 41: Auswertung Ergebnisse Ultraschalluntersuchung Gelenkerguss MCP rechts in Kontrollgruppe und Interventionsgruppen	78
Tabelle 42: Auswertung Ergebnisse Ultraschalluntersuchung Gelenkerguss MCP rechts innerhalb einer Gruppe im zeitlichen Verlauf.....	79
Tabelle 43: Auswertung Ergebnisse Entzündungsparameter BSG (mm in der 1 h) in Kontrollgruppe und Interventionsgruppen	80
Tabelle 44: Auswertung Ergebnisse Entzündungsparameter BSG (mm in der 1 h) innerhalb einer Gruppe im zeitlichen Verlauf.....	81
Tabelle 45: Auswertung Ergebnisse Entzündungsparameter CRP (mg/l) in Kontrollgruppe und Interventionsgruppen	82
Tabelle 46: Auswertung Ergebnisse Entzündungsparameter CRP (mg/l) innerhalb einer Gruppe im zeitlichen Verlauf.....	83
Tabelle 47: Auswertung Ergebnisse Zytokinkonzentration IL-6 (pg/ml) in Kontrollgruppe und Interventionsgruppen	84
Tabelle 48: Auswertung Ergebnisse Zytokinkonzentration IL-6 (pg/ml) innerhalb einer Gruppe im zeitlichen Verlauf.....	85
Tabelle 49: Auswertung Ergebnisse Zytokinkonzentration IL-10 (pg/ml) in Kontrollgruppe und Interventionsgruppen	86
Tabelle 50: Auswertung Ergebnisse Zytokinkonzentration IL-10 (pg/ml) innerhalb einer Gruppe im zeitlichen Verlauf.....	87

10 Literaturverzeichnis

- Aletaha, D., T. Neogi, A. J. Silman, J. Funovits, D. T. Felson, C. O. Bingham, 3rd, N. S. Birnbaum, G. R. Burmester, V. P. Bykerk, M. D. Cohen, B. Combe, K. H. Costenbader, M. Dougados, P. Emery, G. Ferraccioli, J. M. Hazes, K. Hobbs, T. W. Huizinga, A. Kavanaugh, J. Kay, T. K. Kvien, T. Laing, P. Mease, H. A. Ménard, L. W. Moreland, R. L. Naden, T. Pincus, J. S. Smolen, E. Stanislawski-Biernat, D. Symmons, P. P. Tak, K. S. Upchurch, J. Vencovský, F. Wolfe, and G. Hawker. 2010. '2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative', *Arthritis Rheum*, 62: 2569-81.
- Algafly, A. A., and K. P. George. 2007. 'The effect of cryotherapy on nerve conduction velocity, pain threshold and pain tolerance', *Br J Sports Med*, 41: 365-9; discussion 69.
- Arleevskaya, M. I., S. Albina, R. V. Larionova, A. G. Gabdoulkhakova, J. Lemerle, and Y. Renaudineau. 2018. 'Prevalence and Incidence of Upper Respiratory Tract Infection Events Are Elevated Prior to the Development of Rheumatoid Arthritis in First-Degree Relatives', *Frontiers in immunology*, 9: 2771.
- Arnold, I., and T. Guttke. 2012. '[Physical therapy as part of a complex orthopedic rheumatology approach. Physiotherapy, cryotherapy, extracorporeal shockwave lithotripsy, local intra-articular joint injections]', *Orthopade*, 41: 520-5.
- Atzeni, F., R. Talotta, I. F. Masala, S. Bongiovanni, L. Boccassini, and P. Sarzi-Puttini. 2017. 'Biomarkers in Rheumatoid Arthritis', *Isr Med Assoc J*, 19: 512-16.
- Avina-Zubieta, J. A., J. Thomas, M. Sadatsafavi, A. J. Lehman, and D. Lacaille. 2012. 'Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies', *Ann Rheum Dis*, 71: 1524-9.
- Bouzigon, R., F. Grappe, G. Ravier, and B. Dugue. 2016. 'Whole- and partial-body cryostimulation/cryotherapy: Current technologies and practical applications', *J Therm Biol*, 61: 67-81.

- Braun, K. P., S. Brookman-Amissah, K. Geissler, D. Ast, M. May, and H. Ernst. 2009. '[Whole-body cryotherapy in patients with inflammatory rheumatic disease. A prospective study]', *Med Klin (Munich)*, 104: 192-6.
- Caplazi, P., M. Baca, K. Barck, R. A. Carano, J. DeVoss, W. P. Lee, B. Bolon, and L. Diehl. 2015. 'Mouse Models of Rheumatoid Arthritis', *Vet Pathol*, 52: 819-26.
- Chung, K. C., J. B. Hamill, M. R. Walters, and R. A. Hayward. 1999. 'The Michigan Hand Outcomes Questionnaire (MHQ): assessment of responsiveness to clinical change', *Ann Plast Surg*, 42: 619-22.
- Colebatch, A. N., C. J. Edwards, M. Østergaard, D. van der Heijde, P. V. Balint, M. A. D'Agostino, K. Forslind, W. Grassi, E. A. Haavardsholm, G. Haugeberg, A. G. Jurik, R. B. Landewé, E. Naredo, P. J. O'Connor, B. Ostendorf, K. Potocki, W. A. Schmidt, J. S. Smolen, S. Sokolovic, I. Watt, and P. G. Conaghan. 2013. 'EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis', *Ann Rheum Dis*, 72: 804-14.
- Croia, C., R. Bursi, D. Suter, F. Petrelli, A. Alunno, and I. Puxeddu. 2019. 'One year in review 2019: pathogenesis of rheumatoid arthritis', *Clin Exp Rheumatol*, 37: 347-57.
- Dar, L., S. Tiosano, A. Watad, N. L. Bragazzi, D. Zisman, D. Comaneshter, A. Cohen, and H. Amital. 2018. 'Are obesity and rheumatoid arthritis interrelated?', *Int J Clin Pract*, 72.
- Dellhag, B., I. Wollersjö, and A. Bjelle. 1992. 'Effect of active hand exercise and wax bath treatment in rheumatoid arthritis patients', *Arthritis Care Res*, 5: 87-92.
- Dischereit, G. , P. Klemm, and U. Lange. 2020. 'Wirkung der Kältekammer bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen', *arthritis + rheuma*, 40: 25-30.
- Dischereit, G. , N. Neumann, U. Müller-Ladner, B. Kürten, and U. Lange. 2014. 'Einfluss einer seriellen niedrig-dosierten Radonstollen-Hyperthermie auf Schmerz, Krankheitsaktivität und zentrale Zytokine des Knochenmetabolismus bei ankylosierender Spondylitis – eine Prospektivstudie', *Aktuelle Rheumatologie*, 39: 304-09.

- Dischereit, G., S. Fetaj, J. E. Goronzy, U. Müller-Ladner, I. Tarner, and U. Lange. 2017. 'Wirkung serieller Heiltorfbäder (Moorbäder) bei Osteoarthrose auf Parameter der funktionalen und funktionellen Gesundheit sowie auf der Zytokinebene – eine kontrollierte, randomisierte, prospektive Studie', *Aktuelle Rheumatologie*, 42: 129-36.
- Dischereit, G., J. E. Goronzy, U. Müller-Ladner, S. Fetaj, and U. Lange. 2019. '[Effects of serial mud baths on inflammatory rheumatic and degenerative diseases]', *Z Rheumatol*, 78: 143-54.
- Enwemeka, C. S., C. Allen, P. Avila, J. Bina, J. Konrade, and S. Munns. 2002. 'Soft tissue thermodynamics before, during, and after cold pack therapy', *Med Sci Sports Exerc*, 34: 45-50.
- Fiehn, C. 2015. '[Rheumatoid arthritis - look at the patients fingers]', *MMW Fortschr Med*, 157 Suppl 1: 49-54.
- Filippucci, E., E. Cipolletta, R. Mashadi Mirza, M. Carotti, A. Giovagnoni, F. Salaffi, M. Tardella, A. Di Matteo, and M. Di Carlo. 2019. 'Ultrasound imaging in rheumatoid arthritis', *Radiol Med*, 124: 1087-100.
- Fricke, R. 1989. 'Ganzkörper-Kältetherapie in einer Kältekammer mit Temperaturen um -110°C.', *Z Phys Med Balneol Med Klimatol*, 18: 1-10.
- Friedewald, V. E., P. Ganz, J. M. Kremer, P. J. Mease, J. R. O'Dell, T. A. Pearson, C. V. Ram, P. M. Ridker, J. E. Salmon, and W. C. Roberts. 2010. 'AJC editor's consensus: rheumatoid arthritis and atherosclerotic cardiovascular disease', *Am J Cardiol*, 106: 442-7.
- García-Hernández, M. H., R. González-Amaro, and D. P. Portales-Pérez. 2014. 'Specific therapy to regulate inflammation in rheumatoid arthritis: molecular aspects', *Immunotherapy*, 6: 623-36.
- Gizińska, M., R. Rutkowski, W. Romanowski, J. Lewandowski, and A. Straburzyńska-Lupa. 2015. 'Effects of Whole-Body Cryotherapy in Comparison with Other Physical Modalities Used with Kinesitherapy in Rheumatoid Arthritis', *Biomed Res Int*, 2015: 409174.

- Guillot, X., H. Martin, S. Seguin-Py, K. Maguin-Gaté, J. Moretto, P. Totoson, D. Wendling, C. Demougeot, and N. Tordi. 2017. 'Local cryotherapy improves adjuvant-induced arthritis through down-regulation of IL-6 / IL-17 pathway but independently of TNF α ', *PLoS One*, 12: e0178668.
- Guillot, X., N. Tordi, C. Laheurte, L. Pazart, C. Prati, P. Saas, and D. Wendling. 2019. 'Local ice cryotherapy decreases synovial interleukin 6, interleukin 1 β , vascular endothelial growth factor, prostaglandin-E2, and nuclear factor kappa B p65 in human knee arthritis: a controlled study', *Arthritis Res Ther*, 21: 180.
- Guillot, X., N. Tordi, L. Mourot, C. Demougeot, B. Dugué, C. Prati, and D. Wendling. 2014. 'Cryotherapy in inflammatory rheumatic diseases: a systematic review', *Expert Rev Clin Immunol*, 10: 281-94.
- Guillot, X., N. Tordi, C. Prati, F. Verhoeven, L. Pazart, and D. Wendling. 2017. 'Cryotherapy decreases synovial Doppler activity and pain in knee arthritis: A randomized-controlled trial', *Joint Bone Spine*, 84: 477-83.
- Harris, E. D., Jr., and P. A. McCroskery. 1974. 'The influence of temperature and fibril stability on degradation of cartilage collagen by rheumatoid synovial collagenase', *N Engl J Med*, 290: 1-6.
- Hermann, J. 2009. '[Cryotherapy]', *Z Rheumatol*, 68: 539-41.
- Hirvonen, H. E., M. K. Mikkelsen, H. Kautiainen, T. H. Pohjolainen, and M. Leirisalo-Repo. 2006. 'Effectiveness of different cryotherapies on pain and disease activity in active rheumatoid arthritis. A randomised single blinded controlled trial', *Clin Exp Rheumatol*, 24: 295-301.
- Ho, S. S., M. N. Coel, R. Kagawa, and A. B. Richardson. 1994. 'The effects of ice on blood flow and bone metabolism in knees', *Am J Sports Med*, 22: 537-40.
- Hoving, J. L., R. Buchbinder, S. Hall, G. Lawler, P. Coombs, S. McNealy, P. Bird, and D. Connell. 2004. 'A comparison of magnetic resonance imaging, sonography, and radiography of the hand in patients with early rheumatoid arthritis', *J Rheumatol*, 31: 663-75.

- Hu, H., A. Xu, C. Gao, Z. Wang, and X. Wu. 2021. 'The effect of physical exercise on rheumatoid arthritis: An overview of systematic reviews and meta-analysis', *J Adv Nurs*, 77: 506-22.
- Jastrzabek, R., A. Straburzyńska-Lupa, R. Rutkowski, and W. Romanowski. 2013. 'Effects of different local cryotherapies on systemic levels of TNF- α , IL-6, and clinical parameters in active rheumatoid arthritis', *Rheumatol Int*, 33: 2053-60.
- Jubair, W. K., J. D. Hendrickson, E. L. Severs, H. M. Schulz, S. Adhikari, D. Ir, J. D. Pagan, R. M. Anthony, C. E. Robertson, D. N. Frank, N. K. Banda, and K. A. Kuhn. 2018. 'Modulation of Inflammatory Arthritis in Mice by Gut Microbiota Through Mucosal Inflammation and Autoantibody Generation', *Arthritis Rheumatol*, 70: 1220-33.
- Kalla, A. A., and M. Tikly. 2003. 'Rheumatoid arthritis in the developing world', *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 17: 863-75.
- Kavuncu, V., and D. Evcik. 2004. 'Physiotherapy in rheumatoid arthritis', *MedGenMed*, 6: 3.
- Kay, J., and K. S. Upchurch. 2012. 'ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria', *Rheumatology (Oxford)*, 51 Suppl 6: vi5-9.
- Klemm, P., I. Aykara, M. Eichelmann, E. Neumann, K. Frommer, and U. Lange. 2021. 'Treatment of back pain in active axial spondyloarthritis with serial locoregional water-filtered infrared A radiation: A randomized controlled trial', *J Back Musculoskelet Rehabil*.
- Klemm, P., J. Becker, I. Aykara, T. Asendorf, G. Dischereit, E. Neumann, U. Müller-Ladner, and U. Lange. 2021. 'Serial whole-body cryotherapy in fibromyalgia is effective and alters cytokine profiles', *Adv Rheumatol*, 61: 3.
- Klemm, P., M. Eichelmann, I. Aykara, O. Hudowenz, G. Dischereit, and U. Lange. 2020. 'Serial locally applied water-filtered infrared a radiation in axial spondyloarthritis - a randomized controlled trial', *Int J Hyperthermia*, 37: 965-70.

- Klemm, P., J. Hoffmann, T. Asendorf, I. Aykara, K. Frommer, G. Dischereit, U. Müller-Ladner, E. Neumann, and U. Lange. 2022. 'Whole-body cryotherapy for the treatment of rheumatoid arthritis: a monocentric, single-blinded, randomised controlled trial', *Clin Exp Rheumatol*.
- Klemm, P., O. Hudowenz, T. Asendorf, G. Dischereit, U. Müller-Ladner, U. Lange, and I. H. Tarner. 2020. 'Evaluation of a special concept of physical therapy in spondyloarthritis: German multimodal rheumatologic complex treatment for spondyloarthritis', *Clin Rheumatol*, 39: 1513-20.
- Klemm, P., O. Hudowenz, T. Asendorf, U. Müller-Ladner, U. Lange, and I. H. Tarner. 2019. '[Multimodal rheumatologic complex treatment of rheumatoid arthritis-a monocentric retrospective analysis]', *Z Rheumatol*, 78: 136-42.
- Klemm, P., P. Preusler, O. Hudowenz, T. Asendorf, U. Müller-Ladner, E. Neumann, U. Lange, and I. H. Tarner. 2021. 'Multimodal rheumatologic complex treatment in patients with spondyloarthritis - a prospective study', *Eur J Intern Med*, 93: 42-49.
- . 2022. 'Effects of multimodal rheumatologic complex treatment in patients with rheumatoid arthritis: a monocentric prospective study', *Clin Exp Rheumatol*, 40: 1343-51.
- Klemm, Philipp, Ole Hudowenz, Thomas Asendorf, Gabriel Dischereit, Ulf Müller-Ladner, Uwe Lange, and Ingo H. Tarner. 2020a. 'Multimodal physical therapy for treating primary and secondary fibromyalgia – German multimodal rheumatologic complex treatment', *European Journal of Physiotherapy*, 24: 158-63.
- . 2020b. 'Multimodale rheumatologische Komplexbehandlung – Von der Konzeption erfolgreich in die Klinikrealität?', *Physikalische Medizin, Rehabilitationsmedizin, Kurortmedizin*, 30: 317-26.
- Klemm, Philipp, Ulf Müller-Ladner, and Uwe Lange. 2022. 'Multimodale rheumatologische Komplexbehandlung', *Zeitschrift für Rheumatologie*, 81: 369-75.

- Lakomek, H. J., W. Fiori, K. Buscham, J. L. Hülsemann, N. Köneke, W. Liman, E. Märker-Hermann, and N. Roeder. 2005. '[The multimodal rheumatologic complex treatment (OPS 8-983)--challenges, solutions and perspectives]', *Z Rheumatol*, 64: 557-63.
- Lange, U. , and G. Dischereit. 2017. 'Additive serielle Ganzkörperkältetherapie im Rahmen einer multimodalen rheumatologischen Komplextherapie reduziert Schmerzen bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen', *Physikalische Medizin, Rehabilitationsmedizin, Kurortmedizin*, 27: 239-45.
- Lange, U. , P. Klemm, and G. Dischereit. 2020. 'Physikalische Therapie bei rheumatischen Erkrankungen – Was gibt es an Evidenz?', *arthritis + rheuma*, 40: 9-14.
- Lange, U., and G. Dischereit. 2018a. 'Wirkeffekte differenter iterativer Ganzkörper-Hyperthermie-Verfahren auf Schmerzen und Zytokine bei rheumatischen Erkrankungen – eine aktuelle Literaturübersicht', *Aktuelle Rheumatologie*, 57: 479-83.
- Lange, U., and G. Dischereit. 2018b. 'Wirkeffekte differenter iterativer Ganzkörper-Hyperthermie-Verfahren auf Schmerzen und Zytokinen bei rheumatischen Erkrankungen – Eine aktuelle Literaturübersicht', *Aktuelle Rheumatologie*, 43: 479-83.
- Lange, U., G. Dischereit, U. Müller-Ladner, I. H. Tarner, and B. Kürten. 2017. 'Einfluss einer kombinierten seriellen Radonstollen-Hyperthermie auf klinische Parameter und ausgewählte Zytokine bei rheumatoider Arthritis und Osteoarthritis', *Physikalische Medizin, Rehabilitationsmedizin, Kurortmedizin*, 27: 87-94.
- Lange, U., G. Dischereit, I. Tarner, K. Frommer, E. Neumann, U. Müller-Ladner, and B. Kürten. 2016. 'The impact of serial radon and hyperthermia exposure in a therapeutic adit on pivotal cytokines of bone metabolism in rheumatoid arthritis and osteoarthritis', *Clin Rheumatol*, 35: 2783-88.
- Lange, U., S. Fetaj, M. Ehnert, P. Klemm, and G. Dischereit. 2021. 'Serial Mud Packs Induce Anti-inflammatory Effects in Knee Osteoarthritis – A Randomized,

- Prospective Clinical Study', *Physikalische Medizin, Rehabilitationsmedizin, Kurortmedizin*, 31: 20-24.
- Lange, U., J. E. Goronzy, U. Müller-Ladner, K. Frommer, and G. Dischereit. 2018. 'Anti-Inflammatory Effect of Serial Mud Baths in Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis', *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, 13: 59-63.
- Lange, U., U. Müller-Ladner, and G. Dischereit. 2017. 'Wirkung iterativer Ganzkörperhyperthermie mit wassergefilterter Infrarot-A-Strahlung bei ankylosierender Spondylitis - eine kontrollierte, randomisierte, prospektive Studie', *Aktuelle Rheumatologie*, 42: 122-28.
- Lange, U., and S. Rehart. 2018a. '[Physical therapy options in rheumatic diseases: what is evidence-based?]', *Orthopäde*, 47: 928-34.
- . 2018b. 'Physikalische Therapieoptionen bei rheumatologischen Erkrankungen: Was gibt es an Evidenz?', *Der Orthopäde*, 47: 928-34.
- Lange, U., F. Schwab, U. Müller-Ladner, and G. Dischereit. 2014. 'Wirkung der iterativen Ganzkörperhyperthermie mit wassergefilterter Infrarot-A-Strahlung bei Arthritis psoriatica – eine kontrollierte, randomisierte, prospektive Studie', *Aktuelle Rheumatologie*, 39: 310-16.
- Lange, U., C. Uhlemann, and U. Müller-Ladner. 2008. '[Serial whole-body cryotherapy in the criostream for inflammatory rheumatic diseases. A pilot study]', *Med Klin (Munich)*, 103: 383-8.
- Lange, Uwe, Gabriel Dischereit, and Philipp Moritz Klemm. 2022. 'Schmerzreduktion durch physikalische Medizin', *Zeitschrift für Rheumatologie*, 81: 376-85.
- Lautenschläger, J., W. Mau, T. Kohlmann, H. H. Raspe, F. Struve, W. Brückle, and H. Zeidler. 1997. '[Comparative evaluation of a German version of the Health Assessment Questionnaire and the Hannover Functional Capacity Questionnaire]', *Z Rheumatol*, 56: 144-55.
- Lee, D. M., and M. E. Weinblatt. 2001. 'Rheumatoid arthritis', *Lancet*, 358: 903-11.

- Lee, D. T., and E. M. Haymes. 1995. 'Exercise duration and thermoregulatory responses after whole body precooling', *J Appl Physiol (1985)*, 79: 1971-6.
- Lindqvist, E., K. Eberhardt, K. Bendtzen, D. Heinegård, and T. Saxne. 2005. 'Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis', *Ann Rheum Dis*, 64: 196-201.
- Littlejohn, E. A., and S. U. Monrad. 2018. 'Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis', *Prim Care*, 45: 237-55.
- Lorenz, H. M. 2012. '[Rheumatoid arthritis: diagnostics and therapy 2012]', *Orthopade*, 41: 514-9.
- Mallya, R. K., and B. E. Mace. 1981. 'The assessment of disease activity in rheumatoid arthritis using a multivariate analysis', *Rheumatol Rehabil*, 20: 14-7.
- Malysheva, O., A. Bedrich, J. G. Kuipers, H. Kleine, B. Wolff, and C. G. Baerwald. 2015. 'Use of clinical scores to guide therapeutic decisions in patients with rheumatoid arthritis in daily care', *Clin Exp Rheumatol*, 33: 255-8.
- Manger, B.; Schulze-Koops, H.; Arbogast, M.; Grünke, M.; Dechant, C. 2012. *Checkliste Rheumatologie (4. Auflage)* (Georg Thieme Verlag).
- Metzger, D., C. Zwingmann, W. Protz, and W. H. Jäckel. 2000. '[Whole-body cryotherapy in rehabilitation of patients with rheumatoid diseases--pilot study]', *Rehabilitation (Stuttg)*, 39: 93-100.
- Mogk, M. 2021. 'moreDATA GmbH, Gießen'.
- Norton, S., B. Fu, D. L. Scott, C. Deighton, D. P. Symmons, A. J. Wailoo, J. Tosh, M. Lunt, R. Davies, A. Young, and S. M. Verstappen. 2014. 'Health Assessment Questionnaire disability progression in early rheumatoid arthritis: systematic review and analysis of two inception cohorts', *Semin Arthritis Rheum*, 44: 131-44.
- Peres, D., Y. Sagawa, Jr., B. Dugué, S. C. Domenech, N. Tordi, and C. Prati. 2017. 'The practice of physical activity and cryotherapy in rheumatoid arthritis: systematic review', *Eur J Phys Rehabil Med*, 53: 775-87.

- Rindfleisch, J. A., and D. Muller. 2005. 'Diagnosis and management of rheumatoid arthritis', *Am Fam Physician*, 72: 1037-47.
- Sadura-Sieklucka, T., B. Sołtyśiuk, A. Karlicka, B. Sokołowska, E. Kontny, and K. Książopolska-Orłowska. 2019. 'Effects of whole body cryotherapy in patients with rheumatoid arthritis considering immune parameters', *Reumatologia*, 57: 320-25.
- Scheel, A. K., K. G. Hermann, E. Kahler, D. Pasewaldt, J. Fritz, B. Hamm, E. Brunner, G. A. Müller, G. R. Burmester, and M. Backhaus. 2005. 'A novel ultrasonographic synovitis scoring system suitable for analyzing finger joint inflammation in rheumatoid arthritis', *Arthritis Rheum*, 52: 733-43.
- Schett, G., and E. Gravallesse. 2012. 'Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment', *Nat Rev Rheumatol*, 8: 656-64.
- Schmidt, W. A., H. Schmidt, B. Schicke, and E. Gromnica-Ihle. 2004. 'Standard reference values for musculoskeletal ultrasonography', *Ann Rheum Dis*, 63: 988-94.
- Schneider, M., G. Baseler, O. Funken, S. Heberger, U. Kiltz, P. Klose, K. Krüger, J. Langhorst, W. Mau, R. Oltman, B. Richter, S. Seitz, P. Sewerin, R. Tholen, C. Weseloh, M. Witthöft, and C. Specker. 2020. '[Management of early rheumatoid arthritis : Interdisciplinary guideline]', *Z Rheumatol*, 79: 1-38.
- Schneider, M.; Baseler G. 2019. 'Interdisziplinäre S3 Leitlinie - Management der frühen rheumatoiden Arthritis 4. überarbeitete und erweiterte Auflage', AWMF online - Das Portal der wissenschaftlichen Medizin.
- Schneider, Matthias, and Annette Gasser. 2007. *Interdisziplinäre Leitlinie Management der frühen rheumatoiden Arthritis*.
- Scott, D. L., F. Wolfe, and T. W. Huizinga. 2010. 'Rheumatoid arthritis', *Lancet*, 376: 1094-108.
- Sparks, J. A. 2019. 'Rheumatoid Arthritis', *Ann Intern Med*, 170: Itc1-itc16.

- Strunk, J., U. Lange, and U. Müller-Ladner. 2005. '[Rheumatoid arthritis]', *Dtsch Med Wochenschr*, 130: 1761-8; quiz 69-72.
- Strunk, J., K. Strube, P. Klingenberg, U. Müller-Ladner, and U. Lange. 2006. 'Two- and three-dimensional Doppler sonographic evaluation of the effect of local cryotherapy on synovial perfusion in wrist arthritis', *Rheumatology (Oxford)*, 45: 637-40.
- Szkudlarek, M., M. Court-Payen, S. Jacobsen, M. Klarlund, H. S. Thomsen, and M. Østergaard. 2003. 'Interobserver agreement in ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis', *Arthritis Rheum*, 48: 955-62.
- Takeno, M., S. Kitagawa, J. Yamanaka, M. Teramoto, H. Tomita, N. Shirai, S. Itoh, S. Hida, K. Hayakawa, K. Onozaki, and T. Takii. 2018. '5-Hydroxy-2-methylpyridine Isolated from Cigarette Smoke Condensate Aggravates Collagen-Induced Arthritis in Mice', *Biol Pharm Bull*, 41: 877-84.
- Waljee, J. F., K. C. Chung, H. M. Kim, P. B. Burns, F. D. Burke, E. F. Wilgis, and D. A. Fox. 2010. 'Validity and responsiveness of the Michigan Hand Questionnaire in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter, international study', *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 62: 1569-77.
- Wasserman, A. M. 2011. 'Diagnosis and management of rheumatoid arthritis', *Am Fam Physician*, 84: 1245-52.
- Westerlund, Tarja, Juha Oksa, Juhani Smolander, and Marja Mikkelsen. 2003. 'Thermal responses during and after whole-body cryotherapy (-110°C)', *Journal of Thermal Biology*, 28: 601-08.
- Wojtecka-Lukasik, E., K. Ksiezopolska-Orlowska, E. Gaszewska, O. Krasowicz-Towalska, P. R zodkiewicz, D. Maslinska, D. Szukiewicz, and S. Maslinski. 2010. 'Cryotherapy decreases histamine levels in the blood of patients with rheumatoid arthritis', *Inflamm Res*, 59 Suppl 2: S253-5.
- Yamauchi, T. 1986. 'Whole Body Cryotherapy is a method of extreme cold -175°C treatment initially used for Rheumatoid Arthritis. ', *Z Phys Med Balne- ol Med Klimatol*, 15: 311.

Young, A., and G. Koduri. 2007. 'Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis', *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 21: 907-27.

11 Anhang

DAS 28 mit VAS

Der Fragebogen der Seite 121 wurde aus urheberrechtlichen Gründen aus dem Dokument entfernt.

MHOQ

Der Fragebogen der Seiten 122 bis 128 wurde aus urheberrechtlichen Gründen aus dem Dokument entfernt.

FFbH

Der Fragebogen der Seiten 129 bis 130 wurde aus urheberrechtlichen Gründen aus dem Dokument entfernt.

HAQ

Der Fragebogen der Seiten 131 bis 133 wurde aus urheberrechtlichen Gründen aus dem Dokument entfernt.

Vigorimetrie und Synovialitis Score

Messzeitpunkt T0:

Vigorimetrie: Rechts: _____ Links: _____

Ultraschall:

	Rechts HG / MCP	Links HG / MCP
Synovitis		
Power Doppler		
Erguss		

Messzeitpunkt T1:

Vigorimetrie: Rechts: _____ Links: _____

Ultraschall:

	Rechts HG / MCP	Links HG / MCP
Synovitis		
Power Doppler		
Erguss		

Daten Ordinal / Metrisch

Vergleich Kontrolle, Lehm, Heu je Zeitpunkt und in der Veränderung.

Kategorie	L	W	M	Kontrolle			Lehm			Heu			p-Wert Wilcoxon Test	p-Wert Kruskal Wallis Test														
				Median	Q1	Q3	Median	Q1	Q3	Median	Q1	Q3																
PS_K_WCP_ZDFH	21	0.1	0.04	-1.03	-3.34	0	11.31	0	0.709	20	0.25	0.07	-0.45	-0.91	0	1.13	0	0.939	20	0.30	0.04	-0.64	-0.73	0	1.13	0	0.911	#1+0.000
PS_K_WCP_base	21	1.92	0.91	1.18	1.99	1	11.31	1	11.31	20	1.39	0.79	1.19	1.71	1	11.31	1	11.31	20	1.19	0.99	1.84	1.99	1	11.31	1	11.31	#1+0.000
PS_K_WCP_ende	21	1.98	0.79	1.19	1.99	1	11.31	1	11.31	20	1.39	0.79	1.19	1.71	1	11.31	1	11.31	20	1.19	0.99	1.84	1.99	1	11.31	1	11.31	#1+0.000
PS_K_WCP_ZDFH	21	0.01	0.00	-0.00	-0.00	0	0.00	0	0.000	20	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.000	0	0.000	20	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.000	0	0.000	#1+0.000
PS_K_WCP_base	21	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.00	0	0.000	20	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.000	0	0.000	20	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.000	0	0.000	#1+0.000
PS_K_WCP_ende	21	0.01	0.00	-0.00	-0.00	0	0.00	0	0.000	20	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.000	0	0.000	20	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.000	0	0.000	#1+0.000
PS_K_WCP_ZDFH	21	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.00	0	0.000	20	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.000	0	0.000	20	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.000	0	0.000	#1+0.000
PS_K_WCP_base	21	1.04	0.6	1.12	1.79	2	11.31	2	11.31	20	1.19	0.79	1.19	1.71	1	11.31	1	11.31	20	1.19	0.99	1.84	1.99	1	11.31	1	11.31	#1+0.000
PS_K_WCP_ende	21	1.02	0.6	1.18	1.81	2	11.31	2	11.31	20	1.19	0.79	1.19	1.71	1	11.31	1	11.31	20	1.19	0.99	1.84	1.99	1	11.31	1	11.31	#1+0.000
PS_K_WCP_ZDFH	21	0.01	0.01	-0.00	-0.00	0	0.00	0	0.000	20	0.04	0.19	0.17	0.04	0	0.000	0	0.000	20	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.000	0	0.000	#1+0.000
PS_K_WCP_base	21	1.00	0.79	1.09	1.91	1	11.31	1	11.31	20	0.99	0.79	1.09	1.91	1	11.31	1	11.31	20	0.99	0.79	1.09	1.91	1	11.31	1	11.31	#1+0.000
PS_K_WCP_ende	21	1.00	0.79	1.09	1.91	1	11.31	1	11.31	20	0.99	0.79	1.09	1.91	1	11.31	1	11.31	20	0.99	0.79	1.09	1.91	1	11.31	1	11.31	#1+0.000
PS_K_WCP_ZDFH	21	0	0	-0.00	-0.00	0	0.00	0	0.000	20	0	0	0.00	0.00	0	0.000	0	0.000	20	0	0	-0.00	-0.00	0	0.000	0	0.000	#1+0.000
Vpmetrisch_L_base	21	20.38	11.61	19.08	20.91	18	174.26	18	174.26	20	14.97	8.81	10.38	17.79	11	174.26	11	174.26	20	17.18	9.89	13.04	21.07	18	174.26	18	174.26	#1+0.000
Vpmetrisch_L_ende	21	21.81	12.81	19.08	21.91	20	174.26	20	174.26	20	17.81	10.89	10.95	20.82	14	174.26	14	174.26	20	17.18	10.89	13.04	21.07	20	174.26	20	174.26	#1+0.000
Vpmetrisch_L_ZDFH	21	1.61	0.41	-0.00	-0.00	0	0.00	0	0.000	20	2.87	0.89	0.96	0.89	4	0.000	4	0.000	20	2.16	0.89	1.24	0.89	4	0.000	4	0.000	#1+0.000
Vpmetrisch_M_base	21	20.1	10.81	14.61	16.79	18	174.26	18	174.26	20	16.84	7.81	10.61	18.81	10	174.26	10	174.26	20	17.82	9.19	14.01	21.81	18	174.26	18	174.26	#1+0.000
Vpmetrisch_M_ende	21	20.71	10.87	14.08	16.91	20	174.26	20	174.26	20	18.13	11.19	10.73	18.81	20	174.26	20	174.26	20	18.13	10.19	13.27	20.81	20	174.26	20	174.26	#1+0.000
Vpmetrisch_M_ZDFH	21	0.61	0.06	-0.00	-0.00	0	0.00	0	0.000	20	1.29	0.38	0.12	0.02	0	0.000	0	0.000	20	0.35	0.30	0.27	0.02	0	0.000	0	0.000	#1+0.000

Daten Ordinal / Metrisch

Vergleich Kontrolle, Lehm, Heu je Zeitpunkt und in der Veränderung.

Kategorie	L	W	M	Kontrolle			Lehm			Heu			p-Wert Wilcoxon Test	p-Wert Kruskal Wallis Test														
				Median	Q1	Q3	Median	Q1	Q3	Median	Q1	Q3																
FSH_base	21	0.8	0.08	0.08	0.71	0.08	0.61	0.81	0.709	20	0.04	0.02	0.07	0.02	0.00	1.038	0.07	1.038	20	0.04	0.17	0.05	0.01	0.08	0.61	0.81	0.709	#1+0.000
FSH_ende	21	0.81	0.08	0.08	0.71	0.07	0.61	0.81	0.709	20	0.07	0.02	0.06	0.01	0.00	1.038	0.08	1.038	20	0.01	0.17	0.05	0.01	0.08	0.61	0.81	0.709	#1+0.000
FSH_ZDFH	21	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.00	0.00	0.000	20	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.000	0	0.000	20	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.000	0	0.000	#1+0.000
FSH_ZDFH_base	21	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.00	0.00	0.000	20	0	0	-0.00	-0.00	0	0.000	0	0.000	20	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.000	0	0.000	#1+0.000
FSH_ZDFH_ende	21	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.00	0.00	0.000	20	0	0	-0.00	-0.00	0	0.000	0	0.000	20	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.000	0	0.000	#1+0.000
FSH_ZDFH_ZDFH	21	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.00	0.00	0.000	20	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.000	0	0.000	20	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.000	0	0.000	#1+0.000
FSH_ZDFH_base	21	1.00	0.00	1.00	1.00	1.4	100.13	1.4	100.13	20	1.00	0.00	1.00	1.00	1.4	100.13	1.4	100.13	20	1.00	0.00	1.00	1.00	1.4	100.13	1.4	100.13	#1+0.000
FSH_ZDFH_ende	21	1.00	0.00	1.00	1.00	1.4	100.13	1.4	100.13	20	1.00	0.00	1.00	1.00	1.4	100.13	1.4	100.13	20	1.00	0.00	1.00	1.00	1.4	100.13	1.4	100.13	#1+0.000
FSH_ZDFH_ZDFH	21	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.00	0.00	0.000	20	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.000	0	0.000	20	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.000	0	0.000	#1+0.000
FSH_ZDFH_ZDFH_base	21	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.00	0.00	0.000	20	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.000	0	0.000	20	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.000	0	0.000	#1+0.000
FSH_ZDFH_ZDFH_ende	21	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.00	0.00	0.000	20	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.000	0	0.000	20	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.000	0	0.000	#1+0.000
WMSL_base	21	0.01	0.01	0.00	0.00	0	0.00	0.00	0.000	20	0.01	0.00	0.01	0.01	0	0.000	0	0.000	20	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.000	0	0.000	#1+0.000
WMSL_ende	21	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.00	0.00	0.000	20	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.000	0	0.000	20	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.000	0	0.000	#1+0.000
WMSL_ZDFH	21	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.00	0.00	0.000	20	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.000	0	0.000	20	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.000	0	0.000	#1+0.000
WMSL_ZDFH_base	21	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.00	0.00	0.000	20	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.000	0	0.000	20	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.000	0	0.000	#1+0.000
WMSL_ZDFH_ende	21	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.00	0.00	0.000	20	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.000	0	0.000	20	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.000	0	0.000	#1+0.000
WMSL_ZDFH_ZDFH	21	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.00	0.00	0.000	20	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.000	0	0.000	20	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.000	0	0.000	#1+0.000
VSL_base	21	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.00	0.00	0.000	20	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.000	0	0.000	20	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.000	0	0.000	#1+0.000
VSL_ende	21	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.00	0.00	0.000	20	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.000	0	0.000	20	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.000	0	0.000	#1+0.000
VSL_ZDFH	21	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.00	0.00	0.000	20	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.000	0	0.000	20	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.000	0	0.000	#1+0.000
VSL_ZDFH_base	21	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.00	0.00	0.000	20	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.000	0	0.000	20	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.000	0	0.000	#1+0.000
VSL_ZDFH_ende	21	0.00	0.00	-0.00	-0.00	0	0.00	0.00	0.000	20	0.00	0.00	-0.00															

12 Publikation

Die Ergebnisse dieser klinischen Studie wurden im Rahmen des virtuellen Deutschen Kongress für Physikalische und Rehabilitative Medizin (DGPRM), der vom 16.-18. September 2021 stattfand, als Vortrag „Effekte kalter Lehm packungen und Heublumenwickel auf Schmerz, Handfunktion und Handkraft bei rheumatoider Carpusarthritis“ vorgestellt.

Abstrakt

Autoren: Führer S¹, Storck-Müller K², Klemm P¹, Lange U¹, Dischereit G^{1,3}

Institut:

¹Abteilung für Rheumatologie, Immunologie, Osteologie und Physikalische Medizin, Campus Kerckhoff, Justus-Liebig-Universität Gießen

²Rheumazentrum Mittelhessen, Bad Endbach

³Rheumatologische Schwerpunktpraxis, Marburg

Einleitung: Arthritiden an den Händen im Rahmen einer rheumatoiden Arthritis (RA) sind häufig, sehr schmerzhaft und führen häufig zu Kraft- und Funktionsverlusten. Die lokale Kryotherapie hat sich in der Behandlung der Arthritis bewährt und reduziert Schmerz und Funktionseinschränkungen. Vorliegende Studie untersuchte die Effekte einer seriell applizierten milden Kryotherapie an den Händen in Form von Lehm packungen (LP) oder Heublumenwickel (HBW).

Methoden: Im Rahmen dieser monozentrischen randomisiert kontrollierten Studie mit offenem Parallelgruppendesign und 12-wöchigem Follow-Up wurden RA-Patienten mit florider MCP- und/oder Carpusarthritis gleichmäßig (1:1:1) in 3 Gruppen rekrutiert. 75 Patienten schlossen die Studie ab. Die Interventionsgruppen erhielten entweder seriell LP (1 cm Schichtdicke, 17 °C, 20-45 Min.) oder HBW (1cm Schichtdicke, 17 °C, 20 Min.) an den Händen, eine dritte Gruppe diente als unbehandelte Kontrolle (KG). Die Interventionen erfolgten 7-malig im zweitägigen Abstand. Alle Gruppen erhielten als aktive Hintergrundtherapie eine 16-tägige stationäre multimodale rheumatologische Komplexbehandlung (MRKB). Primärer Endpunkt war die Veränderung der RA-

assoziierten Schmerzintensität (VAS). Sekundär wurden die subjektive Handfunktion („Michigan Hand Outcomes Questionnaire“, MHOQ) und Handkraft mittels Vigorimetrie (VIG) bestimmt. Es erfolgte eine per-protocol Analyse.

Ergebnisse: Alle 3 Behandlungsarme zeigten zum Ende des stationären Aufenthalts eine signifikante Schmerzreduktion (VAS: $p < 0,001$). Eine über 3 Monate anhaltende signifikante Schmerzreduktion im Vergleich zu Baseline wurde jedoch nur in den Interventionsgruppen (LP: $p = 0,029$ und HBW: $p = 0,037$) detektiert, wobei ein signifikanter Gruppenunterschied nicht festgestellt werden konnte. Eine Verbesserung der Handfunktion (MHOQ) im Vergleich zu Baseline wurde in allen 3 Gruppen beobachtet ($p < 0,001$), ein signifikanter Unterschied zur KG konnte jedoch nur für die HBW objektiviert werden ($p = 0,019$), was auch nach 3 Monate noch nachweisbar war ($p = 0,007$). Die Handkraft (VIG) zeigte sich in beiden Interventionsgruppen im Vergleich zur KG am Ende des stationären Aufenthalts signifikant gesteigert (LP: $p = 0,024$; HBW: $p = 0,006$). Ein Gruppenunterschied zwischen LP und HBW konnte nicht festgestellt werden.

Diskussion: Eine additive, lokale und milde Kryotherapie in Form von LP und HBW an den Händen führte im Rahmen einer MRKB zu einer bis zu 3 Monaten anhaltend Verbesserung der Handfunktion nach seriellen HBW, sowie zu einer Zunahme der Handkraft in den Interventionsgruppen. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstreichen damit die Bedeutung der seriellen milden Kryotherapie an den Händen bei RA-Patienten mit florider Arthritis im Rahmen der MRKB, wobei sich zwischen LP und HBW keine signifikanten Unterschiede ergaben.

13 Ehrenwörtliche Erklärung

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

Ort/Datum

Unterschrift

14 Danksagung

Ich bedanke mich besonders bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Uwe Lange für die Vergabe des spannenden und anspruchsvollen Themas, sowie die ausgezeichnete Betreuung. Ich habe mich stets unterstützt und gehört gefühlt bei den kleinen oder auch größeren Problemen des Abenteuers Dissertation.

Des Weiteren möchte ich mich ausdrücklich bei meinem Doktorarbeitsbetreuer Herrn Dr. Dr. med. Gabriel Dischereit bedanken für die großartige Zusammenarbeit und Unterstützung in jeder Phase der Doktorarbeit.

Ich danke allen beteiligten Mitarbeitern des Rheumazentrum Mittelhessen, Bad Endbach, den Mitarbeitern des Franz-Groedel-Instituts, Bad Nauheim, sowie Herrn Martin Mogk der Datenanalyse Firma moreDATA, Gießen für die gute Zusammenarbeit.

Besondere Dank gilt allen Patienten, die sich bereit erklärt haben an der Studie teilzunehmen und ohne die dies alles nicht möglich gewesen wäre.

Zu guter Letzt danke ich von ganzem Herzen meinen Eltern und meinen vielen guten Freunden, die immer für mich da waren in den Höhen und Tiefen der letzten Jahre.