

**Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie  
der Medizinischen Fakultät Charité–Universitätsmedizin Berlin**

**DISSERTATION**

**Vergleich der Wirkung kontrollierter milder Infrarot-A-Ganzkörperhyperthermie  
und der Haslauer Wärmeliege bei systemischer Sklerodermie in Bezug auf  
Veränderungen des Blutdrucks und der Körpertemperatur, den Gelenkstatus  
und die Hautelastizität.**

**Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)**

**Vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin**

**von**

**Eyline Niederstrasser**

**aus Potsdam**

---

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. W. Sterry  
2. Prof. Dr. med. Th. Schwarz  
3. Priv.-Doz. Dr. med. G. Riemekasten

Datum der Promotion: 30.01.2009

---

1. Einleitung .....	5
1.1. Klinische Ausprägungsformen der systemischen Sklerodermie .....	5
1.2. Epidemiologie und Pathogenese.....	7
1.3. Anwendung von milder Ganzkörperhyperthermie .....	8
1.4. Wirkungen der IRA bei Sklerodermie .....	10
1.5. Zielstellung.....	11
2. Material und Methoden.....	12
2.1. Milde Ganzkörperhyperthermie .....	12
2.2. Milde Infrarot-A-Ganzkörperhyperthermie mittels IRATHERM® 1000 .....	12
2.2.1. Infrarot-A-Hyperthermie.....	12
2.2.2. IRATHERM® 1000 .....	13
2.3. Milde Ganzkörperhyperthermie mittels Softpack-Liege der Gebrüder Haslauer ..	
.....	14
2.3.1. Konvektionshyperthermie .....	14
2.3.2. Haslauer Softpack Liege .....	15
2.4. Visuelle Analogskala (VAS) zur Erfassung des Gelenkstatus .....	15
2.5. HAQ zur Erfassung des Gelenkstatus.....	16
2.6. MRSS zur Beurteilung der Hautelastizität .....	16
2.7. Studiendesign .....	17
2.8. Patienten.....	19
2.9. Statistik.....	20
3. Resultate .....	21
3.1. Vergleich der Ausgangsparameter bei den Subgruppen der Studienkohorte ..	21
3.2. Vollständigkeit der Studiendaten und unerwünschte Nebenwirkungen.....	23
3.3. Einfluss der applizierten milden Ganzkörperhyperthermie auf objektive	
Parameter .....	24
3.3.1. Einfluss der milden Ganzkörperhyperthermie auf die Körpertemperatur ..	24
3.3.2. Einfluss der milden Ganzkörperhyperthermie auf den diastolischen	
Blutdruck .....	28
3.3.3. Einfluß der milden Ganzkörperhyperthermie auf den MRSS.....	32
3.4. Einfluss der applizierten milden Ganzkörperhyperthermien auf subjektive	
Parameter .....	35

---

3.4.1. Einfluss der milden Ganzkörperhyperthermie auf den Arthralgie-Status und den HAQ.....	35
4. Diskussion.....	39
4.1. Vergleich der Ausgangsparameter bei den Subgruppen der Studienkohorte ..	39
4.2. Effekte der milden Ganzkörperhyperthermie auf die Körpertemperatur .....	39
4.3. Effekte der milden Ganzkörperhyperthermie auf den diastolischen Blutdruck ..	43
4.4. Die milde Ganzkörperhyperthermie und ihre Effekte auf den Gelenkstatus und die Hautelastizität.....	44
4.5. Limitationen der Studie .....	47
5. Zusammenfassung.....	48
6. Abkürzungsverzeichnis .....	50
7. Quellenverzeichnis .....	51
8. Danksagung .....	54
9. Lebenslauf.....	55
10. Erklärung an Eides statt .....	56

---

## 1. Einleitung

Die positive Wirkung serieller Infrarot-A-Ganzkörperhyperthermie bei systemischer Sklerodermie wird schon seit längerer Zeit in der Klinik für Dermatologie, der Charité, angewandt. Im Rahmen einer Pilotstudie wurde 2005 untersucht, inwiefern das Raynaud-Phänomen und andere Parameter explizit mit der Infrarot-A-Ganzkörperhyperthermie in Verbindung zu bringen sind (Foerster, Wittstock et al. 2005). Im Jahr 2006 wurde zur Erweiterung der gewonnenen Erkenntnisse und zur Klärung anderer Therapieeffekte in Bezug auf physikalische Wirkungen und Auswirkungen auf weitere Symptome der Erkrankung eine prospektive Vergleichsstudie angelegt. Hierbei wurden die Patienten nach einem definierten Behandlungsschema entweder mit der Infrarot-A-Liege (IRA) oder mit der Soft-Pack-Liege der Gebrüder Haslauer (WL) behandelt. Im Unterschied zur Infrarot-A-Ganzkörperhyperthermie erfolgt die Erwärmung des gesamten Körpers hier durch Konvektion und nicht durch Strahlung. Die Ergebnisse beider Therapieverfahren wurden in der vorliegenden Arbeit hinsichtlich der physikalischen Auswirkungen auf den Blutdruck und den Grad des Temperaturanstiegs verglichen. Ferner interessierten uns die Effekte auf den Gelenkstatus sowie die Hautelastizität.

### 1.1. Klinische Ausprägungsformen der systemischen Sklerodermie

Neben anderen vielfältigen klinischen Manifestationen sind es vorrangig die pathologischen Hauterscheinungen, die für die Betroffenen ein beachtliches Problem darstellen können. Zu einer vermehrten Straffung der Haut kommt es zu Beginn des Krankheitsprozesses vor allem durch eine Sklerosierung und Atrophie des Bindegewebes. Gelenkergüsse, welche für die Patienten sehr schmerzhaft sind, können diese Symptomatik noch verstärken. Pigmentstörungen sowie Teleangieektasien an der proximalen Nagelpfalz und im Gesicht gehören ebenfalls zum klinischen Hauterscheinungsbild der progressiven systemischen Sklerodermie.

Die Finger der Betroffenen sind zunächst walzenförmig aufgetrieben und die Fingerendglieder sind spitz zulaufend. Das atrophe Gewebe zieht sich durch die entstehende Spannung zusammen. Die daraus resultierenden Kontrakturen führen zu

---

einer krallenartigen, dauerhaften Beugstellung der Finger. Schmerzhaftes Ulzerieren an den Fingerspitzen und Nekrosen bewirken, dass die Patienten bei der Verrichtung von alltäglichen Dingen oftmals vor große Herausforderungen gestellt werden. Vor allem im zwischenmenschlichen sozialen Bereich existieren Berührungängste, sowohl auf der Seite der Betroffenen, als auch auf der Seite des wahrnehmenden Umfeldes. Eine Begrüßung per Handschlag, wie sie in Deutschland üblich ist, wird von den Patienten oftmals vermieden. Ängste und Schamgefühl, aufgrund der für die Umwelt sichtbaren Krankheitszeichen, beeinträchtigen den Umgang mit anderen Menschen.

Aufgrund der übermäßig gestrafften Haut treten im weiteren Verlauf der Erkrankung zunehmend Arthralgien auf. Die Patienten klagen über Schmerzen, Schwellungen und Ergüsse in den großen und kleinen Gelenken. Folglich können die Gelenke nicht mehr frei bewegt werden. Die für rheumatische Erkrankungen typischen entzündlichen Veränderungen der Gelenke sind bei vielen Patienten mit systemischer Sklerodermie nachweisbar. So führt bei ca. 50% der Betroffenen eine nicht erosive Arthritis zu einer Einschränkung des Bewegungsapparates (Foerster, Wittstock et al. 2005).

Im fortgeschrittenen Stadium werden vor allem Magen-Darm-Beschwerden von mehr als der Hälfte der Patienten beklagt (Foerster, Wittstock et al. 2005). Von Bedeutung sind in diesem Zusammenhang vor allem Mikrostomie, ein sklerosiertes Zungenbändchen, eine verminderte Motilität des Ösophagus mit daraus resultierenden Schluck- und Resorptionsstörungen, Darmatonie und Ileus.

Eine verminderte Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität kann oftmals als erster klinischer Hinweis für eine Lungenbeteiligung bei systemischer Sklerodermie sein (Owens, Follansbee 1987). Niereninsuffizienzen sowie eine Herzbeteiligung sind keine Seltenheit. Endothelschäden sowie anfallsweise ischämische Durchblutungsstörungen, die mit einem Erkalten der Finger über mehrere Minuten einhergehen (Raynaud-Phänomen), können als erstes Symptom auf eine systemische Sklerodermie hinweisen (Belch 1991).

---

## 1.2. Epidemiologie und Pathogenese

Die Sklerodermie ist eine lokale oder ausgedehnte Verhärtung und Verdickung der Haut. Sie kann als Symptom verschiedenartiger Erkrankungen, neben der Haut auch Blutgefäße und innere Organe betreffen. Frauen sind ca. 8-10 mal häufiger betroffen als Männer, wobei Männer eine ungünstigere Prognose aufweisen. Die Erkrankung manifestiert sich meist zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr. Die Prävalenz beträgt in Deutschland circa 1,4 Erkrankungsfälle auf eine Einwohnerzahl von 100.000 (Renz-Polster et al. 2004). Genetische Hintergründe in Kombination mit autoimmunen Reaktionen führen vermutlich zum Ausbruch der Erkrankung. Familiäre Häufungen wurden hingegen nur äußerst selten beobachtet.

Die Ursachen der Sklerodermie sind noch weitgehend ungeklärt. Für deren Erforschung spielt seit einiger Zeit die Untersuchung des Immunsystems eine bedeutende Rolle. Untersuchungen haben ergeben, dass eine Überproduktion von Kollagen Typ1, 3 und 4 sowie von Fibronectin und Proteoglykanen im betroffenen Bindegewebe zu einer chronischen Vaskulopathie führen kann (Krieg et al. 1985). Die daraus resultierende andauernde inflammatorische Stimulation hat eine hohe Immigrationsrate von Fibroblasten in das umliegende Bindegewebe zur Folge (Tsuji-Yamada et al. 2001). In der extrazellulären Matrix von Haut und inneren Organen kommt es somit zu einer massiven Kollagenablagerung, was eine klinisch relevante Fibrosierung und damit die Sklerosierung der Haut begünstigt (Krieg et al. 1985). Daraus resultieren zahlreiche klinische Manifestationsformen (Seibold 2001), wobei besonders die vielfältigen Hauterscheinungen und vor allem die Beeinträchtigung der Hautelastizität hervorzuheben sind.

---

### 1.3. Anwendung von milder Ganzkörperhyperthermie

Der Begriff „Hyperthermie“ beschreibt im medizinischen Bereich eine passive Übererwärmung des gesamten Körpers durch äußere Applikation von Wärme. Die Tatsache, dass eine erhöhte Körpertemperatur die metabolischen Vorgänge im Organismus auf unspezifische Art und Weise zu beschleunigen vermag (Schmidt 1987), geht bereits aus antiken Überlieferungen hervor, so dass die medizinische Wärmetherapie zu einer der ältesten Heilmethoden gezählt werden kann. Allgemein ist bekannt, dass eine Applikation von Wärme zu einer gesteigerten Durchblutung und einem geminderten Muskeltonus führt, was sich günstig auf metabolische Prozesse im Organismus auswirkt (<http://www.ardenne.de>). Besonders die Wärmeverteilung im Organismus während der Hyperthermiebehandlung war Gegenstand zahlreicher experimenteller Untersuchungen. So konnte man in Erfahrung bringen, dass die Temperaturen der einzelnen Messorte zu Beginn der Behandlung unterschiedlich stark divergieren und nach ca. 15-minütiger Behandlung einheitliche Temperaturmesswerte annehmen (Meffert et al. 1990). Das bedeutet, dass zunächst die Temperatur der äußeren Körperschale (Peripherie) der Körperkerntemperatur angeglichen wird. Die Folge einer weiteren Temperaturerhöhung ist dann die gesteigerte Durchblutung im gesamten Organismus. Resultierend sind gesteigerte Stoffwechselforgänge in Verbindung mit beschleunigten Ausscheidungsfunktionen (<http://www.ardenne.de>).

Mit der Entwicklung einer innovativen Bestrahlungsapparatur von Manfred von Ardenne erfuhr die Applikation von milder Ganzkörperhyperthermie im Jahre 1985 eine grundlegende Verbesserung (Dauterstedt et al. 1987). Bei diesem Verfahren wird der Patient durch Wärmestrahlung erwärmt, welche der Wärmestrahlung der Sonne, nach Filterung in der wasserdampfhaltigen Atmosphäre, nachempfunden ist (<http://www.ardenne.de>). Es konnte in umfangreichen kardiovaskulären Untersuchungen nachgewiesen werden, dass systolische und diastolische Blutdrücke und der arterielle Mitteldruck jeweils sanken (Scherf et al. 1989). Diese Beobachtung machte die Therapie relevant für die nicht- medikamentöse Behandlung der arteriellen Hypertonie, welche eine der vielfältigen Indikationen für die moderate Ganzkörperhyperthermie darstellt.



---

Darüber hinaus kann das Anwendungsspektrum vor allem um chronische Entzündungen erweitert werden. Durch die Verabreichung von Ganzkörperhyperthermie können Arthralgien, Rheumatismus, Asthma bronchiale aber auch chronische Bronchitiden akut aufflammen, vom Organismus erkannt (Foerster, Wittstock et al. 2005) und durch die körpereigene Abwehr bekämpft werden. Ein körpereigener Mechanismus, der diese Tatsache unterstreicht, ist eine nachweisbar erhöhte lymphozytäre Mitoserate (Manzella, Roberts 1979). Des Weiteren konnte eine nachhaltige und deutliche Konzentrationssenkung aktivierter Sauerstoffspezies in peripheren polymorphkernigen Leukozyten nachgewiesen werden, die rheumatische Erkrankungen zu lindern vermag (Meffert et al. 1993).

Insgesamt kann man sagen, dass der Verlauf von allergischen sowie rheumatischen Erkrankungen, vor allem durch die modulatorischen Wirkungen auf das Immunsystem, positiv beeinflusst wird. Neben einer Induktion von naiven T- Zellen und T-Gedächtniszellen, welche die Abwehr von Infekten begünstigt (Atanackovic et al. 2005, Ahlers et al. 2005), ist es vor allem dem die Immunantwort modulierenden Anstieg von Zytokinen zu verdanken, dass der Verlauf von chronischen und allergischen Erkrankungen positiv beeinflusst wird. Interleukin-12, Interleukin-1 sowie der Tumor Nekrose-Faktor-alpha reagieren besonders mit einem signifikanten Anstieg ihrer Serumkonzentration bei Applikation von Ganzkörperhyperthermie (Rhind et al. 2004). Neben einem Anstieg des Cortisolspiegels (Collins et al. 1969), wie er auch bei natürlichem Fieber nachzuweisen ist, führt eine Anhebung der Körpertemperatur zu einer verstärkten bakteriziden Wirkung neutrophiler Granulozyten (Roberts, Steigbigel, 1977). Dies unterstreicht ebenfalls den immunmodulatorischen Effekt der moderaten Ganzkörperhyperthermie.

Eine alternative Behandlungsmethode zur Wärmestrahlung stellt die Wärmeübertragung durch Konvektion mittels Soft-Pack-Liege der Gebrüder Haslauer dar. Seit über 20 Jahren ist diese Form der Wärmeanwendung vor allem in Spa- und Wellness-Einrichtungen im weltweiten Einsatz (Haslauer GmbH, 2005).

Zusammengefasst führen beide Applikationsformen von Wärme zu einer gesteigerten Durchblutung von Organen und Geweben. Beschleunigte Stoffwechselforgänge und Ausscheidungsfunktionen sowie erhöhte Hormonausschüttungen begünstigen eine

---

heilende Wirkung im gesamten Organismus. Im Besonderen wird der Verlauf allergischer und rheumatischer Erkrankungen durch die Auswirkungen exogener Übererwärmung des Körpers positiv beeinflusst. Von zentraler Bedeutung ist dabei die Aktivierung körpereigener Abwehrkräfte, die die Heilung begünstigen (<http://www.ardenne.de>).

#### **1.4. Wirkungen der IRA bei Sklerodermie**

Klinischen Studien zur Folge ist bei nahezu 90-100% der Patienten mit systemischer Sklerodermie ein Raynaud-Phänomen nachweisbar (Foerster, Wittstock et al. 2005). Eine Besserung der Raynaud-Symptomatik durch die IRA-vermittelte Ganzkörperhyperthermie konnte an einer Gruppe von sieben, an systemischer Sklerodermie erkrankten Patientinnen, nachgewiesen werden (Meffert et al. 1990).

Auch in der Pilotstudie aus dem Jahr 2005 konnte eine deutliche Besserung der Symptomatik des Raynaud-Phänomens durch die serielle Anwendung von milder Infrarot-A-Hyperthermie nachgewiesen werden (Foerster, Wittstock et al. 2005). Den Ergebnissen zur Folge verbesserte sich der Median der akralen Wiedererwärmung bereits nach einer von insgesamt zehn Wärmeapplikationen bei Patienten, welche an systemischer Sklerodermie litten und begleitend ein Raynaud-Phänomen aufwiesen (Foerster, Wittstock et al. 2005). Die Abnahme der akralen Wiedererwärmungszeit konnte über den gesamten Therapiezeitraum nachgewiesen werden und hielt darüber hinaus dem sechswöchigen Nachbeobachtungszeitraum stand (Foerster, Wittstock et al. 2005).

Insgesamt lässt sich jedoch feststellen, dass neben physikalischen Maßnahmen, wie zum Beispiel dem Erwärmen der Hände durch Paraffin-Bäder oder der Erwärmung des gesamten Körpers mittels IRA-Strahlung vor allem die Vermeidung von Kälteexposition dazu beiträgt, den Raynaud-Anfällen vorzubeugen (Foerster, Wittstock et al. 2005).

---

## 1.5. Zielstellung

Die Ganzkörperhyperthermie mittels Wärmestrahlung ist eine Therapieform, die bei der Behandlung von verschiedenen chronischen Erkrankungen ihren Einsatz findet. Eine alternative Applikation milder systemischer Ganzkörperhyperthermie kann durch Konvektion, z.B. mittels der sog. Soft-Pack-Liege der Gebrüder Haslauer, stattfinden. Im Hinblick auf die Sicherheit haben die allgemeinen Auswirkungen auf den Blutdruck sowie den Grad des Temperaturanstiegs während und am Ende einer jeden Anwendung besondere Relevanz.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den blutdrucksenkenden Effekt der Infrarot-A-Hyperthermie (IRA) sowie den Grad der Temperaturerhöhung mit den Ergebnissen der Konvektionshyperthermie mittels Haslauer-Wärmeliege zu vergleichen. Bisher existieren hierzu noch keine vergleichenden Studien. Der Vergleich beider physikalischer Methoden soll klären, welche Form der Wärmeapplikation zum Erzielen einer milden systemischen Hyperthermie das größte Maß an Sicherheit bietet. Ferner soll die Wirkung der IRA auf Hautelastizität und Gelenksbeschwerden mit den Ergebnissen der Haslauer-Wärmeliege verglichen werden.

---

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Milde Ganzkörperhyperthermie**

Bei der milden Ganzkörperhyperthermie wird eine Erhöhung der Körperkerntemperatur von nicht mehr als 38,5 °C angestrebt (Meffert et al. 1992). Eine kontinuierliche Überwachung der Patienten während der Behandlung wird vom Betreuer gewährleistet. Besondere Beachtung erfährt, neben dem Gesamtbefinden des Patienten, die Erfassung der Körpertemperatur sowie die Bestimmung der Blutdruck- und Pulsparameter, um möglichen orthostatischen Dysregulationen vorzubeugen. Kurze Anwendungen erstrecken sich über einen Zeitraum von weniger als 30 Minuten, als lang hingegen können Behandlungen bezeichnet werden, die den Zeitraum einer halben Stunde überschreiten (Foerster, Wittstock et al. 2005).

### **2.2. Milde Infrarot-A-Ganzkörperhyperthermie mittels IRATHERM® 1000**

#### **2.2.1. Infrarot-A-Hyperthermie**

Bei der Infrarot-A-Hyperthermie erfolgt die äußere Erwärmung des gesamten Organismus durch Strahlen. Energietransportierende, elektromagnetische Wellen stellen das physikalische Korrelat dar. Der Energiegehalt verhält sich dabei umgekehrt proportional zur Wellenlänge. Infrarot-A-Strahlung mit Wellenlängen von 760nm bis 1400nm bewirkt in erster Linie eine Zunahme der Eigenschwingung der Moleküle. Aus dieser Tatsache leitet sich die Hauptwirkung dieser Strahlungsart ab. Sie führt durch Absorption der Strahlungsenergie vorrangig zur Erwärmung der Moleküle, was den therapeutischen Nutzen am Gesamtorganismus dieser Hyperthermieform erklärt. Da der menschliche Körper aus einem komplexen System unterschiedlicher Moleküle besteht und diese die einfallende Strahlung auf unterschiedliche Art und Weise absorbieren, kommt es bei der Anwendung von Infrarot-A-Hyperthermie zu einer inhomogenen Erwärmung des Organismus. Eine Erklärung dafür könnten die bei 940 nm, 1180 nm und 1380 nm stark absorbierenden Hydroxylgruppen des Wassers sein.

---

Übelkeit, Erbrechen sowie leichte schmerzhafte Verbrennungen der Haut können hierbei zu unerwünschten Nebenwirkungen führen. Um eine punktuelle Überhitzung der Haut und die damit verbundenen Nebenwirkungen zu reduzieren, empfiehlt sich die Applikation kurzwelliger Infrarotstrahlung. Eine Variante ist die Filterung der Infrarotstrahlung durch Wasser mit einer Schichtdicke von 10 mm. Ergebnis dieser Methode ist die alleinige Passage der kurzwelligen Infrarot-A-Strahlung. Die hautschädigende Wirkung langwelliger Strahlung wird reduziert, indem diese an der Passage gehindert und somit zurückgehalten wird (Foerster, Wittstock et al. 2005).

Die Basis für einen blutführenden und somit systemischen Wärmetransport befindet sich an der Grenze zur Subcutis. Der dort gelegene Arterien- und Venenplexus, der zum Corium reichende Gefäße aufweist, bildet den subpapillären Plexus (Baumhoer et al. 2000). Die Durchdringung der Infrarot-A-Strahlung durch oberflächliche Hautschichten erfolgt nach folgender Verteilung: Ein 25%-ige Reflektion der einfallenden Strahlung vollzieht sich bereits an der Hautoberfläche. Darüber hinaus werden 31% des einwirkenden Infrarotlichts im Corium und weitere 13% in der Subcutis absorbiert (Foerster, Wittstock et al. 2005). Im Vergleich zu anderen Strahlungsarten ist eine effektivere Durchdringung der Infrarot-A-Strahlung durch die Hautoberfläche belegt. Die Umwandlung von Lichtenergie in Wärmeenergie auf Ebene des plexusreichen und damit blutführenden Coriums ist eine notwendige Voraussetzung zur systemischen Wirkungsweise der Infrarot-A-Strahlung (Foerster, Wittstock et al. 2005).

### **2.2.2. IRATHERM® 1000**

Die hier verwendete Hyperthermieanlage IRATHERM® 1000 ist hauptsächlich aus folgenden drei Komponenten zusammengesetzt: Strahlereinheit, Netzliege und Bedienfeld (nach Von Ardenne 1999). Infrarot-Stabstrahler, welche als Strahlungsquellen dienen, erbringen eine elektrische Leistung von 1300 Watt (nach von Ardenne 1999). Ein mit Wasser durchströmtes Rohr umgibt jeden Infrarot-Stabstrahler. Dabei treffen nur jene Wellenlängen auf den Organismus, die über eine hohe Eindringtiefe in biologisches Gewebe verfügen (Infrarot-A-Strahlung). Hierbei liegt das Maximum der Bestrahlungsstärke in einem Bereich von 1400 Watt/m<sup>2</sup> (nach von

---

Ardenne 1999). Über ein Bedienfeld sind die Therapiedauer sowie die Strahlungsintensität wählbar.

Im Verlauf unserer Studie wählten wir eine Bestrahlungsstärke von 80% der Maximalleistung. Dieses entspricht einer elektrischen Leistung von 1100 Watt/m<sup>2</sup>. Während der 30-minütigen Behandlung lag der Patient unbekleidet mit dem Rücken auf dem Netz. Zu vorab definierten Zeitpunkten erfolgte die Erfassung der Kreislaufparameter sowie die Bestimmung der axillären Körpertemperatur. Im Anschluss einer jeden Wärmebehandlung wurde von den Patienten zur Vorbeugung orthostatischer Dysregulationen eine halbstündige Ruhephase eingehalten.

### **2.3. Milde Ganzkörperhyperthermie mittels Softpack-Liege der Gebrüder Haslauer**

#### **2.3.1. Konvektionshyperthermie**

Der Transport von thermischer Energie kann, neben Wärmestrahlung und Wärmeleitung, auch mittels Konvektion erfolgen. Konvektion beschreibt einen physikalischen Vorgang, bei dem thermische Energie durch den Transport von Teilchen übertragen wird. Die Übertragung von Energie in Flüssigkeiten und Gasen und die daraus resultierende Wärmeleitung ist Folge eines ständigen Anstoßens der Teilchen untereinander. Physikalische Effekte wie Diffusion und Durchmischung sind wesentliche Begleiteffekte und ebenfalls für eine effektive Energieübertragung von Bedeutung.

Bei der kontrollierten milden Ganzkörperhyperthermie mittels Konvektion wird dem Temperaturgefälle zwischen wassergefüllter Wärmedecke und Körpertemperatur des Patienten eine zentrale Bedeutung beigemessen. Indem die Wärmedecke, welche den Patienten bedeckt, eine konstant höhere Temperatur (38,3 °C) als die des Patienten aufweist, erfolgt der Teilchentransport durch die Temperaturdifferenz und den sich daraus ergebenden Temperaturgradienten. In diesem Zusammenhang sind resultierende Dichteunterschiede durch Auf- und Abtrieb der unterschiedlich erwärmten Flüssigkeitsschichten relevant.

---

Die Konvektionshyperthermie mittels Haslauer Wärmeliege ermöglicht einen freien bzw. natürlichen Wärmetransport. Die bisherigen Anwendungsbereiche erstreckten sich bisher ausschließlich über den Wellness- und Physiotherapiebereich.

### **2.3.2. Haslauer Softpack Liege**

Das Soft-Pack-System der Haslauer GmbH wurde vom Firmengründer Paul Haslauer erfunden (Haslauer GmbH, 2005). Der Soft-Pack-Wannenkörper mit hydraulisch versenkbarer Liegefläche, in den der Patient eingelassen wird, bietet die Voraussetzung für die wasserübertragende Konvektionshyperthermie. Während der Patient unbedeckt und in ein dünnes Laken eingehüllt ist, genießt er die Behandlung in einem nahezu „schwebendem“ Zustand. Dabei verhindert eine doppelschichtige Folie den direkten Kontakt mit dem im Wannenkörper befindlichen Wasser. Der Wannenkörper wird elektronisch beheizt, der Schaltschrank ist in der Wanne integriert. Die Bedienung erfolgt über einen pneumatisch zu betätigenden Tastmechanismus. Das Wannensystem hat vier Füße und wird im Raum frei aufgestellt (Haslauer GmbH, 2005). Erfahrungen im Umgang mit diesem Verfahren existieren derzeit vor allem im Physiotherapie- und Wellness-Bereich. Klinisch relevante Studien stehen dagegen zu diesem Zeitpunkt noch aus.

### **2.4. Visuelle Analogskala (VAS) zur Erfassung des Gelenkstatus**

Standardisierte Fragebögen ermöglichen es, den Gelenkstatus chronisch erkrankter Patienten aussagekräftig zu beurteilen und haben sich bei rheumatischen Erkrankungen bewährt (Steen, Medsger 1997). Die Patienten wurden angehalten, auf einer unskalierten Strecke von 15cm Länge die Aktivität ihrer rheumatoiden Arthritis der vergangenen Woche zu beurteilen. Innerhalb beider Streckenendpunkte (keine Aktivität und stärkste mögliche Aktivität) hatten die Patienten die Möglichkeit, eine Markierung zu setzen, welche ihrem eigenen Krankheitsgeschehen entsprach. Darüber hinaus sollten druckschmerzhafte und geschwollene Gelenke beurteilt und auf vorgezeichneten Figuren an entsprechender Stelle markiert werden. Eine ständige Interaktion zwischen Patienten und Betreuer war Voraussetzung dafür, dass die bildliche Darstellung von Gelenken sowie das Modell der visuellen Analogskala von allen Patienten verstanden

---

wurde. Die Auswertung der Fragebögen erfolgte über eine Transformation der vom Patienten markierten Werte. Die transformierten Werte der jeweiligen Blutkörper-senkungsgeschwindigkeit flossen in die Berechnung des Arthralgie-Status mit ein.

## **2.5. HAQ zur Erfassung des Gelenkstatus**

Als weiteres Instrument zur Erfassung einer Behinderung im Alltag durch Arthritiden diente uns ein weiterer standardisierter Fragebogen. Der HAQ (Health assessment questionnaire) bezieht sich auf acht Funktionsbereiche des alltäglichen Lebens und wurde von den Patienten selbst ausgefüllt. Zu den alltäglichen Bereichen gehören z.B. Anziehen, Aufstehen, Essen, Gehen, Körperpflege und Gegenstände reichen (Fries et al. 1980). Auf einer Skala von 0-3 erfolgte die subjektive Bewertung der Patienten, wie stark sie sich in der Verrichtung dieser Alltagsarbeiten beeinträchtigt fühlen. Ein Skalenwert von „0“ stellt hierbei keine Behinderung dar, während ein Skalenwert von „3“ einem hohen Maß an Behinderung entspricht (Fries et al. 1980). Durch Summation der Bewertungen in den einzelnen Kategorien und Teilung durch die konstante Kategorieanzahl erhält man die Dimension der alltäglichen Beeinträchtigung. Je höher der HAQ- Wert ist, desto ausgeprägter der Grad an Beeinträchtigung für die Betroffenen. Eine Veränderung des HAQ- Wertes um 0,22 Einheiten stellt kleinste differenzierbare Einheit dar. Eine Abnahme um mindestens 0,5 Einheiten wird in der Medizin als signifikante Verbesserung angesehen (Fries et al. 1980).

## **2.6. MRSS zur Beurteilung der Hautelastizität**

Beim MRSS (Modified Rodnan Skin Score) werden vom Untersucher durch Palpation mit Daumen und Zeigefinger insgesamt 17 Körperareale des Patienten beurteilt. Dabei entspricht „0“ einer normalen Hautdicke, „1“ einer schwachen Hautverdickung, „2“ einer mäßigen Hautverdickung und „3“ einer schwerwiegenden Hautverdickung. Der messbare Bereich erstreckt sich somit durch Addition der ermittelten Werte von „0“ (keine Hautverdickungen) bis „51“ (Grad 3 - Veränderungen in allen palperten Körperarealen). Bei der Beurteilung der Hautbeschaffenheit sind die folgenden Körperzonen von besonderem Interesse: Gesicht, Dekolleté-Bereich, Thorax,



---

Abdomen, beide Arme. Finger, Hände, Unter- und Oberarmen werden ebenso wie Beine, Ober- und Unterschenkel, inklusive Füße und Zehen, getrennt voneinander palpirt. (<http://www.dgrh.de>)

## **2.7. Studiendesign**

Für die prospektive Therapieevaluation über die Wirkung der durch IRA applizierten milden Ganzkörperhyperthermie auf Herz- und Kreislaufparameter, den Gelenkstatus sowie die Hautelastizität und deren Vergleichbarkeit mit anderen gebräuchlichen Methoden der milden systemischen Ganzkörperhyperthermie eignete sich das Modell einer zweiarmigen Studie. Die Wahl der Studienendpunkte richtete sich zum einen nach früheren Ergebnissen aus der Pilotstudie zur IRA- vermittelten Hyperthermiebehandlung bei Patienten mit systemischer Sklerodermie (Foerster, Wittstock et al. 2005), zum anderen konnte durch eine andere Arbeitsgemeinschaft eine Reduktion des Blutdrucks durch IRA vermittelte Wärmeapplikation nachgewiesen werden (Scherf et al. 1989).

Primäre Zielstellung:

Die Änderung des arteriellen Blutdrucks sowie die Änderung der Körperkerntemperatur unter der jeweiligen Therapie.

Sekundäre Zielstellung:

Vergleich des Effektes der Infrarot-vermittelten Ganzkörperhyperthermie mittels IRATHERM® 1000 auf Gelenkbeschwerden und Hautbeschaffenheit mit den durch Haslauer Wärmeliege erzielten Effekten.

Studienablauf:

Für die Wirksamkeitsprüfung erfolgten insgesamt 10 Ganzkörperhyperthermie-Sitzungen pro Patient. In der Behandlungsphase wurde der Patient entweder zehnmal mit Infrarot-Licht bestrahlt oder zehnmal die Haslauer-Soft-Pack-Liege appliziert. Ziel war es jeweils, die Körpertemperatur um 1,5°C zu erhöhen. Zur Induktion erfolgten die ersten sechs Behandlungen zweimal pro Woche, die weiteren vier jeweils im Abstand von zwei Wochen zur Erhaltung. Vor, während und nach der Behandlung wurden Kreislauf- und Temperaturparameter bestimmt. Nach der Wärmebehandlung durch Infrarot-A-Bestrahlung oder Haslauer-Softpack-Liege wurde von den Patienten eine 30-

minütige Ruhephase eingehalten, um eventuellen Kreislaufschwächen vorzubeugen.  
Das Studienprotokoll ist in Tabelle 1 schematisch zusammengefasst:

	Ausschlusskriterien	Einschlusskriterien	RR-Monitoring	Temp.-Monitoring	HAQ	MRSS	Arthralgie	Blutabnahme
<14 d vor Therapie	X	X						
Zu jedem Termin			X	X				
Vor 1-10. IRA/WL					X	X	x	x
2 Wo nach 10. IRA/WL					X	X	X	x
6 Wo nach 10. IRA/WL					X	X	X	x
12 Wo nach 10. IRA/WL					X	X	X	x

Tabelle 1: Studienübersichtsplan

RR- und Temp.-Monitoring = Bestimmung der Kreislauf- und Temperaturparameter zu Beginn, nach 15 Minuten und am Ende der jeweiligen Applikation von Ganzkörperhyperthermie. Die Validität und Reliabilität des HAQ, MRSS und Arthralgie-Score sowie die Korrelation der Werte mit der VAS wurde bereits im Methodenteil aufgezeigt. Blutabnahme = Blutkörperkungsgeschwindigkeit.

Vor der ersten jeweiligen Behandlung befragten wir die Patienten mittels HAQ zur Erfassung des aktuellen Gelenkstatus. Darüber hinaus führten wir zu diesem Zeitpunkt eine klinische Palpation der Hautoberfläche gemäß den Richtlinien des MRSS durch (siehe oben).

Ein umfangreiches Monitoring mit Bestimmung der Herz-, Kreislauf- und Temperaturparameter erfolgte zu jedem Behandlungstermin zu Beginn und am Ende der jeweiligen 30-minütigen Therapie. Die Durchführung des HAQ und des MRSS erfolgten zu jedem weiteren Behandlungstermin jeweils vor der Therapie. Eine

---

Blutentnahme mit Bestimmung der Blutkörperchengeschwindigkeit (BSG) erfolgte jeweils vor dem ersten, sechsten und zehnten Behandlungstermin. Um mögliche Placeboeffekte im Rahmen zweier physikalischer Therapien kontrollieren zu können, wurde das Studienformat, bestehend aus einer Behandlungsphase und einem adäquaten Nachbeobachtungszeitraum, angelegt. Nach der ersten, sechsten und zehnten Sitzung erfolgte die Erfassung des HAQ, des Gelenkstatus und die Bestimmung des MRSS. Außerdem wurde zu diesen Terminen auch die jeweilige BSG nach Westergreen bestimmt.

## **2.8. Patienten**

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte über die autoimmunologischen Sprechstunden der Institute für Dermatologie und Rheumatologie der Charité. Dabei stellte eine manifeste systemische Sklerodermie das Einschlusskriterium dar. Die Aufnahme der Patienten in die klinische Studie erfolgte maximal zwei Wochen vor Behandlungsbeginn.

Die eingehende Überprüfung der im Vorfeld erhobenen Ein- und Ausschlusskriterien gingen der Zusammenstellung der Kohorte voraus. Die Behandlung wurde aus Sicherheitsgründen bei Vorliegen einer der folgenden Umstände nicht angeboten:

- Niedriger oder stark schwankender Blutdruck
- Floride Infekte
- Instabile Angina pectoris
- Asthma bronchiale
- Schlaganfall innerhalb der letzten drei Monate
- Herzinfarkt innerhalb der letzten drei Monate
- Schlechter Allgemeinzustand
- Wechsel in der medikamentösen Therapie vor oder während der Studienphase

Des Weiteren wurden die Patienten vor Studieneinschluss darüber aufgeklärt, dass es nach der Wärmebehandlung durch IRA oder Wärmeliege in der Regel zu einer Senkung des Blutdruckes kommt. Damit hierdurch bedingte Kreislaufschwächen vermieden werden konnten, wurde von den Patienten eine 30-minütige Ruhephase eingelegt. Im

---

Allgemeinen sind beide Behandlungsformen jedoch gut verträglich, so dass über keine weiteren, bisher bekannten Nebenwirkungen aufgeklärt werden musste. Nach Aufklärung über den Studienverlauf und eingehender Anamnese erfassten wir in der Patientenkohorte folgende Parameter: Alter, Geschlecht, Erkrankungsdauer, Raucher-Status, Blutdruck sowie die Körpertemperatur.

Die jeweiligen Gruppengrößen dieser zweiarmigen prospektiven Studie wurden mit jeweils 30 Patienten im Vorfeld bedacht. Durch eine randomisierte Zuordnung wurden die Studienteilnehmer den beiden zur Verfügung stehenden Behandlungsformen zugewiesen.

## **2.9. Statistik**

Für verschiedene Patientendaten wie Alter, Krankheitsdauer oder auch für Messwerte der Herz-, Kreislauf- und Temperaturparameter bestimmten wir die jeweiligen Mediane, Mittelwerte und Standardabweichungen.

Zu jedem Studientermin erhielten wir mit Hilfe von Medianen sowie der ersten und dritten Quartile für die Tau-Werte eine Übersicht über die Streuung der einzelnen Parameter.

Eine Beurteilung der Signifikanz ermittelter Tendenzen und Ergebnisse gelang uns mit Hilfe des ein- oder zweiseitig gepaarten Student'schen-T-Tests.

---

### 3. Resultate

Die Rekrutierung von insgesamt 55 an systemischer Sklerodermie erkrankten Patienten erfolgte über die Kliniken für Dermatologie und Rheumatologie der Charité Berlin.

#### 3.1. Vergleich der Ausgangsparameter bei den Subgruppen der Studienkohorte

Nach Maßgabe der Ein- und Ausschlusskriterien (s. Methoden) ergab sich zur vergleichenden Applikation kontrollierter milder Ganzkörperhyperthermie folgende Zusammenstellung der Patientenkohorte:

	Alle Patienten (n = 55)	IRA- Therapie (n = 29)	WL- Therapie (n = 26)
Alter in Jahren (Mittelwert $\pm$ sd)	57 $\pm$ 12,6	55,4 $\pm$ 14	60,2 $\pm$ 6,4
Krankheitsdauer in Jahren (Mittelwert $\pm$ sd)	8,6 $\pm$ 7,4	9,9 $\pm$ 8,6	7,2 $\pm$ 1,4
Geschlecht (% weiblich)	90,8	93,1	88,5
RR systolisch (Mittelwert $\pm$ sd in mmHg)		122,7 $\pm$ 18,8	122,4 $\pm$ 16,3
RR diastolisch (Mittelwert $\pm$ sd in mmHg)		70,1 $\pm$ 9,2	70,0 $\pm$ 11,9
Körpertemperatur (Mittelwert $\pm$ sd in °C) <sup>1</sup>		35,1 $\pm$ 0,8	35,4 $\pm$ 0,6
HAQ (Mittelwert $\pm$ sd)		0,9 $\pm$ 0,5	0,4 $\pm$ 0,4
Gelenkstatus (Mittelwert $\pm$ sd)		5,2 $\pm$ 1,4	4,6 $\pm$ 1,9
MRSS (Mittelwert $\pm$ sd)		17,6 $\pm$ 9,5	11,5 $\pm$ 7,4

Tabelle 2: Relevante klinische Ausgangsparameter der Patientenkohorte

---

sd = Standardabweichung, der HAQ- (health assessment questionnaire) als Maß des allgemeinen Wohlbefindens wurde wie unter 2. Material und Methoden beschrieben ermittelt. Der Arthralgie-Score wurde über Transformation eines Wertes von 0-15 cm auf einer visuellen Analogskala plus Additionen transformierter Werte aus subjektiven Angaben geschwollener, druckschmerzhafter Gelenke sowie der Transformation des BSG-Wertes ermittelt. Anhand einer 4-Punkte-Skala (0 = normal, 4 = komplett verhärtet) ergeben sich die MRSS- Werte („modified Rodnan skin score“ = Hautelastizitätsindex) durch Palpation der Haut an definierten Stellen.

<sup>1</sup>axillär gemessene Körpertemperatur

Die Tabelle 2 zeigt, dass sowohl Kohortengröße, Ausgangstemperatur, Blutdruck- und Altersverteilung in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar sind. Das Durchschnittsalter der überwiegend weiblichen Patienten (90,8%) lag für die gesamte Kohorte bei 57 Jahren, während die Patienten für die Wärmeliege im Schnitt 5 Jahre jünger waren (statistisch nicht signifikant). Im Mittel dauerte die Krankheit seit über 8 Jahren an. Dabei war bei den IRA-Patienten eine um circa 2,5 Jahre längere Leidensphase zu verzeichnen als bei der WL-Kohorte. Die gemittelten Blutdruckwerte zu Beginn der Behandlungsphase lagen sowohl bei der ersten Gruppe im Mittel mit  $122,7 \pm 18,8$  systolisch zu  $70,1 \pm 9,2$  diastolisch, als auch bei der zweiten Kohorte mit  $122,4 \pm 16,3$  zu  $70,0 \pm 11,9$  im absoluten Normbereich. Ähnliche Ausgangsbedingungen ergaben sich auch für die Temperaturerfassung. In beiden Gruppen war die Ausgangskörpertemperatur annähernd gleich. Die gemittelte Temperatur in der IRA-Kohorte lag dabei mit  $35,1 \text{ °C} \pm 0,8$  leicht unter der gemittelten Ausgangstemperatur der WL-Kohorte mit  $35,4 \text{ °C} \pm 0,6$ .

Klinische Signifikanz erlangt jedoch die Betrachtung des HAQ-Wertes der jeweiligen Gruppe. Die Auswertung zeigt, dass die IRA-Kohorte mit einem Mittelwert von  $0,9 \pm 0,5$  um 0,5 Einheiten über dem Mittelwert der WL-Kohorte mit  $0,4 \pm 0,4$  Punkten lag. Da hohe Werte für ein hohes Maß an Behinderung sprechen, ist davon auszugehen, dass die Patienten der IRA-Kohorte insgesamt stärker von den Symptomen ihrer Erkrankung beeinträchtigt sind, als die Patienten der WL-Gruppe. Diese Annahme wird durch die Betrachtung des Gelenkstatus zusätzlich unterstrichen. So erreichen die Patienten der ersten Gruppe einen Mittelwert von  $5,2 \pm 1,4$  Punkten und liegen damit eindeutig über den gemittelten Werten der zweiten Gruppe mit  $4,6 \pm 1,9$  Punkten. Zuzüglich der Auswertung des MRSS, wonach ebenfalls die IRA-Kohorte einen höheren Punktwert von  $17,6 \pm 9,5$  als die Vergleichskohorte mit  $11,5 \pm 7,4$  erreicht, kann die Annahme

---

bekräftigt werden, dass sich die IRA-Patienten zu Beginn der Therapie in einem reduzierteren Allgemeinzustand befanden, als die Vergleichsgruppe der WL-Kohorte. Diese Unterschiede sind einer suboptimalen Randomisierung zuzuschreiben, welche aufgrund einer geringen Patientenzahl entstanden ist.

### **3.2. Vollständigkeit der Studiendaten und unerwünschte Nebenwirkungen**

Insgesamt vier Patienten brachen die Behandlungsserie ab. Drei Patientinnen waren der IRA- Kohorte angehörig und eine Patientin der WL-Gruppe. Die Gründe, welche zu Studienabbrüchen führten, waren folgendermaßen: Einer IRA-Patientin konnte aus beruflichen Gründen die Behandlungstermine in vorgegebenem Zeitrahmen nicht einhalten. Einer weiteren IRA-Patientin war es ab dem sechsten Behandlungstermin finanziell nicht möglich, die bis dahin durch die Krankenkasse finanzierten Fahrten zur Behandlung allein zu bezahlen, als diese die weitere Kostenübernahme verweigerte. Eine andere IRA-Patientin erlangte zu Beginn der Behandlung ein Kolonkarzinom-Rezidiv. Aufgrund der sich anschließenden stationären Krankenhausbehandlung konnte die Patientin die definierten Therapieabstände nicht mehr einhalten, so dass sie aus dem laufenden Studienprogramm ausscheiden musste.

Die Patientin, welche der WL-Kohorte angehörte, war aus beruflichen Gründen nicht in der Lage, den Behandlungsplan terminlich einzuhalten und musste somit die Therapieserie abbrechen. Zwei Patientinnen, jeweils aus der IRA- und WL-Kohorte, brachen nach der Behandlungsphase aus Zweifel am Behandlungserfolg ab und standen somit dem Nachbeobachtungszeitraum nicht mehr zur Verfügung. Insgesamt wurde die Studie von sechs Patienten nicht beendet.

Unerwünschte Nebenwirkungen wie Hitzewallungen, Schlafstörungen, allgemeines Unwohlsein, Gelenkschmerzen, Sodbrennen und Kopfschmerzen waren in keinem Fall der Grund für den Studienabbruch. Diese Nebenwirkungen wurden nur zu Beginn der Behandlung von einem Patienten der WL-Kohorte beschrieben. Die Symptome waren nach der zweiten Sitzung rückläufig. Für drei Patientinnen der IRA-Kohorte war Müdigkeit eine unerwünschte Begleiterscheinung der Therapie. Insgesamt führten die beschriebenen Nebenwirkungen bei beiden Applikationsformen mit Wärme nur zu geringen Beeinträchtigungen. Die hohe Compliance der Patienten lässt sich bezüglich des relativ umfangreichen Behandlungsplans und langwierigen Nachbeobachtungszeitraumes durch Zufriedenheit und dem Überwiegen positiver Effekte erklären.

---

### 3.3. Einfluss der applizierten milden Ganzkörperhyperthermie auf objektive Parameter

#### 3.3.1. Einfluss der milden Ganzkörperhyperthermie auf die Körpertemperatur

Sowohl die Konvektionshyperthermie mittels Haslauer Wärmeliege, als auch die durch IRA vermittelte Hyperthermie, sind zwei Verfahren zur Applikation milder Ganzkörperhyperthermie. Es wird eine Körperkerntemperatur von nicht mehr als 38,5°C angestrebt (Meffert et al. 1992). Während der Behandlung wird der Patient kontinuierlich überwacht. Neben der Erfassung der Kreislaufparameter erlangt die Veränderung der Körpertemperatur während des Behandlungszeitraums zentrale Bedeutung. Ausgewertet wurden jeweils nur die Patienten, die zu allen Behandlungsterminen anwesend waren, während wir Studienabbrecher unberücksichtigt ließen. Durch die Erfassung des mittleren Anstiegs der Körpertemperatur durch IRA bzw. Wärmeliege im Verlauf von zehn Behandlungen stellten wir eine unterschiedlich stark ausgeprägte Streuung der Temperaturmesswerte bei beiden Therapieformen fest. Die entsprechenden Daten sind in der nachstehenden Tabelle 3 zusammengefasst.

	Vor IRA/WL1	Nach IRA/WL1	Vor IRA/WL6	Nach IRA/WL6	Vor IRA/WL10	Nach IRA/WL10
IRA-Patienten Mittelwert ± sd	35,1 ± 0,8	36,6 ± 0,4	35,3 ± 0,6	36,7 ± 0,5	35,2 ± 0,5	36,6 ± 0,4
IRA-Patienten Median	35,2	36,6	35,3	36,8	35,2	36,7
WL-Patienten Mittelwert ± sd	35,4 ± 0,6	36,8 ± 0,4	35,4 ± 0,7	36,8 ± 0,4	35,4 ± 0,6	37,2 ± 1,9
WL-Patienten Median	35,4	36,7	35,5	36,8	35,5	36,9

Tabelle 3: Körpertemperaturen in °C der IRA- und WL-Patienten



---

Mittelwerte für die Ausgangs- und Endtemperaturen vor und nach dem ersten, sechsten und zehnten Behandlungstermin, sd = Standardabweichung, Median: unterhalb und oberhalb des Medians liegen genau 50% aller gemessenen Körpertemperaturen somit ein Maß für die Lage des Zentrums. IRA – Patienten: n = 29, WL-Patienten: n = 26.

Vor der jeweils ersten Behandlung lag der Mittelwert für die Ausgangstemperatur der IRA-Kohorte bei  $35,1^{\circ}\text{C} \pm 0,8$  und war somit nur geringfügig niedriger, als die mittlere Ausgangstemperatur der WL-Kohorte mit  $35,4^{\circ}\text{C} \pm 0,6$ . Die Tatsache, dass zu allen Zeitpunkten Mittelwert und Median fast identisch waren, zeigt auf, dass die Temperaturwerte in beiden Kohorten einer Normalverteilung folgten. Der Temperaturanstieg im Verlauf der ersten Behandlung war jedoch bei beiden Gruppen annähernd gleich. So betrug der Mittelwert der IRA-Gruppe am Ende der ersten Sitzung  $36,6^{\circ}\text{C} \pm 0,4$  und der Mittelwert der WL-Gruppe  $36,8^{\circ}\text{C} \pm 0,4$ . Daraus ergibt sich ein Anstieg der mittleren Körpertemperatur von  $1,5^{\circ}\text{C}$  für die IRA-Patienten und eine Temperaturerhöhung von  $1,4^{\circ}\text{C}$  für die Vergleichsgruppe. Die jeweilige Ausgangstemperatur vor den IRA-Behandlungen stieg im weiteren Verlauf leicht an, so dass sie vor dem sechsten Behandlungstermin im Mittel bei  $35,3^{\circ}\text{C} \pm 0,6$  lag ( $0,2^{\circ}\text{C}$  über der Ausgangstemperatur der ersten Sitzung). Hingegen änderte sich die Ausgangstemperatur der WL-Kohorte zum Zeitpunkt der sechsten Therapie ( $35,4^{\circ}\text{C} \pm 0,7$ ) im Vergleich zur ersten Sitzung ( $35,4^{\circ}\text{C} \pm 0,6$ ) nicht. Der Zeitraum dazwischen war jedoch durch ein unstetiges Auf- und Absinken der Temperaturmesswerte gekennzeichnet. Nach Abschluss der sechsten Therapie verzeichnete die IRA-Gruppe einen Temperaturanstieg von  $1,4^{\circ}\text{C}$  und damit einen identischen Temperaturanstieg zur Vergleichsgruppe. Für die IRA-Kohorte wurde nach Abschluss der sechsten Behandlung eine Körpertemperatur von  $36,7^{\circ}\text{C} \pm 0,5$  ermittelt. Die WL-Gruppe erreichte Temperaturen von durchschnittlich  $36,8^{\circ}\text{C} \pm 0,4$ . Im weiteren Verlauf der IRA-Behandlungen näherte sich die Temperatur trotz steigendem und sinkendem Verlauf vor der letzten Behandlung wieder ihrem Ausgangswert (vor IRA 1) an, erreichte diesen aber nicht ganz. So betrug die Ausgangstemperatur vor der zehnten IRA-Behandlung  $35,2^{\circ}\text{C} \pm 0,5$  und lag somit  $0,1^{\circ}\text{C}$  höher als zu Beginn der ersten Sitzung. In der WL-Kohorte hingegen wurde der Ausgangswert (vor WL 1) mit Beginn der zehnten Sitzung wieder erreicht. Der Wert der Körpertemperatur betrug vor der zehnten Behandlung trotz steigender und sinkender Werte im Verlauf  $35,4^{\circ}\text{C} \pm 0,6$  und stimmte somit mit dem ersten ermittelten Temperaturwert vor Behandlungsbeginn überein. Der

Temperaturanstieg im Verlauf der letzten Sitzung blieb bei der IRA-Gruppe im Gegensatz zur Vergleichsgruppe mit 1,4°C zu vorangegangenen Sitzungen konstant. So betrug die Körpertemperatur bei den IRA-Patienten am Ende der zehnten Behandlung 36,6°C ± 0,4. Im Gegensatz dazu war bei den WL-Patienten ein weitaus größerer Temperaturanstieg im Verlauf der letzten Behandlung zu verzeichnen. Der Mittelwert betrug am Ende der Sitzung 37,2°C ± 1,9 und belegt eine Temperaturerhöhung von 1,8°C im Verlauf der Behandlung.

Mittelt man nun die gesamten Temperaturänderungen der jeweiligen Kohorte über alle zehn Behandlungstage, so erhält man einen Wert für die mittlere Temperaturänderung der IRA-Gruppe von 1,37 ± 0,14°C und einen darunter liegenden Wert von nur 1,34°C ± 0,43 für die WL-Kohorte. Darüber hinaus entspricht die größere Standardabweichung einer erheblichen Varianz innerhalb der WL-Kohorte. Diese Feststellung unterstreicht einen inhomogeneren Temperaturanstieg bei dieser Applikationsform von Wärme (Abbildung 1).

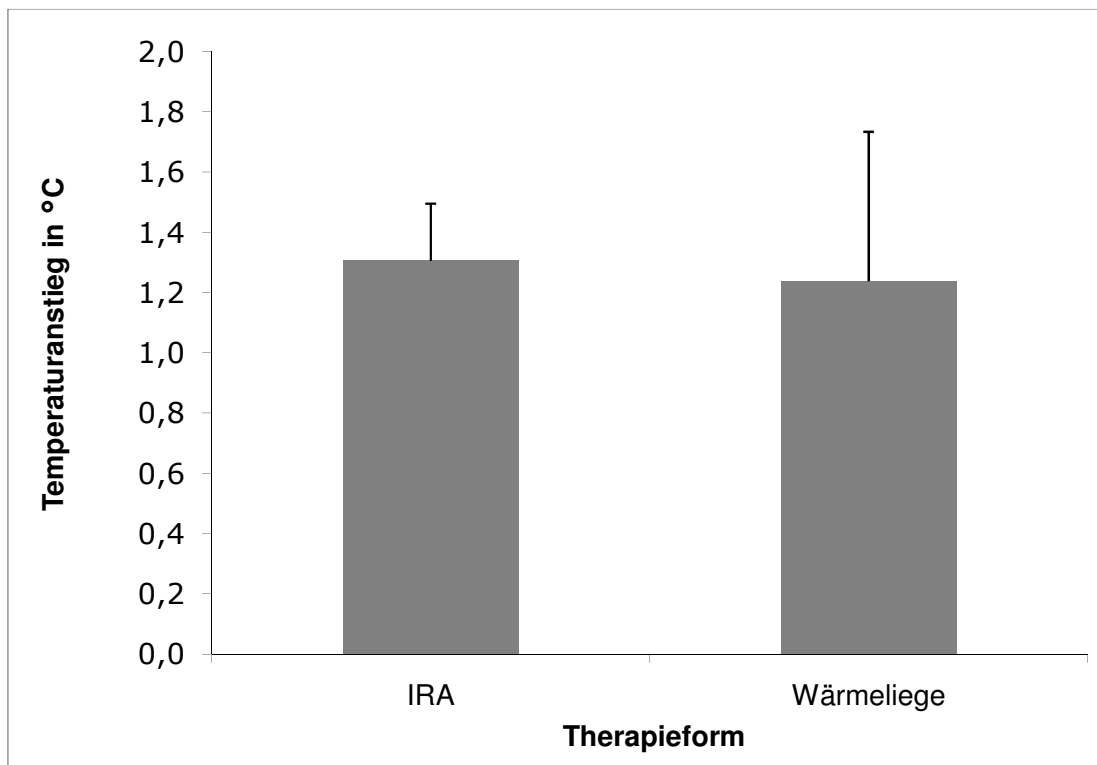


Abbildung 1: Körpertemperaturanstieg nach Hyperthermiebehandlung

---

Mittlerer Anstieg der Körpertemperatur nach milder Ganzkörper-Hyperthermie mittels IRA (links) bzw. Wärmeliege (rechts). Die dargestellten Daten entsprechen einem Mittelwert  $\pm$  s.d. von  $n = 29$  (IRA) bzw.  $n = 26$  (WL), gemittelt für jeden Patienten für 10 Behandlungstage. Die vertikalen Linien über den Balken zeigen die Standardabweichung an.

Anhand der ermittelten Werte zeigt sich, dass die durch IRA applizierte milde Hyperthermie im Vergleich zur Haslauer Wärmeliege zu einem insgesamt homogeneren Anstieg der Körpertemperatur führt. Um den Effekt der jeweiligen Applikationsform auf die Körpertemperatur weiter zu verdeutlichen, ist eine vergleichende Darstellung mittels des folgenden Liniendiagramms hilfreich (Abbildung 2).

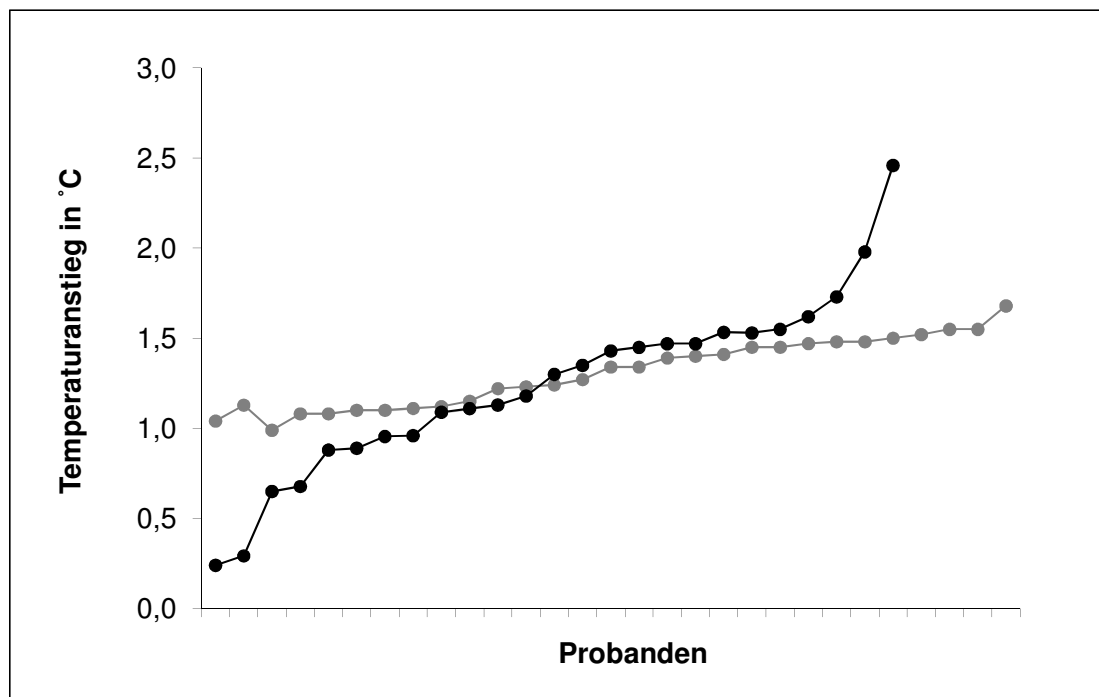


Abbildung 2: Körpertemperaturanstieg nach Therapieende

Individueller Anstieg der Körpertemperatur nach 10 Behandlungen. X-Achse: Darstellung der einzelnen Probanden, sortiert nach steigendem Hyperthermie-induziertem Temperaturanstieg. Y-Achse: Temperaturanstieg in °C. Die durch IRA applizierte milde Hyperthermie (graue Linie) führt im Vergleich zur Wärmeapplikation mittels Haslauer Wärmeliege (schwarze Linie) zu einem insgesamt homogeneren Anstieg der Körpertemperatur.

---

Beide Therapieformen führten zu einer Erhöhung der Körpertemperatur. Dennoch gab es erhebliche Unterschiede im Ausmaß der Temperaturerhöhung. Während bei der Infrarot vermittelten Hyperthermie ein weitgehend homogener Temperaturanstieg zu verzeichnen war, der hauptsächlich in einem Bereich von 1 °C bis maximal 1,5 °C lag, ist bei der Hyperthermie mittels Haslauer Wärmeliege eine breite Streuung zu beobachten. Hierbei reicht das Spektrum der individuellen Temperaturänderung von 0,25 °C bis maximal 2,5 °C Körpertemperaturerhöhung und unterstreicht somit die erhebliche Varianz innerhalb der WL-Kohorte (Abbildung 2). Der größte Anteil dieser Patienten verzeichnete jedoch eine Temperaturerhöhung im Bereich von 0,75 °C bis 1,5 °C. Dieser Bereich nähert sich dem homogeneren Anstieg der Werte in der IRA-Kohorte an.

### **3.3.2. Einfluss der milden Ganzkörperhyperthermie auf den diastolischen Blutdruck**

Die milde Ganzkörperhyperthermie mittels Infrarot-A-Strahlung ist an der Charité bereits seit längerer Zeit fester Bestandteil der nicht-medikamentösen Therapie bei progressiver systemischer Sklerodermie. Uns beschäftigte die Frage, ob die Wirkung der durch IRA applizierten milden Hyperthermie in Bezug auf den diastolischen Blutdruck mit der Konvektions-vermittelten Ganzkörperhyperthermie vergleichbar ist. Die Blutdruckkontrollen erfolgten jeweils vor und nach 15 Minuten sowie zum Ende einer jeweiligen Behandlung. Nach Beendigung der Therapie schloss sich eine 30-minütige Ruhephase für die Patienten an, um möglichen orthostatischen Dysregulationen vorzubeugen. Wie erwartet kam es im Verlauf der Behandlungen zu einem Abfall der Herz-Kreislauf-Parameter. Wir konzentrierten uns auf den Abfall der diastolischen Blutdrücke, da sie als Leitparameter für orthostatische Regulationen im Herz-Kreislaufsystem des menschlichen Organismus anzusehen sind. Tabelle 4 und 5 spiegeln die Behandlungsverläufe beider Therapieformen wieder.

IRA-Patienten (n = 29)	Vor (Mittelwert ± sd in mmHg)	Nach (Mittelwert ± sd in mmHg)	RR Änderung in %
IRA 1	70,1 ± 9,2	64,6 ± 9,0	7,9
IRA 2	69,9 ± 11,9	65,0 ± 9,8	7,1
IRA 3	71,9 ± 13,5	64,6 ± 10,1	10,1
IRA 4	74,3 ± 10,0	66,9 ± 10,6	10,0
IRA 5	70,0 ± 9,6	63,4 ± 7,6	9,5
IRA 6	66,9 ± 8,4	65,2 ± 10,9	2,6
IRA 7	67,8 ± 8,8	64,2 ± 9,6	5,3
IRA 8	71,2 ± 10,0	66,9 ± 11,4	6,1
IRA 9	70,0 ± 8,6	66,2 ± 9,8	5,4
IRA10	72,3 ± 9,0	63,1 ± 9,3	12,8

Tabelle 4: Blutdruckwerte der IRA-Patienten

WL- Patienten (n=26)	Vor (Mittelwert) ± sd in mmHg)	Nach (Mittelwert) ± sd in mmHg)	RR Änderung in %
WL 1	70,0 ± 11,9	58,7 ± 12,9	16,1
WL 2	67,7 ± 12,3	61,7 ± 10,9	8,9
WL 3	68,6 ± 13,3	59,1 ± 9,6	13,9
WL 4	68,1 ± 11,5	59,6 ± 10,8	12,5
WL 5	69,8 ± 9,4	58,1 ± 9,5	16,8
WL 6	67,3 ± 11,5	58,8 ± 8,8	12,6
WL 7	68,4 ± 10,9	59,1 ± 9,4	13,6
WL 8	66,9 ± 11,5	60,8 ± 12,0	9,1
WL 9	70,4 ± 13,4	58,9 ± 10,1	16,4
WL 10	68,3 ± 11,3	61,7 ± 13,2	9,8

Tabelle 5: Blutdruckwerte der WL-Patienten

---

Tabelle 4 und 5: Darstellung der Verlaufsparemeter für die Blutdruckkontrollen. Werte entsprechen den diastolischen Blutdrücken. Vor- und Nach-Werte beziehen sich jeweils auf den Zeitpunkt vor Beginn der Therapie und nach 30-minütiger Behandlung. Sd = Standardabweichung, RR-change = absolute Änderung des Blutdruckes.

Trotz nahezu identischer gemittelter Ausgangswerte vor der ersten Behandlung für beide Vergleichsgruppen (IRA  $70,1 \pm 9,2$  mmHg, WL:  $70,0 \pm 11,9$ mmHg) stellte sich heraus, dass die WL-Kohorte bereits nach der ersten 30-minütigen Behandlung einen stärkeren diastolischen Blutdruckabfall zu verzeichnen hatte, als die Vergleichskohorte. Die Patienten der Wärmeliege lagen mit gemittelten Werten von  $58,7 \pm 12,9$  mmHg weit unter den Werten der IRA-Patienten, die Messwerte von  $64,6 \pm 9,0$  mmHg erreichten. Somit kam es auf der Wärmeliege im Vergleich zur IRA-Liege zu einem doppelt so starken Blutdruckabfall, was auch die Änderung der diastolischen Blutdrücke (IRA:7,9%, WL:16,1%) nach der ersten Behandlung zeigt.

Die Anfangswerte jeweils vor IRA-Behandlungsbeginn schwankten und lassen eine Tendenz nur schwer erkennen. Dennoch lagen sie mit Beginn der zehnten Behandlung mit  $72,3 \pm 9,0$  mmHg knapp über dem gemittelten Wert vor der ersten IRA-Behandlung. Die Werte zu Beginn einer jeden WL-Therapie fielen zunächst un stetig ab, bis mit Beginn der achten Behandlung ein Tiefstwert von  $66,9 \pm 11,5$  mmHg erreicht wurde. Im weiteren Verlauf stieg der mittlere Ausgangswert jeweils vor Therapiebeginn wieder an. Zum Zeitpunkt der zehnten Sitzung lag er mit  $68,3 \pm 11,3$  mmHg knapp unter dem gemittelten Anfangswert vor der ersten WL-Behandlung. Bei annähernd gleichen Ausgangswerten vor Therapiebeginn führten neun IRA-Behandlungen zu einem leichten diastolischen Blutdruckanstieg. Hingegen war bei der WL-Kohorte ein leichter diastolischer Blutdruckabfall zu verzeichnen.

Die jeweiligen Messwerte zum Ende einer jeden IRA-Sitzung stiegen im Verlauf von neun Behandlungen un stetig an und erreichten vor Beginn der achten IRA-Therapie ihr Maximum ( $66,9 \pm 11,4$ ), fielen dann aber mit Beginn der zehnten Therapie mit  $63,1 \pm 9,3$  mmHg unter den diastolischen Endwert der ersten Behandlung ( $64,6 \pm 9,0$  mmHg). Die Werte zum Ende einer jeweiligen WL-Therapie lagen bereits von Beginn an unter den Vergleichswerten der IRA-Gruppe. Auch diese diastolischen Blutdrücke sind durch auf- und absteigende Messwerte gekennzeichnet. Dabei übertrafen sie aber mit  $61,7 \pm 13,2$  mmHg den Ausgangsendwert nach der ersten WL-Therapie ( $58,7 \pm 12,9$  mmHg). Beide Behandlungsgruppen verzeichneten stets normotone Werte. Bei näherer

Betrachtung ist aber auffällig, dass die WL-Patienten im Verlauf der Behandlungen jeweils zu Beginn und am Ende der jeweiligen Therapiesitzungen niedrigere diastolische Blutdrücke aufwiesen, als die IRA-Vergleichsgruppe (Tabelle 4 und 5). Zusammenfassend ist festzustellen, dass die IRA-Therapie im Vergleich zur zweiten angewandten Methode der Ganzkörperhyperthermie, zu einem geringeren Abfall des diastolischen Blutdrucks führt. Das folgende Diagramm verdeutlicht anhand der prozentualen Blutdruckänderungen diesen Zusammenhang (Abbildung 3).

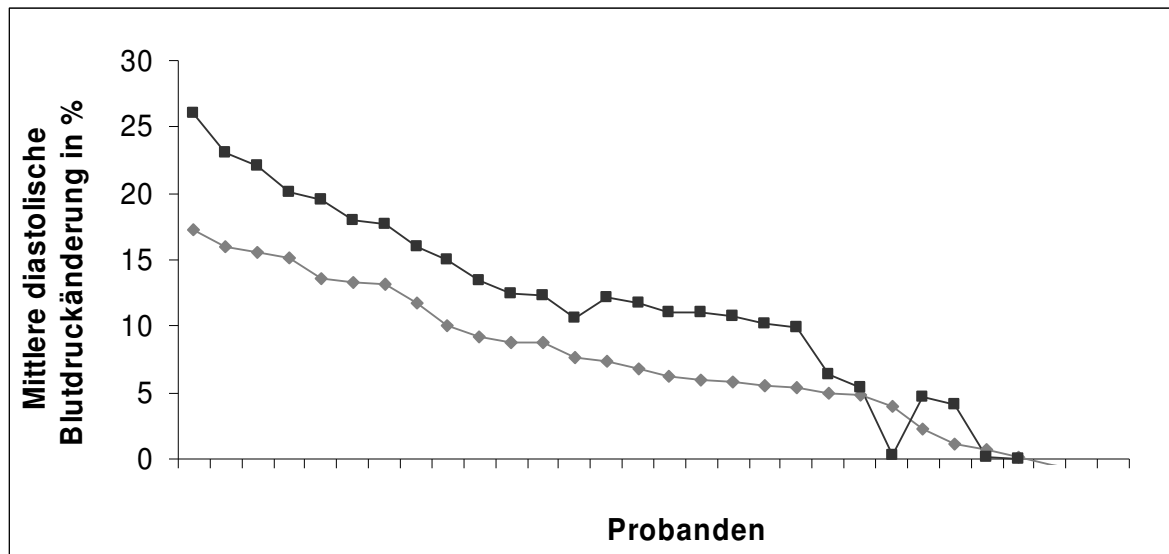


Abbildung 3: Prozentuale Blutdruckänderungen

Mittlere prozentuale Blutdruckänderung. X-Achse: Darstellung der einzelnen Probanden nach Hyperthermie-induzierter prozentualer Blutdruckänderung sortiert. Y-Achse: Mittlere prozentuale Blutdruckänderung. Beide Therapieformen führen im Verlauf zur Änderung des diastolischen Blutdruckes. Bei der IRA- Behandlung (graue Linie) ist aber im Vergleich zur WL-Therapie (schwarze Linie) ein geringerer diastolischer Blutdruckabfall zu verzeichnen.

Tendenziell änderten sich die diastolischen Blutdruckwerte in der IRA- Kohorte nicht so gravierend wie in der Vergleichsgruppe. So war im Verlauf der sechsten IRA- Behandlung kaum eine Veränderung der Messwerte zu bemerken (Änderung diastol. RR vor und nach der Therapie um 2,6%). Die Änderung der Messwerte für diesen Zeitpunkt bei der WL-Kohorte brachte keinen Tiefpunkt hervor, sondern lag mit 12,6% im Mittelfeld der gruppenspezifischen Ergebnisse. Die geringste Blutdruckänderung vollzog sich im Verlauf der zweiten WL-Behandlung (Änderung diastol. RR vor und

nach der Therapie um 8,9%). Die Angaben der jeweiligen Standardabweichungen (Tabelle 4 und 5) spiegeln innerhalb beider Kohorten eine relativ große Varianz der gemessenen Werte wieder, was eine Auswertung zunächst schwierig erscheinen lässt. Trotz stetigem Auf- und Absteigen der ermittelten Wertepaare (Vor/Nach) im Verlauf der jeweiligen Sitzungen zeigt der Vergleich beider Methoden der Applikation milder Ganzkörperhyperthermie den geringeren prozentualen Blutdruckabfall und damit die geringere kreislauf-dynamische Wirkung bei der IRA-Therapie. Diese Tatsache macht die Anwendung von IRA bei progressiver systemischer Sklerodermie im Hinblick auf kreislaufrelevante Nebeneffekte sicherer und kalkulierbarer als die Applikation milder Ganzkörperhyperthermie mittels Haslauer Wärmeliege. Vor allem für Patienten mit begleitenden Herz- Kreislauf- Erkrankungen dürfte diese Form der Applikation von Nutzen sein.

### 3.3.3. Einfluß der milden Ganzkörperhyperthermie auf den MRSS

Neben Temperatur- und Kreislaufrelevanten Sicherheitsaspekten bei der Anwendung milder Ganzkörperhyperthermie beschäftigte uns die Wirkung der IRA auf die Hautelastizität und der Vergleich der ermittelten Werte mit denen der Haslauer Wärmeliege (Tabelle 6 und 7).

IRA-Patienten	Mittelwert $\pm$ sd	p-Wert <sup>1</sup>
Vor IRA 1	17,6 $\pm$ 9,5	
Vor IRA 6	16,4 $\pm$ 9,2	0,61
Vor IRA 10	16,2 $\pm$ 9,4	0,56
Nach 2 Wochen	16,2 $\pm$ 8,2	0,98
Nach 6 Wochen	16,2 $\pm$ 8,5	1,0
Nach 12 Wochen	17,2 $\pm$ 8,7	0,72

Tabelle 6: MRSS-Werte der IRA-Patienten



WL-Patienten	Mittelwert ± sd	p-Wert <sup>1</sup>
Vor WL 1	11,5 ± 7,4	
Vor WL 6	9,1 ± 5,7	0,20
Vor WL 10	8,5 ± 5,8	0,11
Nach 2 Wochen	8,5 ± 5,7	0,95
Nach 6 Wochen	8,9 ± 5,5	0,75
Nach 12 Wochen	9,5 ± 5,5	0,68

Tabelle 7: MRSS-Werte der WL-Patienten

Tabelle 6 und 7: Übersicht der MRSS-Werte vor der ersten, vor der sechsten und vor der zehnten Behandlung inklusive Nachbeobachtungszeitraum von 12 Wochen. Dargestellt sind Mittelwert ± Standardabweichung von n = 29 (IRA-Kohorte) bzw. n = 26 (WL-Kohorte).<sup>1</sup>einseitig gepaarter Student-t-Test jeweils im Vergleich zum Ausgangswert.

Trotz Randomisierung der Patienten in die entsprechenden Gruppen zeigte sich, dass die Patienten der WL-Kohorte bereits zu Beginn der Studie bessere Ausgangswerte für die Hautelastizität zu verzeichnen hatten. So erreichte die IRA-Gruppe im Mittel einen Punktwert von  $17,6 \pm 9,5$ . Dem gegenüber stand ein deutlich geringerer Mittelwert von  $11,5 \pm 7,4$  der WL-Patienten. Nachdem der Mittelwert im Verlauf der IRA-Behandlungen nach neun Sitzungen seinen Tiefstwert von  $16,2 \pm 8,5$  Punkten erreichte, konnte dieser Hautzustand zunächst über einen großen Teil des Nachbeobachtungszeitraumes beibehalten werden. Zum Zeitpunkt der dritten Nachbeobachtung stiegen die MRSS-Werte jedoch wieder leicht an und erreichten nach einem Kontrollzeitraum von 12 Wochen einen Mittelwert von  $17,2 \pm 8,7$ . Dieser Wert lag jedoch mit 0,4 Punkten immer noch leicht unter dem Ausgangswert in dieser Patientengruppe. Ein ähnlicher Verlauf war für die gemittelten Werte der WL-Gruppe festzustellen. Im Gegensatz zur vorangegangenen Kohorte wurde der Tiefstwert von  $8,5 \pm 5,7$  Punkten erst zum Zeitpunkt der ersten Nachbeobachtung, also zwei Wochen nach Therapieabschluss, erreicht. Damit lag der Tiefstwert dieser Kohorte nahezu um die Hälfte tiefer, als der ermittelte Tiefstwert der IRA-Gruppe. Die Differenz zwischen Ausgangs- und Tiefstwert betrug gemäß MRSS- Test in der WL-Gruppe 3 Punkte, in der IRA-Kohorte allerdings

nur 1,4 Punkte. Weiterhin ist zu bemerken, dass gegen Ende des Nachbeobachtungszeitraumes auch die WL-Kohorte ihren Ausgangswert nicht erreichte und mit einem Mittelwert von  $9,5 \pm 5,5$  Punkten im Gegensatz zur IRA-Kohorte mit 2 Punkte unter dem Ausgangswert blieb. Insgesamt lässt sich sagen, dass sich die Hautelastizität unter beiden Therapieverfahren nicht wesentlich verbessert hat. Obwohl die beobachteten Veränderungen des MRSS im Verlauf der jeweiligen IRA und WL-Behandlungen statistisch nicht signifikant waren (Tabelle 6 und 7), ist ein Trend in Bezug auf die Verbesserung der Hautelastizität in der WL-Kohorte erkennbar (Abbildung 4). Bei den IRA-Ergebnissen ist ein solcher Trend schwächer vorhanden. Denkbar ist, dass diese Trends in einer größeren Kohorte statistische Signifikanz erreichen könnten.

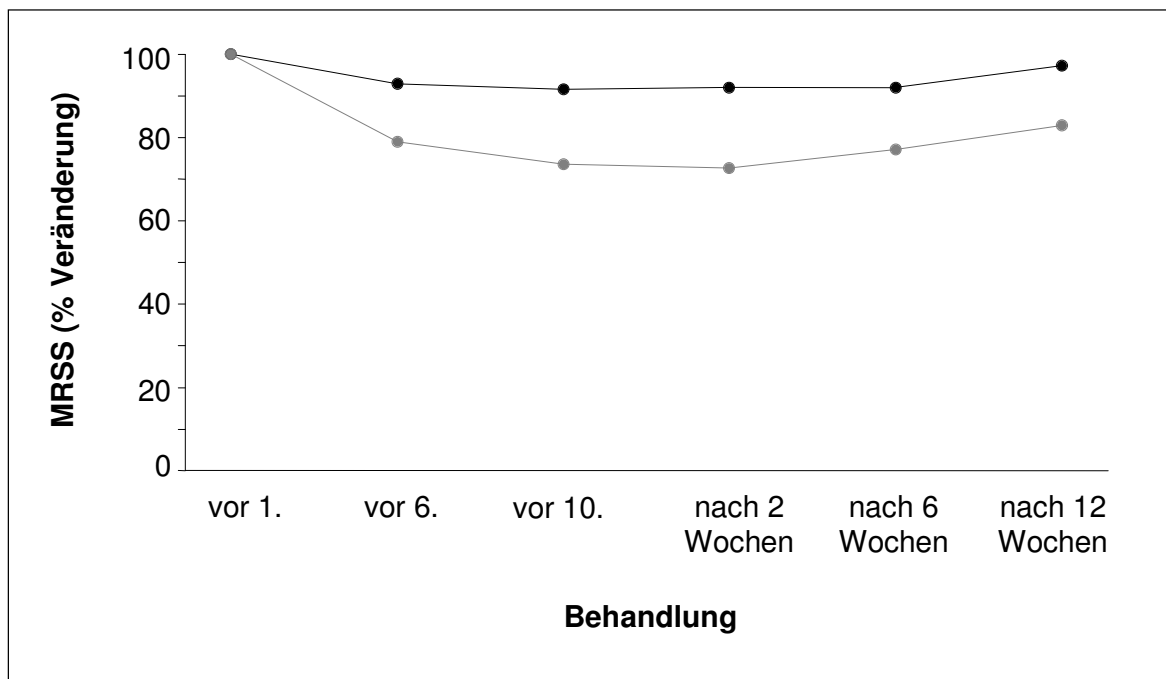


Abbildung 4: Veränderung der Hautelastizität

Veränderung der Hautelastizität bei Sklerodermiepatienten durch milde Ganzkörperhyperthermie. Dargestellt sind die Mittelwerte der MRSS-Werte der IRA-Patienten ( $n = 29$ , schwarz) sowie der WL-Patienten ( $n = 26$ , grau), welche in Tabelle 6 und 7 dargestellt sind, als prozentuale Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert.

---

Ein Vergleich beider Behandlungen bezüglich der Wirksamkeit auf die Hautelastizität erscheint aufgrund der unterschiedlichen Ausgangswerte in beiden Kohorten zunächst schwierig. Betrachtet man jedoch die Verläufe innerhalb einer jeden Behandlungsgruppe für sich, indem man die Mittelwerte vor dem letzten Therapietag (vor IRA / WL 10) von den Messwerten vor Behandlungsbeginn (vor IRA / WL 1) subtrahiert, ergeben sich positive Ergebnissen. Diese Auswertung zeigt einen etwas deutlicheren Therapieerfolg bei der Behandlung mit der Haslauer Wärmeliege in Bezug auf die Hautelastizität.

### **3.4. Einfluss der applizierten milden Ganzkörperhyperthermien auf subjektive Parameter**

#### **3.4.1. Einfluss der milden Ganzkörperhyperthermie auf den Arthralgie-Status und den HAQ**

Mittels einer visuellen Analogskala und Modellen zur Markierung druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke innerhalb standardisierter Fragebögen haben wir den jeweiligen Gelenkstatus der Patienten erfasst und ausgewertet. Behinderungen im alltäglichen Leben wurden ebenfalls mit Hilfe standardisierter Fragebögen im Rahmen des HAQ erfasst und von uns ausgewertet.

Wie die folgenden Abbildungen 5 und 6 jedoch veranschaulichen, sind neben einer relativ großen Varianz innerhalb der jeweiligen Kohorte keine nennenswerten Therapieerfolge bei beiden Behandlungsformen zu verzeichnen.

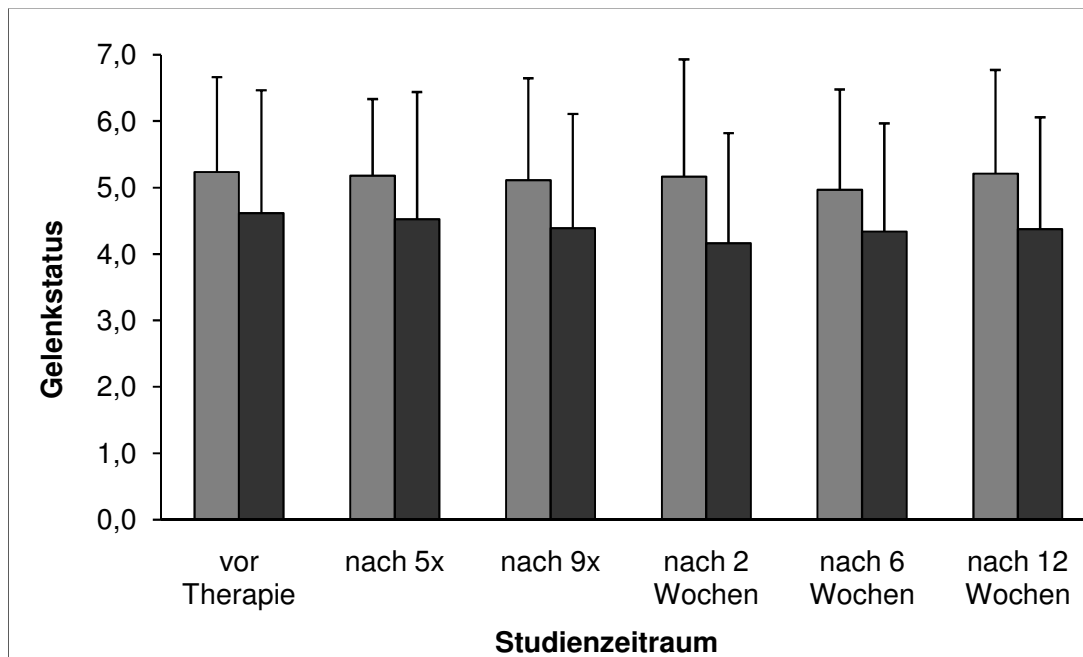


Abbildung 5: Gelenkstatus (Arthralgiescore) beider Vergleichsgruppen (IRA/WL)

X-Achse: Die Auswertung standardisierter Fragebögen gestaltete sich über Transformation der vom Patienten markierten Werte in der bildlichen Darstellung von Gelenken sowie der Markierung auf der visuellen Analogskala. Darüber hinaus ging der transformierte Wert der jeweiligen Blutkörperkungsgeschwindigkeit in die Berechnung des Arthralgie-Status mit ein. Y-Achse: Darstellung des Studienzeitpunktes inklusive Nachbeobachtungszeitraum. Vor Therapiebeginn, nach 5 und 9 Behandlungen sowie einem Nachbeobachtungszeitraum mit Kontrollen nach 2, 6 und 12 Wochen. Die Balken beziehen sich auf die jeweiligen Mittelwerte. Höhere Y-Werte kennzeichnen stärkere Gelenkbeteiligung. Die vertikalen Linien kennzeichnen die Streuung. Graue Balken stellen die IRA-Kohorte dar, die schwarzen Balken beziehen sich auf die WL-Patienten.

Trotz Randomisierung stellte sich heraus, dass die Patienten der IRA-Kohorte im Vergleich zur WL-Gruppe bereits zu Beginn der Studie unter einer deutlich stärkeren Gelenkbeteiligung litten. Dennoch ergab der gesamte Therapieverlauf keine signifikanten Veränderungen. Ähnlich verlief die Auswertung der erhobenen HAQ-Messwerte. Neben einer nahezu doppelt so starken Gelenkbeteiligung in der IRA-Kohorte im Vergleich zur WL-Gruppe, ist auch eine größere Varianz der Messwerte in der IRA-Gruppe zu verzeichnen. Darüber hinaus sind auch in Bezug auf die

Beeinträchtigungen der täglichen Aktivitäten, durch mehr oder weniger stark ausgeprägte Gelenkbeschwerden in den einzelnen Kohorten, keine signifikanten Therapieerfolge nachzuweisen (Abbildung 6).

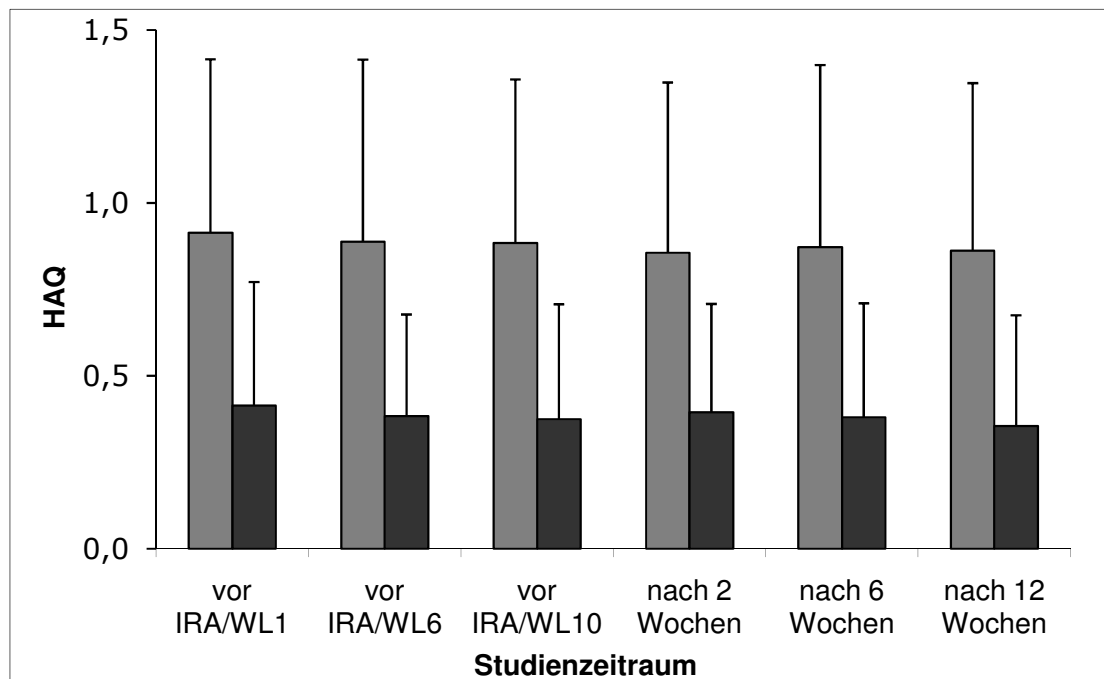


Abbildung 6: HAQ-Werte beider Vergleichsgruppen(IRA/WL)

Y-Achse: Auf einer Skala von 0-3 erfolgte die subjektive Bewertung durch den Patienten, wie stark die Beeinträchtigung im Alltag ist. Ein Skalenwert von „0“ entspricht keiner Behinderung, ein Skalenwert von „3“ einem hohen Grad an Behinderung. Durch Addition der angegebenen Skalenwerte und Division durch die Anzahl der Fragen (20) ergab sich der HAQ-Wert. X-Achse: Darstellung des Studienzeitpunktes inklusive Nachbeobachtungszeitraum. Vor Therapiebeginn, nach 5 und 9 Behandlungen sowie einem Nachbeobachtungszeitraum mit Kontrollen nach 2, 6 und 12 Wochen. Hohe HAQ- Werte sprechen demnach für einen hohes Maß an Beeinträchtigung. Die Balken beziehen sich auf die jeweiligen Mittelwerte. Die vertikalen Striche kennzeichnen die Standardabweichung. Die grauen Balken geben Verläufe der IRA-Kohorte wieder, die schwarzen Balken die der WL-Gruppe.

---

Als kleinste unterscheidbare Einheit wird eine Veränderung des HAQ- Wertes um 0,22 Einheiten betrachtet. Eine klinisch signifikante Verbesserung stellt dabei eine Veränderung des HAQ-Wertes um mindestens 0,5 Einheiten dar (Fries 1980). Die Betrachtung der in Abbildung 6 dargestellten HAQ-Werte, welche die Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten durch Gelenkbeschwerden widerspiegelt, veranschaulicht, dass im Verlauf beider Therapieverfahren keine statistisch signifikanten Veränderungen erzielt werden konnten.

Zusammenfassend führten beide Applikationsformen kontrollierter milder Ganzkörperhyperthermie bezüglich der Hautelastizität und des Gelenkstatus zu keinen statistisch signifikanten Veränderungen hinsichtlich der Hautelastizität. Die WL-Behandlung erbrachte jedoch eine ansatzweise Verbesserung.

Obwohl sich die Analyse der standardisierten Fragebögen auf subjektive Angaben der Patienten stützte, äußerten sich die Studienteilnehmer in persönlichen Gesprächen überwiegend positiv über den Einfluss der jeweiligen Therapie auf das persönliche Wohlbefinden. Das unterstreicht den individuellen Nutzen für unsere Patienten und erklärt die hohe Compliance der Studienteilnehmer.

---

## **4. Diskussion**

### **4.1. Vergleich der Ausgangsparameter bei den Subgruppen der Studienkohorte**

Trotz Randomisierung der Patienten bei der Studienrekrutierung stellte sich ein Ungleichgewicht in der Verteilung krankheitsbedingter Parameter zwischen den beiden Vergleichsgruppen heraus. Diese Unterschiede sind auf die Seltenheit der Erkrankung und die damit schwer zu realisierende Rekrutierung größerer Patientenzahlen zurückzuführen. Die Therapieergebnisse sind unter diesen Bedingungen nur unscharf interpretierbar. Wir haben uns daher darauf konzentriert, tendenzielle Verläufe herauszuarbeiten. Dabei ist es uns gelungen, die Wirkung der durch IRA- vermittelten milden Hyperthermie auf Herz-, Kreislauf- und Temperaturparameter mit einer anderen gebräuchlichen Methode der Ganzkörperhyperthermie zu vergleichen, um aussagekräftige Zusammenhänge zwischen der Applikationsform von Wärme und Reaktionen des menschlichen Organismus darzustellen.

In Nachfolgestudien ist das Problem der geringen Patientenzahlen und der damit verbundenen Randomisierungsartefakte besser durch ein cross-over Design zu bewältigen, bei dem alle Patienten jeweils einer, dann nach einer angemessenen „wash-out“ Phase der anderen Behandlung zugeführt werden. Für die Planung einer solchen Studie liefert die vorhandene Arbeit wertvolle Hinweise. Aus den erhobenen Daten geht hervor, dass 12 Wochen eine ausreichende „wash-out“ Phase darstellen. Weiterhin ist der massive Einfluss der Umgebungstemperatur deutlich (s.u.), so daß eine solche cross-over Studie am sinnvollsten über einen Zeitraum von zwei Jahren durchgeführt werden sollte. Die zu vergleichenden Behandlungen sollten dabei zur identischen Jahreszeiten durchgeführt werden.

### **4.2. Effekte der milden Ganzkörperhyperthermie auf die Körpertemperatur**

Sowohl die milde Ganzkörperhyperthermie mittels wassergefilterter Infrarot-A-Strahlung, als auch die Konvektionshyperthermie führten erwartungsgemäß zu einer Erhöhung der Körperkerntemperatur jedoch mit erheblichen Unterschieden im Ausmaß der Temperaturerhöhung. Während bei der IRA-Behandlung ein weitgehend

---

homogener Temperaturanstieg erfolgte, der hauptsächlich in einem Bereich von 1 °C bis maximal 1,5°C lag, ist bei der Hyperthermie mittels Haslauer Wärmeliege eine breite Streuung zu beobachten (Abbildung 1 und 2). Das erzielte Spektrum an Temperaturänderungen erstreckte sich im Therapieverlauf von 0,25°C über maximal 2,5°C Körpertemperaturerhöhung. Dieses Spektrum stellt eine erhebliche Varianz innerhalb der WL-Kohorte da.

Der genaue Wirkmechanismus der Infrarot-A-Strahlung auf den menschlichen Organismus ist noch nicht detailliert aufgeklärt, doch deutet die bisherige Studienlage darauf hin, dass eine subfebrile Temperaturerhöhung jeglicher Art die Stimulation immunologischer Effektorzellen nach sich zieht (Schmidt, 2004). Darüber hinaus ist bekannt, dass eine leichte Anhebung der Körpertemperatur zu einer erhöhten lymphozytären Mitoserate führt (Manzella, Roberts, 1979, Izumi et al. 1983). Ein weiterer Effekt zur Stärkung der körpereigenen Abwehr ist die verstärkte bakterizide Kapazität neutrophiler Granulozyten (Roberts, Steigbigel, 1977) sowie ein Anstieg immunmodulatorischer Zytokine, wie Interleukin- 1 und 12 sowie der Tumor-Nekrosefaktor- Alpha (Rhind et al. 2004). Einen weiteren gut dokumentierten Mechanismus der aktivierten Infektabwehr stellt die Induktion naiver T- Zellen und T-Gedächtniszellen dar, die nach Antigenexposition im lymphatischen Gewebe die Peripherie erreichen (Atanackovic et al. 2005).

Im Vergleich zu anderen Strahlungsarten ist eine effektivere Durchdringung der Infrarot-A-Strahlung durch die Hautoberfläche belegt. Durch die Umwandlung von Lichtenergie in Wärmeenergie auf der Ebene des plexusreichen und damit blutführenden Coriums ist eine Voraussetzung zur systemischen Wirkweise der Infrarot-A-Strahlung bewiesen (Baumhoer et al. 2000). Dem gegenüber steht eine andere Applikationsform von Wärme, die Konvektionshyperthermie (siehe 2. Material und Methoden). Da zu Beginn der Behandlung die Temperatur der Wärmedecke mit 38,5°C über der jeweiligen Körpertemperatur des Patienten lag, kam es im Verlauf der 30-minütigen Behandlung zur Übertragung von Wärme. Dabei glich sich die Körpertemperatur allmählich der Temperatur der Wärmedecke an. Dieses Prinzip bestimmt den Mechanismus der wasserübertragenden Ganzkörperhyperthermie mittels Haslauer Wärmeliege.



---

Die bisherige Studienlage hält zu diesem Zeitpunkt keine klinisch relevanten Studien bereit, da diese Methode vor allem im Wellness- und Spa- Bereich ihren Einsatz findet. Mit Hilfe unserer Vergleichsstudie konnten wir belegen, dass die WL zu einem ungleichmäßigeren Temperaturanstieg führt. Ein Erklärungsansatz könnte in der Konstruktionsweise der Wärmeliege zu finden sein. Die Wärmedecke, in die die Patienten während der Therapie eingehüllt worden sind, wurde vom jeweiligen Betreuer zusammengelegt. Da sich die WL-Liege in der Physiotherapieabteilung der Charité befindet und die Studienteilnehmer teilweise auch von Angestellten dieser Abteilung in die Liege gelegt wurden, gab es mehrere Möglichkeiten die Patienten zu platzieren und „zu zudecken“. Trotz Zirkulation des warmen Wassers erfolgt eine phasenweise Abkühlung, da der Patient sich in keinem vollkommen geschlossenen System befindet. Die Wärme konnte also nicht gleichmäßig appliziert werden. Darüber hinaus ist beim WL-Verfahren auch die jeweilige Körperstatur zu berücksichtigen. Bei dünnen Patienten konnte die Wärmedecke mehr übereinander geschlagen werden, als bei kräftigem Körperbau. Insofern war der Wärmeverlust bei schmale Körperbau nicht so ausgeprägt, wie bei stärkerer Statur.

Beim IRA-Verfahren hingegen findet keine Zirkulation statt. Während der Behandlung liegt der Patient unbekleidet mit dem Rücken auf dem Netz. Die Strahlungsquelle befindet sich direkt unter dem Netz und somit unter dem Patienten (siehe 2. Material und Methoden). Dabei konnte die betreuende Person keinerlei Einfluss auf die Lagerung der Patienten nehmen, da das Netz fest platziert war und auch die Körperproportionen spielten für den Therapieablauf eine untergeordnete Rolle.

Bemerkenswert war, dass im Verlauf der zehnten WL-Behandlung der höchste Temperaturanstieg beider Gruppen zu verzeichnen war. Bei einer durchschnittlichen Ausgangstemperatur für die WL- Kohorte betrug dieser ganze 1,8°C.

Des Weiteren kommt bei der Auswertung erschwerend hinzu, dass zum einen größere Patientenzahlen mit dieser seltenen Erkrankung nicht zur Verfügung stehen. Andererseits bietet die unterschiedliche Erkrankungsdauer in beiden Vergleichsgruppen einen weiteren Erklärungsansatz. So waren die IRA-Patienten im Durchschnitt seit  $9,9 \pm 8,6$  Jahren erkrankt. Die Patienten der Vergleichsgruppe hingegen erst seit  $7,2 \pm 1,4$  Jahren (Tabelle 2). Eine fortgeschrittenere Phase der Erkrankung, das belegen deutlich schlechtere krankheitsspezifische Parameter (HAQ, Gelenkstatus, MRSS – Tabelle 2),

---

fassen die IRA-Patienten im Vergleich zur WL-Kohorte unter einem deutlich reduzierteren Gesundheitszustand zusammen. Zu den untersuchten, krankheits-spezifischen Auswirkungen, welche in Tabelle 2 zusammengefasst sind, kann das sekundäre Raynaud-Phänomen als weiteres Symptom dieser Systemerkrankung hinzukommen. In einem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium (IRA- Kohorte) könnte auch die Raynaud-Symptomatik stärker ausgeprägt sein als in der Vergleichsgruppe. Die reaktive Vasodilatation wird möglicherweise stärker beeinträchtigt, was den geringeren Temperaturanstieg und die insgesamt einheitlichere Temperaturerhöhung in einem geringen Bereich von 1°C-1,5°C (Abbildung 2) erklären würde. Im Gegensatz dazu waren die WL-Patienten noch nicht so stark von den Krankheitssymptomen (Tabelle 2) und eventuell auch von der Raynaud- Symptomatik betroffen. Die reaktive Vasodilatation konnte also eine stärkere Änderung der Temperatur hervorbringen. Diese Annahme erklärt das Auftreten höherer Temperaturänderungen (bis maximal 2,5°C), nicht jedoch das Vorliegen geringerer Werte, wie minimale Änderungen von 0,25°C (Abbildung 2).

Da der exakte Wirkmechanismus der Infrarot-A-Strahlung bis heute nicht geklärt werden konnte, besteht weiterhin die Frage, ob die erzielten Temperatureffekte durch die Applikationsform von Wärme hervorgerufen wurden oder ob krankheitsspezifische Parameter für eine weniger ausgeprägte Temperaturänderung, wie sie in der IRA-Kohorte nachzuweisen war, verantwortlich sind. Bei der Annahme, dass die erzielte Homogenität der Messwerte für die Änderungen der Temperaturen alleinig durch Infrarot-A-Strahlung hervorgerufen wird, ist diese Therapieform der Konvektionshyperthermie mittels Haslauer Wärmeliege geringfügig überlegen. Ein einheitlicher vorhersagbarer Temperaturanstieg beschleunigt die vielseitigen metabolischen und immunologischen Auswirkungen auf den menschlichen Organismus und begünstigt den Therapieerfolg. Somit wird eine sichere und kalkulierbare Anwendung dieser Methode ermöglicht. Dennoch nähern sich die ermittelten Werte für die WL-Gruppe dem weitaus homogenen Anstieg der Temperaturwerte in der IRA-Kohorte an. Dabei verzeichnete der größte Anteil der WL-Patienten eine Temperaturerhöhung im Bereich von 0,75°C bis 1,5°C. Aus diesem Grund stellt auch die Konvektionshyperthermie mittels Haslauer Wärmeliege eine geeignete Methode zur milden Ganzkörperhyperthermie dar.

---

Trotz unterschiedlich ausgeprägter Temperaturänderungen im Verlauf beider Wärme-Applikationsformen stand bei allen Studienteilnehmern vor allem das subjektive Wohlbefinden während und nach den Behandlungen im Vordergrund. Ein spürbares Gefühl von Wärme, die den gesamten Körper durchzieht, wurde von allen Patienten angegeben. Unterstützend kam hinzu, dass sich der klinische Studienzeitraum über die Wintermonate erstreckte. Folglich war die Compliance der Patienten, die Behandlungstermine wahrzunehmen, sehr hoch.

#### **4.3. Effekte der milden Ganzkörperhyperthermie auf den diastolischen Blutdruck**

Wie die vorangegangenen Ergebnisse bereits gezeigt haben, war im Verlauf beider Wärmetherapien erwartungsgemäß ein Abfall der Herz- Kreislauf- Parameter zu verzeichnen. Die reaktive Vasodilatation erklärt die gewisse antihypertensive Tendenz bei beiden Wärmeapplikationen. Bei unseren Beobachtungen konzentrierten wir uns hauptsächlich auf den Abfall der diastolischen Blutdrücke, da sie als Leitparameter für orthostatische Regulationen im Herz- Kreislaufsystem des menschlichen Organismus anzusehen sind.

Tendenziell änderten sich die diastolischen Blutdruckwerte in der IRA- Kohorte nicht so gravierend wie in der Vergleichsgruppe. Zu Behandlungsbeginn wurde in beiden Gruppen ein einheitlicher Mittelwert (IRA:  $70,1 \pm 9,2$ ,  $70,0 \pm 11,9$  mmHg) gemessen (Tabelle 4 und 5). Bereits nach der ersten Behandlung mittels Infrarot-A-Strahlung bzw. Konvektion zeigt sich eine Tendenz, welche im weiteren Therapieverlauf bestätigt werden konnte. Zum Ende der ersten Behandlung sanken die diastolischen Blutdrücke der IRA- Kohorte auf  $64,6 \pm 9,0$  mmHg und die der WL- Patienten auf  $58,7 \pm 12,9$  mmHg (Tabelle 4 und 5). Die Reduktion des diastolischen Blutdruckes lag somit während einer Anwendung im Mittel bei 7,9% in der IRA- Kohorte und 16,1% in der Vergleichsgruppe. Wie bereits erwähnt, ist die Wirkung von IRA auf den menschlichen Organismus noch nicht bis ins Detail geklärt. Einer früheren Studie zur Folge, die sich mit der Wirksamkeit von Infrarot-A-Hyperthermie befasste, zeigte bei 35 von 40 Hypertonikern eine eindrucksvolle Verminderung des Blutdruckes bereits nach der ersten Sitzung (Meffert et al. 1993). Die Reduktion des diastolischen Blutdruckes betrug im Mittel 18%. In unserer Vergleichsstudie führte die Konvektionshyperthermie zu

---

ähnlichen Ergebnissen, allerdings waren alle Patienten normotensiv. Wie sich herausgestellt hat, waren die WL-Patienten im Durchschnitt einem höheren Blutdruckabfall als die IRA-Gruppe ausgesetzt und einer damit verbundenen kreislaufwirksameren Applikationsform von Wärme. Umso wichtiger schien die Einhaltung der Ruhephase im Anschluss an jede Behandlung.

Im gesamten Behandlungsverlauf fielen die diastolischen Blutdrücke der IRA-Patienten nicht so stark ab, wie die der Vergleichsgruppe. Während der sechsten IRA-Therapie war die geringste Blutdruckänderung zu verzeichnen (Änderung diastol. RR vor/nach der Therapie um 2,6% - Tabelle 4). Die WL-Kohorte verzeichnete zu diesem Therapiezeitpunkt hingegen keinen Tiefpunkt, sondern lag mit 12,6% im Mittelfeld der gruppenspezifischen Ergebnisse (Tabelle 5).

So stellte zwar der massive Abfall des diastolischen Blutdruckes im Therapieverlauf keine relevante Nebenwirkung dar, doch ist der Blutdruckabfall bei normotensiven Patienten, wie in der vorliegenden Studie, nicht therapie relevant. Diese Tatsache macht die Anwendung von IRA bei progressiver systemischer Sklerodermie im Hinblick auf kreislaurelevante Nebeneffekte sicherer und kalkulierbarer, als die Applikation milder Ganzkörperhyperthermie auf der Haslauer Wärmeliege und könnte vor allem für Patienten mit begleitenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen von relevantem Nutzen sein.

#### **4.4. Die milde Ganzkörperhyperthermie und ihre Effekte auf den Gelenkstatus und die Hautelastizität**

Trotz sorgfältiger Randomisierung der Patienten in die entsprechenden Gruppen zeigte sich, dass die Patienten der WL-Kohorte bereits zu Beginn der Studie bessere Ausgangswerte für die Hautelastizität zu verzeichnen hatten, was die Auswertung zunächst erschwerte. Bei der Untersuchung werden 17 Körperareale durch klinische Palpation mittels einer 4-Punkte-Skala beurteilt (siehe 2. Material und Methoden). Zwar wird durch Vorgabe von messbaren Bereichen (Grad „0“ entspricht einer normalen Hautdicke und Grad „3“ einer schwerwiegenden Hautverdickung) eine vergleichbare Diagnostik ermöglicht, doch hängt die Einstufung ins Schema durch den Untersucher sehr vom subjektiven Empfinden ab. Ein unerfahrener Untersucher bemerkt wohl eher

---

eine ausgeprägte Verhärtung, als die Differenzierung zwischen leichter und mittlerer Verdickung. Auch die Beurteilung normaler Haut kann hinsichtlich ihrer unterschiedlichen Beschaffenheit verschiedenartig wahrgenommen werden. In unserem Fall wurde die klinische Palpation und Einstufung von zwei unabhängigen Untersuchern durchgeführt. Dabei war jeweils ein Untersucher durchgehend für eine Gruppe verantwortlich. Diese Tatsache könnte den unterschiedlichen Ausgangszustand der Hautelastizität in beiden Vergleichsgruppen zumindest teilweise erklären.

Letztendlich mussten wir aber feststellen, dass sich die Hautelastizität unter keiner der beiden Therapieverfahren signifikant verbessert hat (Tabelle 6 und 7). Dennoch ergibt sich für die WL-Therapie ein tendenzieller Erfolg (Abbildung 4). Nach Abschluss der Behandlungen ergab sich ein gemittelter Punktwert für den MRSS von  $8,5 \pm 5,8$  (Mittelwert  $\pm$  Streuung). Das entspricht bei einem Ausgangswert von  $11,5 \pm 7,4$  Punkten einer Verbesserung der Hautelastizität von 26,1%. Dem gegenüber stand die Hautelastizität nach zehn IRA- Behandlungen, bei der die Hautdicke nur um 8% abnahm.

Dennoch konnte der Erfolg der WL-Therapie unserem Nachbeobachtungszeitraum nicht standhalten. Gemessen an den Ausgangswerten vor Therapiebeginn betrug die Verbesserung der Hautelastizität nach 12 Wochen bei den WL-Patienten nur noch 17,4%. Noch geringerer war der messbare Erfolg nach Abschluss des Nachbeobachtungszeitraumes bei den IRA-Patienten. Hier stellten wir eine Verbesserung des Hautzustandes von nur noch 2,3% fest. Das Nachlassen dieses Therapieerfolges (trotz steigender Umgebungstemperaturen im Frühsommer) ist ein wichtiges Indiz dafür, dass die beobachteten Verbesserungen des MRSS keinen Placebo-Effekt im Sinne eines Untersucher-Artefaktes darstellen, sondern eine tatsächlich milde, wenn auch (wie zu erwarten) nur transiente Wirkung.

Mögliche Ursachen für den unterschiedlichen Therapieerfolg zwischen IRA und WL auf die Hautelastizität stellen die Konstruktionen der beiden Geräte dar. Da der gesamte Körper des Patienten im Verlauf der WL-Therapie von warmem Wasser in Form einer Wärmedecke umspült wird, stellt die Haut die wesentliche Austauschfläche für den Wärmetransport dar. Sie ist direkt an der wasserübertragenden Ganzkörper-hyperthermie beteiligt und möglicherweise wird ihr Zustand somit eher beeinflusst, als die Wärmeübertragung mittels IRA. Dabei hat der Patient zwar keinerlei direkten

---

Kontakt zur wärmeübertragenden Quelle, doch spielt auch hierbei die Haut eine wesentliche Rolle. Demnach werden 25% der einfallenden Strahlung bereits an der Hautoberfläche resorbiert. Die weitere Absorption vollzieht sich nach folgender Verteilung: 31% des einwirkenden Infrarotlichts werden im Corium und weitere 13% in der Subcutis absorbiert (Foerster, Wittstock et al. 2005). Entscheidend für den systemischen Wärmetransport sind jedoch die in der Haut liegenden Gefäße.

Bezüglich des Gelenkstatus führten beide Applikationsformen milder Ganzkörperhyperthermie zu keinen signifikanten Veränderungen. Der Gelenkstatus wurde mit Hilfe standardisierter Fragebögen und der patientenbezogenen Blutkörpersenkungsgeschwindigkeit ermittelt. Auch hierbei ist anzumerken, dass trotz Randomisierung die Patienten der IRA-Kohorte unter einer deutlich stärkeren Gelenkbeteiligung im Vergleich zur WL-Gruppe, bereits zu Beginn der Studie, litten.

Ebenfalls mit Hilfe standardisierter Fragebögen erfassten wir die Behinderung im Alltag unserer Patienten durch Arthritiden. Die Auswertung der Fragebögen bezog sich auf die subjektiven Angaben der Patienten, welche jedoch in persönlichen Gesprächen überwiegend Wohlbefinden und persönlichen Nutzen der jeweiligen Therapie zum Ausdruck brachten. So erklärten wir uns vor allem auch die hohe Compliance der Studienteilnehmer.

Neben den bereits beschriebenen Auswirkungen der milden Ganzkörperhyperthermie auf die Symptomatik der progressiven systemischen Sklerodermie, möchten wir den positiven psychischen Effekt für die Patienten nicht unerwähnt lassen. In beiden Kohorten fand die Wärmetherapie großen Zuspruch seitens der Studienteilnehmer. Gerade in den kälteren Abschnitten des Jahres, über die sich unsere Studie erstreckte, profitierte die Mehrheit unserer Patienten von einem „Gefühl der inneren Wärme“, welches über mehrere Tage angehalten hatte. Beiden Therapieformen gleich war die angenehm temperierte Wärmezufuhr, die zu keiner Zeit als Belastung empfunden wurde. Im Gegensatz zur IRA-Therapie geht die Behandlung im Wärmebett mit einer gelenkschonenden und somit schmerzarmen Lagerung einher. Der absenkbarer Wannenkörper ermöglichte in diesem Zusammenhang ein Gefühl von Schwerelosigkeit. Darüber hinaus bestanden nur sehr geringe Nebenwirkungen, welche spätestens nach der zweiten Behandlung wieder rückläufig waren.

---

Es ist uns gelungen, relevante Nebenerscheinungen der Therapien, wie die unerwünschte Hypotension sowie die erwünschte Temperaturerhöhung, im Verlauf darzustellen und einzuschätzen. Da die bisherige Studienlage keinerlei Aussagen zur sicheren Anwendung milder Ganzkörperhyperthermie vorsieht, ermöglichen unsere Erkenntnisse den sicheren Gebrauch beider Applikationsformen von Wärme und die Vorhersagbarkeit der jeweiligen Therapie.

#### **4.5. Limitationen der Studie**

Die Hyperthermie-Therapie konnte nicht bei allen Patienten als Monotherapie durchgeführt werden, da bei manifester Organbeteiligung der Verzicht auf eine Systemtherapie ethisch nicht vertretbar gewesen wäre. Um die Einflüsse parallel laufender Therapien auf unsere Behandlungen zu minimieren, behandelten wir gemäß den Ausschlusskriterien nur Patienten, deren Systemtherapie seit mindestens sechs Monaten bestand. Diese Therapie durfte auch für den Studienzeitraum nicht verändert werden.

---

## 5. Zusammenfassung

Die progressive systemische Sklerodermie ist eine umschriebene oder ausgedehnte Verhärtung und Verdickung der Haut. Sie kann als Symptom verschiedenartiger Erkrankungen neben der Haut auch Blutgefäße und innere Organe betreffen. Die positive Wirkung serieller Infrarot-A-Ganzkörperhyperthermie bei systemischer Sklerodermie wird schon seit längerer Zeit in der Klinik für Dermatologie, der Charité, angewandt (Foerster, Wittstock et al. 2005). Zur Vertiefung der gewonnenen Erkenntnisse und zur Klärung anderer Therapieeffekte in Bezug auf physikalische Wirkungen und Auswirkungen auf weitere Symptome der Erkrankung wurde eine prospektive Vergleichsstudie angelegt. Hierbei wurden die Patienten nach einem definierten Behandlungsschema entweder mit der Infrarot-A-Liege (IRA) oder mit der Soft-Pack-Liege der Gebrüder Haslauer (WL) behandelt. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den blutdrucksenkenden Effekt der Infrarot-A-Hyperthermie (IRA) sowie den Grad der Temperaturerhöhung mit den Ergebnissen der Konvektionshyperthermie mittels Haslauer Wärmeliege zu vergleichen. Der Vergleich beider physikalischer Methoden sollte klären, welche Form der Wärmeapplikation zum Erzielen einer milden systemischen Hyperthermie das größte Maß an Sicherheit bietet. Ferner sollte die Wirkung der IRA auf Hautelastizität und Gelenksbeschwerden mit den Ergebnissen der Haslauer-Wärmeliege verglichen werden.

Es konnte gezeigt werden, dass die durch IRA applizierte milde Hyperthermie, im Vergleich zur Haslauer Wärmeliege, zu einem insgesamt homogeneren Anstieg der Körpertemperatur führt. Somit wird eine sichere und kalkulierbare Anwendung dieser Methode ermöglicht.

Die IRA-Therapie führte im Vergleich zur zweiten angewandten Methode der Ganzkörperhyperthermie ebenfalls zu einem geringeren Abfall des diastolischen Blutdrucks. Diese Tatsache macht die Anwendung von IRA bei progressiver systemischer Sklerodermie im Hinblick auf kreislaufrelevante Nebeneffekte sicherer und kalkulierbarer, als die Applikation milder Ganzkörperhyperthermie auf der Haslauer Wärmeliege. Somit könnte sie vor allem für Patienten mit begleitenden Herz- Kreislauf-Erkrankungen von relevantem Nutzen sein.



---

Beide Applikationsformen milder Ganzkörperhyperthermie erbrachten keine signifikanten Veränderungen bezüglich der Hautelastizität und des Gelenkstatus. Dennoch zeichnete sich insbesondere im Verlauf der WL-Therapie nach neun Behandlungen ein Trend zur verbesserten Hautelastizität ab. Schließlich ergaben beide Therapien einen positiven Einfluss auf das subjektive Befinden unserer Patienten.

Die hier vorgelegten Ergebnisse dokumentieren differentielle Effekte zweier unterschiedlicher Hyperthermie-Verfahren auf Blutdruck und Körpertemperatur. Sie legen eine günstige Wirkung der Haslauer-Wärmeliege auf die Hautelastizität bei Sklerodermie – Patienten nahe und erlauben die Formulierung von Rahmenanforderungen an vergleichende Studien zur Sklerodermie im Sinne eines cross-over Design.

---

## 6. Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
Hg	Quecksilber
IRA	Infrarot-A
mm	Millimeter
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
n	Anzahl der Patienten
nm	Nanometer
WL	Haslauer Wärmeliege

---

## 7. Quellenverzeichnis

- Ahlers O, Hildebrandt B, Dieing A, et al. Stress induced changes in lymphocyte subpopulations and associated cytokines during whole body hyperthermia of 41,8 to 42,2 degrees C Eur J Appl Physiol 2005; 95 (4): 298-306
- Ardenne A v. IRATHERM 1000- Bedienungsanleitung und technische Beschreibung. Von Ardenne Institut für Angewandte Medizinische Forschung GmbH. 1999: 2
- Atanackovic D, Pollok K, Faltz C, et al. Patients with solid tumors treated with high-temperature whole- body- hyperthermia ( WBH) show a redistribution of naive/memory T cells subtypes. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2005 Oct 27; Epub ahead of print
- Baumhoer D, Steinbrück I, Götz W. Haut und Hautanhangsgebilde. In: Baumhoer ( Hrsg.): Histologie mit Schemazeichnungen. 1. Auflage, Urban und Fischer, München, Jena, 2000: 226-7
- Belch JJF. Raynaud´s phenomenon: ist relevance to scleroderma. Ann Rheum Dis 1991; 50: 839-45
- Collins KJ, Few JD, Forward TJ, et al. Stimulation of adrenal glucocorticoid secretion in man by raising the body temperature. J Physiol 1969; 202 (3): 645-60
- Dauterstedt W, Hecht HC, Mayer WK, et al. IRA- Therm- eine neuartige Infrarot-A-Hyperthermieeinrichtung. Z klin Med 1987; 42: 953-7
- Foerster, Wittstock et al., Measuring skin-rewarming for the diagnosis of raynaud´s-phenomenon in systemic sclerosis and its change according to serial, mild whole-body- infrared- A- hyperthermia 2005
- Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. Arthritis Rheum 1980; 23:137-45
- Haslauer Wellnessseinrichtungen, Soft-Pack-System 1, Haslauer GmbH Deutschland 2005, 38-40
- Izumi A, Koga S, Maeta M. Effects of in vitro hyperthermia on murine and human lymphocytes. Cancer 1983; 51 (11): 2061-5
- Krieg T, Perlsh JS, Mauch C, et al. Collagen synthesis by scleroderma fibroblasts. Ann NY Acad Sci 1985; 460: 375-86

- 
- Manzella JP, Roberts NJ. Human macrophage and lymphocyte responses to mitogen stimulation after exposure to influenza virus, ascorbic acid and hyperthermia. *J Immunol* 1979; 123 (5): 1940-4
  - Meffert H, Scherf HP, Meffert B, et al. Auswirkungen von Serienbestrahlungen mit wassergefilterter Infrarotstrahlung auf Gesunde und Kranke mit arterieller Hypertonie b.z.w. systemischer Sklerodermie. *Intern Saunaarchiv* 1992; 9: 149-58
  - Meffert H, Scherf HP, Meffert B. Milde Infrarot-A-Hyperthermie zur Behandlung von Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises- Anhaltende Verminderung der Aktivität polymorphkerniger Granulozyten. *Intern Saunaarchiv* 1993; 4: 125-31
  - Renz- Polster H, Krautzig S, Braun J. Sklerodermie. In: *Basislehrbuch Innere Medizin*. Renz- Polster, Krautzig, Braun ( Hrsg.). 3. Auflage, Urban und Fischer, München, Jena 2004: 1036-7
  - Rhind SG, Gannon GA, Shepard RJ, et al. Cytokine induction during exertional hyperthermia abolished by core temperature clamping: neuroendokrine regulatory mechanisms. *Int J Hyperthermia* 2004; 19 (3): 153-8
  - Roberts NJ, Steigbigel RT. Hyperthermia and human leukocyte functions: effects on response of lymphocytes to mitogen and antigen and bactericidal capacity of monocytes and neutrophils. *Infect Immun* 1977; 18 (3): 673-9
  - Scherf HP, Meffert H, Bäuml K, et al. Wirkung einer einmaligen Infrarot-A-Hyperthermie auf Körpertemperatur, Herzfrequenz, Blutdruck und Blutviskosität bei Gesunden und Patienten mit arterieller Hypertonie der Stadien I und II. *Dermatol Monatsschr* 1989; 175: 733-40
  - Schmidt KL. Hyperthermie und Fieber. Wirkungen bei Mensch und Tier. 2. Auflage, Hippokrates Verlag, Stuttgart, 1987
  - Schmidt KL. Effects of whole body hyperthermia on inflammations and immune reactions: experimental aspects. *Phys Med Rehab Kuror* 2004; 14: 227-35
  - Seibold JR. Scleroderma. In: Ruddy, Harris jr. and Sledge ( Hrsg.): *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 6. Auflage, W.B. Sanders Company, Philadelphia, 2001: 1211-39
  - Steen VD, Medsger TA jr. The value of the Health Assessment Questionnaire and special patient- generated scales to demonstrate change in systemic sclerosis over time. *Arthritis Rheum* 1997; 40 (11): 1984-91

- 
- Tsuji- Yamada J, Nakazawa M, Minami M, et al. Increased frequency of interleukin-4 producing CD 4+ and CD 8+ cells in peripheral blood from patients with systemic sclerosis. J Rheumatol 2001; 28 (6): 1252-8
  - Valentini G. The assessment of the patient with systemic sclerosis. Autoimmun Rev 2003; 2 (6): 370-6

Internetquelle:

[http://www.ardenne.de/med\\_de/sites/therapien\\_mod.html](http://www.ardenne.de/med_de/sites/therapien_mod.html)

[http:// www.dgrh.de/fileadmin/media/Qualitaetssicherung/Kriterien/PDFs/PSS/mRSS.pdf](http://www.dgrh.de/fileadmin/media/Qualitaetssicherung/Kriterien/PDFs/PSS/mRSS.pdf)

---

## 8. Danksagung

Für die wissenschaftliche Betreuung der vorliegenden Arbeit möchte ich mich herzlichst bei Herrn Dr. med. John Förster bedanken. Darüber hinaus erfuhren wir durch Herrn Dr. med. Förster sowie Frau PD Dr. med. Riemekasten große Unterstützung in Bezug auf die Rekrutierung unserer Studienteilnehmer. In Anbetracht der Seltenheit der vorliegenden Erkrankung und im Rahmen heutiger, leider immer noch sehr begrenzter Therapieoptionen, hat ihr Engagement dazu beigetragen, einer verhältnismäßig großen Gruppe Betroffener unsere Therapien anzubieten und somit das therapeutische Spektrum um zwei Optionen zu erweitern.

Für die stets freundliche Unterstützung möchte ich mich bei den Schwestern der Abteilungen für Phototherapie und Physiotherapie der Dermatologischen Klinik der Charité Berlin bedanken. Weiterer Dank gilt den Schwestern der dermatologischen Ambulanz für die Hilfe bei der Betreuung der Patienten.

---

## 9. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

---

## 10. Erklärung an Eides statt

### Erklärung

Ich, Eyline Niederstrasser, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: ``Vergleich der Wirkung kontrollierter milder Infrarot-A-Ganzkörperhyperthermie und der Hasslauer Wärmeliege bei systemischer Sklerodermie in Bezug auf Veränderungen des Blutdrucks und der Körpertemperatur, den Gelenkstatus und die Hautelastizität`` selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

26.02.2008

Eyline Niederstrasser