

Aus der Klinik für Allgemeinmedizin, Naturheilkunde und Psychosomatik
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Evaluation der Wirksamkeit einer häuslichen Kneippschen
Hydrotherapie bei Patient/innen mit polyneuropathischen
Beschwerden an den unteren Extremitäten –
eine randomisierte Interventionsstudie mit Wartegruppendedesign

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Barbara Koch

aus Ertingen

Datum der Promotion: 11.12.2015

Inhaltsverzeichnis

1	Abstract	5
2	Einleitung	9
2.1	Polyneuropathie	9
2.1.1	Definition	9
2.1.2	Epidemiologie	10
2.1.3	Einteilung.....	10
2.1.4	Therapie	14
2.2	Kneippsche Hydrotherapie.....	21
2.2.1	Hydrotherapeutischer Kaltreiz	22
2.2.2	Wirkprinzip einer lokalen hydrotherapeutischen Kaltanwendung	22
2.2.3	Therapeutische Wirkung der lokalen Kneippschen Hydrotherapie	23
2.2.4	Vorstudie zum Einsatz lokaler Kaltanwendungen bei PNP.....	24
3	Herleitung der Fragestellung und Studienhypothesen	26
3.1	Rationale für den Einsatz lokaler Kaltanwendungen für die Therapie von PNP	26
3.2	Studienhypothesen	27
4	Methoden	29
4.1	Ziele der Studie.....	29
4.2	Studiendesign	29
4.3	Ethikkommission und Patient/inneninformation	30
4.4	Dokumentation.....	31
4.5	Patient/innenselektion.....	31
4.5.1	Einschlusskriterien.....	31
4.5.2	Ausschlusskriterien.....	32
4.6	Intervention – Hydrotherapeutische Kaltanwendung	33
4.7	Begleittherapien	34
4.8	Untersuchungsparameter	35
4.8.1	Primärer Wirksamkeitsparameter	35
4.8.2	Sekundäre Wirksamkeitsparameter.....	35
4.9	Untersuchungsmethoden/Messinstrumente.....	36
4.9.1	Medizinische Anamnese.....	36
4.9.2	Beschwerdefragebogen.....	36
4.9.3	Polyneuropathischer Untersuchungsscore (PUS)	37
4.9.4	36-Item Short Form (SF-36)-Fragebogen zum Gesundheitszustand.....	37

4.9.5	Patient/innentagebuch.....	38
4.9.6	Temperaturfragebogen.....	38
4.9.7	Schlafstörungen.....	38
4.9.8	Elektrophysiologische Untersuchung.....	38
4.9.9	Körperliche Untersuchung.....	39
4.9.10	Labordaten.....	39
4.9.11	Dokumentation zur Verträglichkeit und Praktikabilität.....	39
4.10	Studienablauf.....	40
4.10.1	Einschlussuntersuchung/Screening.....	40
4.10.2	Visite 0, Tag 0 bzw. Woche 4.....	40
4.10.3	Telefonische Visite 1, Woche 1 bzw. Woche 5.....	41
4.10.4	Visite 2, Woche 4 bzw. Woche 8.....	41
4.10.5	Abschluss, Visite 3, Woche 8 bzw. Woche 12.....	41
4.11	Beendigung der Studie.....	42
4.12	Unerwünschte Ereignisse.....	42
4.12.1	Definition.....	42
4.12.2	Erfassung.....	42
4.13	Biometrisches Konzept.....	43
4.13.1	Auswertung der Parameter.....	43
4.13.2	Fallzahl.....	44
5	Ergebnisse.....	46
5.1	Auswertungskollektive.....	46
5.1.1	Drop-outs.....	47
5.2	Baseline Daten zu Demographie und Vorgeschichte.....	49
5.3	Baseline Charakteristik und Daten.....	50
5.3.1	Diagnose bezüglich der Studienindikation.....	50
5.3.2	Daten der ersten Diagnosestellung und der ersten Beschwerden.....	52
5.3.3	Bisherige Therapien.....	52
5.3.4	Begleit- und Vorerkrankungen.....	54
5.3.5	Diagnostik.....	54
5.4	Ergebnisse im Verlauf.....	55
5.5	Sekundäre Zielparameter.....	60
5.5.1	Polyneuropathischer Untersuchungsscore (PUS).....	60
5.5.2	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36).....	62
5.5.3	Patient/innenurteile zur Praktikabilität und Wirksamkeit der Hydrotherapie.....	64
5.6	Explorative Parameter.....	66
5.6.1	Sonstige Erhebungen und Abfragen am Studienende.....	66
5.6.2	Tagebuch.....	66

5.7	Sicherheitsparameter	67
5.7.1	Unerwünschte Ereignisse (UE).....	67
5.7.2	Begleitmedikation	69
6	Diskussion	70
6.1	Interpretation der Ergebnisse.....	70
6.2	Studienlimitationen.....	72
6.3	Fazit	75
7	Zusammenfassung.....	77
8	Anhang.....	79
8.1	Abkürzungen.....	79
8.2	Tabellenverzeichnis	81
8.3	Abbildungsverzeichnis	82
8.4	Literaturverzeichnis.....	83
9	Danksagung.....	88
10	Lebenslauf	89
11	Erklärung	90

1 Abstract

Evaluation der Wirksamkeit einer häuslichen Kneippschen Hydrotherapie bei Patient/innen mit polyneuropathischen Beschwerden an den unteren Extremitäten - eine randomisierte Interventionsstudie mit Wartegruppendedesign

Barbara Koch

Hintergrund: Kneippsche Hydrotherapie wird zur Symptomlinderung im Rahmen von Polyneuropathie empfohlen. Der Kältestimulus könnte die Funktion der neuronalen Netze beeinflussen und die Anregung der Durchblutung die neuronale Funktion verbessern. Bislang wurde die Wirksamkeit von seriell durchgeführter Hydro-Balneotherapie beim Krankheitsbild der Polyneuropathie nur in einer präliminären Pilotstudie überprüft, deren Ergebnisse Anlass für die vorliegende randomisierte Interventionsstudie gaben.

Methode: 64 Patient/innen (23 Frauen, 41 Männer, MW (\pm SD) Alter $63 \pm 7,7$ Jahre), die an einer leichten bis mittelschweren Polyneuropathie litten, wurden eingeschlossen. Nach Einschluss wurden die Teilnehmer randomisiert einer Sofortbehandlungsgruppe oder einer Wartegruppe zugeteilt. Es wurde der symptomatische Behandlungseffekt einer vierwöchigen Kneippschen Hydrotherapie (lokaler Kaltreiz) in häuslicher Selbstapplikation in einer Sofortbehandlungsgruppe einer Wartegruppe gegenübergestellt. Insgesamt durchliefen beide Gruppen eine achtwöchige Beobachtungsphase. Der primäre Zielparameter wurde mit Hilfe von validierten Beschwerdefragebögen untersucht. Um den therapeutischen Effekt mit und ohne Kneippanwendungen zu vergleichen, wurden die mittleren intraindividuellen Differenzen der Beschwerdesummenscores in der therapiefreien Phase der Wartegruppe mit den Differenzen zwischen Beginn und vierwöchiger Selbstapplikation in der Sofortbehandlungsgruppe verglichen.

Ergebnis: Der Gruppenvergleich der mittleren intraindividuellen Differenzen des Beschwerdesummenscores (Summe der insgesamt vorliegenden polyneuropathischen Beschwerden) ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Ver-

gleichswerten der Wartegruppe und der Sofortbehandlungsgruppe. In sekundären und explorativen Analysen zeigten sich Hinweise auf eine mögliche verzögerte Wirksamkeit der Kneipp Therapie. So zeigte sich in beiden Gruppen nach acht Wochen Behandlung eine signifikante und vergleichende Abnahme des Polyneuropathischen Untersuchungsscores. Weiterhin kam es in beiden Gruppen zu einer Verringerung des Beschwerdesummenscores über den Gesamtbehandlungszeitraum von acht Wochen. Dieser war in der Sofortbehandlungsgruppe im Intragruppenvergleich signifikant. In der Wartegruppe konnte eine Signifikanz nicht erzielt werden.

Schlussfolgerung: In einem vierwöchigen Anwendungsrahmen zeigte sich ein selbstdurchführbares Programm mit Kneipp-Hydrotherapie einer Wartegruppe nicht signifikant überlegen. Diese klinische Studie liefert keinen klaren Hinweis für die symptomatische Wirksamkeit der ambulanten Kneippschen Hydrotherapie in der Behandlung polyneuropathischer Beschwerden. Die Kneippschen Anwendungen sind nach entsprechender Schulung allerdings gut für die Patient/innen praktikabel und werden auch gut angenommen. Ob eine längere Anwendungsdauer günstigere Effekte induziert, ist in weiteren Untersuchungen mit größerer Fallzahl zu evaluieren.

Evaluation of efficacy of home-based Kneipp hydrotherapy in patients with polyneuropathic complaints of the lower extremities – a randomized interventional trial with waiting group design.

Barbara Koch

Background: Hydrotherapy according to Kneipp is recommended to relieve symptoms in the treatment of polyneuropathy. The cold stimulus could influence the functioning of neuronal nets, and stimulation of blood flow could improve neuronal functions. To date, efficacy of serially applied hydrotherapy in the case of polyneuropathy, has only been examined in a preliminary pilot study, the results of which led to this randomized interventional study.

Material and method: 64 patients (23 women, 41 men, $63 \pm 7,7y$, mean age ± 1 standard deviation) suffering from slight to medium intensity cases of polyneuropathy were included. Participants were randomly assigned to immediate treatment or a waiting list group. Symptomatic effects of home-based self treatment with hydrotherapy according to Kneipp (local cold stimulus) over a period of four weeks were compared to the waiting group. Both groups were followed-up during an observational period of eight weeks. Primary end points were analyzed with validated questionnaires assessing patients' complaints. To compare the therapeutic effects with and without Kneipp therapy, mean intraindividual differences of the sum scores of complaints after 4 weeks of therapy were compared with corresponding differences of the waiting group.

Results: Comparison of mean intra-individual differences between both groups' sum scores of complaints did not result in any significant group differences of immediate treatment vs. the waiting list. Secondary and explorative analysis suggested a possibly delayed efficacy of Kneipp therapy. After eight weeks of treatment, both groups showed a significant relative decrease of the polyneuropathic examination score. Furthermore, there was a decrease over eight weeks in the sum score of complaints for both groups. In the within group analysis the decrease was only significant.

Conclusion: Within a period of four weeks of self-care treatment with Kneipp hydrotherapy did not show any significant benefits compared to the waiting group. This clinical study does not provide obvious evidence for the symptomatic efficacy of outpatient hydrotherapy according to Kneipp in the treatment of polyneuropathic complaints. However, Kneipp self-care is easily applicable and was well accepted by the patients. Further studies with larger populations, should evaluate, whether a longer application period could induce more pronounced effects.

2 Einleitung

2.1 Polyneuropathie

2.1.1 Definition

Der Begriff Polyneuropathie (PNP) bezeichnet Krankheitsbilder, bei denen die Funktion mehrerer peripherer Nerven in klinisch ähnlicher Weise beeinträchtigt ist. Es handelt sich um disseminierte Störungen des peripheren Nervensystems, teilweise unter Einschluss der Hirnnerven. Nicht zu den PNP gerechnet werden primäre Erkrankungen der Motoneurone wie z.B. die spinalen Muskelatrophien. Die anatomische Grenze zwischen peripheren und zentralen PNP liegt im Bereich der Nervenwurzeln an der Obersteiner-Redlich-Zone, wo zentrale Glia (Oligodendrozyten) in periphere Glia (Schwannzellen) übergeht. Sind Teile der Nervenwurzel mit betroffen, so kann dies entsprechend durch den Terminus Polyneuroradikulopathie zum Ausdruck gebracht werden.

Ätiopathogenetisch bilden die PNP eine sehr heterogene Gruppe, der verschiedene systemische Schädigungsursachen zugrunde liegen, wie z. B. metabolische Neuropathien, immunvermittelte, entzündliche und infektiöse Polyneuropathien. Klinisch zeigen sie in den typischen Ausprägungsformen jedoch ein sehr ähnliches und charakteristisches Symptommuster. Zu den motorischen Zeichen gehören Paresen mit Atrophien, Muskelkrämpfe, „Restless Legs“, Faszikulationen und Myoklonien, zu den sensiblen Zeichen zählen Hypästhesien, Parästhesien und Schmerzen. Bei Beteiligung des autonomen Nervensystems kann es generell zu Störungen des Schwitzens, der Vasomotorik, der viszeralen Funktionen und der Trophik kommen. Des Weiteren können motorische, sensible und vegetative Hirnnervenfunktionen in der gleichen Weise beeinträchtigt sein.

2.1.2 Epidemiologie

PNP stellen eine für epidemiologische Analysen schwierige Krankheitsgruppe dar¹. Sie sind ohne Zweifel sehr häufig, andererseits aber aufgrund der Tatsache, dass sie oft als Begleit- oder Zweiterkrankung bei einer schweren Primärstörung auftreten, nicht immer gut erfasst. Zudem beruht die Diagnose häufig nur auf subjektiven Beschwerden und keineswegs immer auf einer sorgfältigen neurologischen Untersuchung unter Einschluss neurophysiologischer Tests. Entsprechend gibt es keine zuverlässigen Zahlen über die generelle Häufigkeit von PNP in der Bevölkerung. Es wird jedoch geschätzt, dass diese Krankheit mit einer Prävalenz von 2-3% in der Gesamtbevölkerung und mit einer Prävalenz von ca. 8% bei Menschen über 55 Jahren auftritt.² Etwas genauere Angaben stehen für die ätiologische Verteilung sicher diagnostizierter PNP zur Verfügung. Für die westlichen Industrienationen lässt sich sagen, dass die alkoholische PNP mit ihrer relativen Häufigkeit von ca. 30% vor der diabetischen mit 20-25% führt. Als multifaktoriell können etwa 10-15% bezeichnet werden und ungeklärt bleiben auch bei sehr intensiver Untersuchung etwa 20-30%.²

2.1.3 Einteilung

Die Klassifikation der PNP kann nach unterschiedlichen Gesichtspunkten vorgenommen werden³. Folgt man dem *klinischen* Verteilungstyp, lassen sich distal symmetrische PNP von proximalen, multifokalen und anderen unterscheiden. Orientiert man sich an *morphologischen* Kriterien, wird zwischen axonal-degenerativen und demyelinisierenden Typen differenziert oder solchen mit bevorzugtem Befall dickkalibriger oder dünner Nervenfasern. Am sinnvollsten und auch klinisch praktikabel erscheint jedoch eine *ätiologisch* orientierte Klassifikation, da in der Mehrzahl der Fälle eine entsprechende Zuordnung möglich ist und sich hieraus auch die therapeutischen Überlegungen ergeben. In der im Folgenden vorgestellten ätiopathogenetischen Klassifikation der PNP ist jedoch unschwer zu erkennen,

¹ Dengler R, Heidenreich F. 1999; Seite 14

² Burns Ted M.MD. ad. 2011; 6-13

³ Dengler R, Heidenreich F. 1999; Seite 13

dass in der ersten, noch wenig differenzierten ätiologischen Zuordnung Überschneidungen möglich sind.

2.1.3.1 Hereditäre PNP

Der Gruppe der hereditären PNP liegen genetische Defekte zugrunde, die bislang nur zum Teil definiert werden konnten. Diese PNP, die sich in hereditäre motorische und sensible Neuropathien (HMSN) untergliedern, werden zurzeit sehr uneinheitlich eingeteilt.⁴ Eine mögliche Einteilung basiert auf klinisch-neurophysiologischen Befunden in demyelinisierende und nicht-demyelinisierende, vorwiegend axonale Polyneuropathien.

2.1.3.2 Immunvermittelte, entzündliche und infektiöse PNP

Unter immunvermittelte PNP fallen das akute Guillian-Barré-Syndrom, die chronisch inflammatorische demyelinisierende PNP (CIDP), das Miller-Fischer-Syndrom, die akute sensorische PNP, unterschiedliche Formen paraproteinämischer PNP sowie PNP als Begleiterscheinung systemischer Immunprozesse wie z.B. Kollagenosen, Vaskulitiden, Sarkoidosen und paraneoplastische Neuropathien. Bei infektiös bedingten PNP kommt es mit der Infektion zu einer direkten Schädigung der peripheren Nerven, aber auch sekundäre Immunphänomene sind häufig beteiligt. Folgende Infektionen können eine PNP verursachen: HIV, Cytomegalie, Herpes, bakterielle Infektionen (Lepra, Borreliose, Diphtherie) und Parasitosen.

2.1.3.3 Toxische und Medikamenten-Induzierte PNP

Eine Vielzahl unterschiedlicher Substanzen kann das periphere Nervensystem schädigen. Ein kausaler Zusammenhang wird angenommen, wenn ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Exposition und Auftreten der Symptome erkennbar ist. Außerdem sollte die Beendigung der Exposition mit dem Stillstand bzw. einer Remission einhergehen. Allerdings kann durch Besonderheiten von Kinetik oder Pathomechanismus einer Intoxikation eine Remission erst mit erheblicher Latenz auftreten. Folgende Unterteilungen werden vorgenommen:

⁴ Dengler R, Heidenreich F. 1999; Seite 50

- Alkoholtoxische PNP
- Medikamenten-Induzierte PNP: z.B. Almitrin, Amiodaron, Chloroquin, Disulfiram, Gold, Interferon Alpha, Isoniazid, Lithium, Perhexilin, Perazin, Phenytoin, Pyridoxin, Zalcitabine, Zytostatika (Cisplatin, Doxorubicin, Docetaxel, Paclitaxel, Suramin, Vinca-Alkaloide)
- PNP durch Chemikalien: z.B. Schwefelkohlenstoff, Lösungsmittel (Hexacarbon), Organophosphate
- PNP durch Schwermetalle: Blei, Quecksilber, Arsen, Thallium
- Lathyrismus: übermäßige Aufnahme von Lathyrus sativus (Kichererbsen) bei Mangel an notwendigen anderen Nahrungsmitteln in Pakistan, Indien und Äthiopien

2.1.3.4 Metabolische PNP

Bei den metabolischen PNP unterscheidet man zwischen hereditären, durch Mangelernährung oder durch sonstige internistische Krankheitsbilder induzierten PNP und dem „Critical Illness“-Syndrom.

Hereditäre metabolische PNP: Unter die hereditären metabolischen PNP fallen die Porphyrien, Morbus Refsum, familiäre Amyloidose und Morbus Fabry. Diese Formen der PNP gehören zu den sehr seltenen PNP.

PNP durch Mangelernährung: Dieser Typ von PNP tritt bei Thiamin (Vitamin B1)-Mangel (Beriberi), Nikotinsäure-Mangel (Pellagra), Vitamin B6-Mangel, Vitamin B12-Mangel und Vitamin E-Mangel auf.

PNP bei sonstigen internistischen Krankheitsbildern: Im Rahmen folgender internistischer Krankheitsbilder können sich PNP entwickeln: Urämie, Lebererkrankungen, Hypothyreose, Hyperthyreose, Akromegalie, Malabsorptionsyndrom und sekundäre Amyloidose.

„Critical Illness“-Syndrom: Diese schwere PNP kann bei Patient/innen mit lang andauernder intensivmedizinischer Behandlung auftreten. Bei fast allen Patient/innen liegt eine schwere inflammatorische Immunantwort vor.

2.1.3.5 Diabetische PNP

Wegen der Häufigkeit und der gesundheitlichen Bedeutung wird in der vorliegenden Arbeit auf die diabetische PNP intensiver eingegangen. Das Problem der Zuordnung wird besonders am Beispiel dieser PNP deutlich, da sie in sehr verschiedenen klinischen Erscheinungsformen auftreten kann. Bei ihrer Entstehung können endokrinologische, metabolische, vaskuläre und ggfs. hereditäre Aspekte eine Rolle spielen.

Pathogenese⁵: Die diabetische PNP wird nachweislich durch erhöhte Blutzuckerspiegel verursacht. Allerdings sind die pathophysiologischen Abläufe nicht vollständig aufgeklärt. Folgende pathogenetische Hypothesen sind als Einzelschritte zur Herausbildung einer PNP in Diskussion:

Myo-Inositol-Mechanismus: Eine Hyperglykämie führt zu einer Sorbitol-Akkumulation, welche eine Abnahme der intrazellulären Konzentration von Myo-Inositol bedingt. Dadurch wird der Energiehaushalt der neuronalen Zelle gestört und deren Funktion beeinträchtigt.

Nicht-enzymatische Proteinglykosylierung: Bei hohen Glucosekonzentrationen entstehen durch nicht-enzymatische Glykosylierung an den Aminogruppen körpereigener Proteine reversible Verbindungen, aus denen durch oxidative Prozesse irreversible „advanced glykosylated endproducts“ (AGE) entstehen. Diskutiert wird, dass diese Proteinglykosylierung ein wichtiger Schritt bei der Herausbildung der Mikroangiopathie sein und zur segmentalen Entmarkung führen könnte.

Vaskuläre Prozesse: Besonders beim älteren Patienten scheinen vaskuläre Prozesse eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von diabetischen PNP zu spielen. Tatsächlich besteht im höheren Lebensalter eine statistische Beziehung zwischen PNP und Makroangiopathie: 78,7% der Diabetiker mit Makroangiopathie haben erniedrigte Nervenleitgeschwindigkeiten (NLG), aber nur 38,8% der Diabetiker ohne Makroangiopathie haben eine erniedrigte Nervenleitgeschwindigkeit.

⁵ Neuendorfer et al.1996; Seite A-963/B-821/C-745

*Oxidativer Stress*⁶: Tierexperimentell ist nachgewiesen, dass die antioxidativen Schutzsysteme beim Diabetes in ihrer Aktivität reduziert sind. Der daraus resultierende vermehrte oxidative Stress wird als mögliche Ursache der axonalen Degeneration angesehen.

Neurotrophine: Neurotrophine (Nervenwachstumsfaktoren) sind bei Patient/innen mit diabetischer PNP gegenüber Kontrollpersonen signifikant vermindert. Dies scheint das Regenerationspotential eines geschädigten Neurons negativ zu beeinflussen.

2.1.4 Therapie

Neuropathische Schmerzen, Missempfindungen und motorische Funktionsstörungen beeinträchtigen die Lebensqualität der Patient/innen erheblich und sind ein großes gesundheitsökonomisches Problem. Vor Beginn einer symptomatischen Therapie müssen begleitend die Möglichkeiten einer kausalen und kurativen Therapie diagnostisch geklärt und therapeutisch umgesetzt werden.

2.1.4.1 Kausale Therapieoptionen bei PNP

Da die diabetische PNP mit am häufigsten vorkommt, sollen hier die kausalen Therapien, die hierfür in Frage kommen, dargestellt werden. Für andere Formen der PNP sind die therapeutischen Maßnahmen ähnlich.

Aldose-Reduktase-Inhibitoren: Sorbitol wird durch das Enzym Aldose-Reduktase durch Reduktion von Glucose gebildet. Eine Sorbitolakkumulation führt zu einer Abnahme der intrazellulären Konzentration von Myo-Inositol und damit zu einer Störung des Energiehaushaltes der Zelle mit nachfolgender funktioneller Beeinträchtigung. Aldose-Reduktase-Inhibitoren können die Sorbitol- und Fructoseproduktion reduzieren. Zahlreiche neuere Studien untersuchten verschiedene Aldose-Reduktase-Inhibitoren (Pfeiffer et. al. 1997)⁷. Über einen Zeitraum von 18 Monaten konnten keine Effekte auf die PNP beobachtet werden. Da außerdem bei einem dieser Inhibitoren drei insulinpflichtige Diabetiker verstarben, wurde dieses Medi-

⁶ Reichel G.1989; 513-36

⁷ Pfeifer et al. 1997; 82-S89

kament aus der Entwicklung zurückgezogen (Fedele und Giugliano 1997)⁸. Bislang sind noch keine Aldose-Reduktase-Inhibitoren in Europa erhältlich.

Alpha-Liponsäure: Alpha-Liponsäure wurde unter der Annahme geprüft, dass freie Sauerstoffradikale eine wichtige Rolle in der Pathogenese der PNP spielen. In einer doppelblind durchgeführten Studie fand sich für 600 mg i.v. Therapie eine signifikante Reduktion der subjektiven PNP-Symptome wie Schmerz, Parästhesien und Taubheit (Ziegler et al., 1995)⁹. In einer Metaanalyse zur Wirksamkeit der Alpha-Liponsäure (600 mg/d i.v. für drei Wochen) bei der schmerzhaften diabetischen Neuropathie verbesserten sich sowohl die Positiv- wie auch die Negativsymptome klinisch relevant.¹⁰ Aufgrund der starken Heterogenität der Studien war ein gemeinsamer Effektschätzer jedoch nicht sinnvoll. Nach Ausschluss zweier Studien sank die Heterogenität. Die analgetische Wirksamkeitsdifferenz im Total symptom score (TSS) zwischen Alpha-Liponsäure und Placebo erreichte dann jedoch kein signifikantes Niveau mehr. Die Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Neurologie zum neuropathischen Schmerz hält die vorübergehende i.v. Gabe und eine orale Gabe von Alpha-Liponsäure zur Therapie der schmerzhaften Polyneuropathie aufgrund des minimalen Nebenwirkungsprofils in ausgewählten Fällen für gerechtfertigt. Die Nationale Versorgungsleitlinie „Neuropathie und Diabetes mellitus“ empfiehlt aufgrund der geringen methodischen Qualität der klinischen Studien zur intravenösen Therapie mit Alpha-Liponsäure bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie die intravenöse Alpha-Liponsäuregabe nicht, rät aber nicht grundsätzlich von der Gabe ab.

Vasodilantien: Periphere Nerven bestehen aus Bündeln von Nervenfasern, dem begleitenden Bindegewebe und den *Vasa nervorum*. Innerhalb eines Nervenstranges liegen die Faszikel in das relativ lockere aus Fett und Bindegewebe bestehende Epineurium eingelagert, das auch arterielle und venöse *Vasa nervorum* führt. Das Epineurium macht 80% eines peripheren Nervs aus. Bei der PNP, insbesondere bei der diabetischen PNP, wird von einer mikrovaskulären Minderperfusion ausgegangen, die im Weiteren zu einer Schädigung der *Vasa nervorum* führt¹¹.

⁸ Fedele D, Giugliano D. 1997; 54: 414 - 421

⁹ Ziegler et al. 1995; 1425-1433

¹⁰ Ziegler D, et al. 2004; 114-121

¹¹ Pluijms W, et al. 2010; 191-198

Theriault M, et al. 1997; 1131-1138

Bezüglich der vaskulären Prozesse konnte tierexperimentell durch Vasodilatantien eine Verbesserung des Blutflusses und der NLG verschiedentlich belegt werden (Cameron und Cotter 1994)¹². In klinischen Studien ließ sich die Wirksamkeit von Vasodilatantien hingegen nicht hinreichend bestätigen. In einer entsprechenden Studienübersicht wurde daher keine positive Bewertung dieser Therapieform vorgenommen.

Immunmodulatorische bzw. -suppressive Therapien: Ausgehend vom Nachweis vaskulitischer Veränderungen in Nervenbiopsien wurden offene Therapieversuche mit verschiedenen immunmodulatorischen bzw. -suppressiven Therapien durchgeführt (Krendel et al. 1995)¹³. Angewandt wurden i.v. Immunglobuline, Kortikoide, Cyclophosphamid, Azathioprin und Plasmapherese in verschiedenen Kombinationen. Zumeist zeigten sich klinisch eine Besserung der Beschwerden. Da jedoch kontrollierte und verblindete Therapiestudien an größeren Patient/innenzahlen vollständig fehlen, liegt kein genügender Evidenzgrad für eine Empfehlung vor.

2.1.4.2 Symptomatische Therapieoptionen bei PNP

Die besten Therapieerfolge zur symptomatischen Behandlung von neuropathischen Missempfindungen und Schmerzen lassen sich erfahrungsgemäß durch eine Kombination aus unterschiedlichen medikamentösen und nichtmedikamentösen Therapieverfahren (Physiotherapie, transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS), Psychotherapie etc.) erzielen. Die Studienlage zu nichtmedikamentösen Therapieverfahren ist jedoch dürftig¹⁴. Deshalb wird hier im Weiteren nicht näher darauf eingegangen.

Bezüglich der medikamentösen Symptombekämpfung kommen ausgehend von der Pathophysiologie folgende Pharmakotherapien in Betracht¹⁵:

Trizyklische Antidepressiva und Serotonin-, Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI): SNRI senken den Einfluss der inhibitorischen GABAergen Interneurone und erschöpfen die deszendierende Kontrolle aus übergeordneten Hirnstammzent-

¹² Cammeron NE, Cotter MA. 1994; 189-224

¹³ Krendel DA, Costigan DA, Hopkins LC. 1995; 1053-1061

¹⁴ Freynhagen R. et al. 2007; 271-277

¹⁵ Rehm S, et al. 2007; 257-261

ren. Dies erklärt die Effektivität von Antidepressiva, wie z. B. Amitriptylin, Venlafloxin und Duloxetin.

Natriumkanalblocker: In der Peripherie kommt es nach einer stattgehabten Nervenläsion auf den geschädigten und benachbarten Nozizeptorafferenzen zur vermehrten Expression von Natriumkanälen und bestimmten Rezeptorproteinen. Dies führt zu Spontanschmerzen und thermischen Hyperalgesien. Die therapeutische Wirksamkeit von Natriumkanalblockern, wie z.B. Carbamazepin, Oxcarbazepin, Lamotrigin und Lidocain, basiert darauf, dass sie diese Übererregbarkeit von Nozizeptorafferenzen reduzieren.

Kalziumkanalmodulatoren: Eine Vermehrung von Kalziumkanälen an den terminalen Endigungen der Nozizeptorafferenzen führt wahrscheinlich zu dem Phänomen der mechanisch-dynamischen Allodynie. Vermutlich greifen Kalziumkanalmodulatoren, wie Gabapentin und Pregabalin, an den Kalziumkanälen an, um diese zu modulieren.

Sympathikusblockade bei sympathischem Schmerz: Bei der Entstehung neuropathischer Schmerzen sind zudem pathologische Adrenorezeptoren involviert. Dieses kann zur Ausbildung eines sympathisch unterhaltenen Schmerzes führen. In der Akutphase werden erfolgreich Sympathikusblockaden eingesetzt.

Langwirksame Opioide: Opioide wirken als Agonisten hauptsächlich am Opioidrezeptor im zentralen Nervensystem. Viele aber nicht alle Patient/innen mit neuropathischen Schmerzen reagieren mit deutlicher Schmerzreduktion.

Topische Analgesie: Weiter kommt die topische Applikation von Lokalanästhetika (Lidocain) und Capsaicin zum Einsatz.

2.1.4.3 Wirksamkeit pharmakologischer Maßnahmen zur kausalen und symptomatischen Therapie von PNP

In einer systematischen Literatursuche zur Behandlung der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie wurden 25 Plazebo-kontrollierte Studien ermittelt. Berechnet wurden jeweils die Odds-Ratio für eine 50%ige Schmerzreduktion mit 95%-Konfidenzintervallen sowie die Odds-Ratio für Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen. Die Aussagen bezogen sich nur auf die in den Studien untersuchte Be-

handlungsdauer, die zwischen acht und zwölf Wochen lag. Langzeitstudien liegen derzeit nicht vor. Die Auswertung dieser systematischen Literaturanalyse ergab, dass die Behandlung der ersten Wahl, wenn keine Kontraindikationen bestehen, trizyklische Antidepressiva sein sollten, gefolgt von traditionellen Antikonvulsiva, den neuen Antikonvulsiva wie Pregabalin oder Gabapentin und selektiven SNRI wie Duloxetin. Erst als letzte Wahl werden Opiode genannt¹⁶.

In der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) Neuropathie bei Diabetes 2011 wird der Empfehlungsgrad B für folgende Medikamente ausgesprochen: Trizyklische Antidepressiva, Duloxetin, Pregabalin und langwirksame Opiode. Der Empfehlungsgrad 0 mit der Option „kann gegeben werden“ gilt derzeit für: Carbamazepin, Gabapentin, Tilidin/Naloxon, Alpha-Liponsäure und Lidocainpflaster. Die beiden letztgenannten werden jedoch nicht empfohlen, wie oben schon erwähnt.

2.1.4.4 Naturheilkundliche und alternativmedizinische Therapieoptionen bei PNP

Bei der PNP handelt es sich um ein chronisches Krankheitsbild. Daher muss davon ausgegangen werden, dass die Patient/innen einer jahrelangen Therapie bedürfen. Die oben aufgeführten medikamentösen Therapien sind häufig mit erheblichen Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten verbunden und erreichen, nach Aussagen der Patient/innen, wenn überhaupt meist nur eine Linderung der Beschwerdesymptomatik. Eine völlige Schmerzfreiheit ist kaum zu erreichen (Leitlinie der DGN 2008 und NVL Neuropathie bei Diabetes 2011). Bei Therapiemaßnahmen aus der Naturheilkunde und Komplementärmedizin treten Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten dagegen relativ selten auf. Aus diesem Grund könnten diese therapeutischen Ansätze die oben genannten Behandlungsoptionen gegebenenfalls sinnvoll erweitern.

Insgesamt werden Verfahren der Komplementärmedizin in der deutschen Bevölkerung – insbesondere von Patient/innen mit chronischen Erkrankungen – sehr häufig genutzt. Erhebungen gehen dabei von 50-70% der betroffenen Patient/innen

¹⁶ Diener Ch. 2008 Heft 1

aus.¹⁷ Spezifische Erhebungen zur Nutzungshäufigkeit dieser Verfahren bei PNP wurden bisher jedoch noch nicht durchgeführt.

Im Folgenden werden die verfügbaren Studien, die den Einsatz von naturheilkundlichen und komplementärmedizinischen Maßnahmen bei PNP untersuchten, kurz vorgestellt.

Akupunktur: Bezüglich des Einsatzes therapeutischer Verfahren aus der Komplementärmedizin bei PNP liegen mehrere Studien zur Akupunkturbehandlung bei diabetischer Neuropathie vor. Eine Langzeitstudie von Abuaisha et al. zur Akupunkturbehandlung bei chronischen Schmerzen bei diabetischer PNP wurde 1998 veröffentlicht. In dieser Studie, die ohne Kontrollgruppe durchgeführt wurde, konnte nachgewiesen werden, dass es unter Akupunkturbehandlung zu einer signifikanten Verbesserung der Schmerzen und des Nachtschlafes kam. Auch die Nachbeobachtung über den Zeitraum von einem Jahr zeigte eine anhaltende Schmerzreduktion¹⁸. Zwei weitere Studien zur Akupunktur bei PNP wurden 2007 veröffentlicht. Zhao et al. untersuchten in einer randomisierten kontrollierten Studie die Kombination einer oralen Therapie mit Mecolbalamin mit einer achtwöchigen Akupunkturbehandlung. Sowohl Symptomatik als auch NLG verbesserten sich signifikant¹⁹. Ahn et al. veröffentlichten eine Pilotstudie in der sieben Patient/innen eingeschlossen wurden: Drei Patient/innen wurden mit Akupunktur nach Traditioneller Chinesischer Medizin (TCM) und vier mit japanischer Akupunktur behandelt. Beide Gruppen erreichten eine Schmerzminderung²⁰. Im *Journal of Traditional Chinese Medicine* wurde 2010 eine weitere randomisierte kontrollierte Studie an 65 Patient/innen mit diabetischer PNP veröffentlicht. Darin wurden 32 Patient/innen mit Akupunktur behandelt, während weitere 33 das Nahrungsergänzungsmittel Inositol erhielten. Beide Maßnahmen wurden über einen Zeitraum von 3 Monaten durchgeführt. Es kam zu einer signifikanten Besserung der klinischen Symptome bezüglich der Effektrate zwischen den beiden Gruppen mit besserem Abschneiden der Akupunkturgruppe²¹. Ebenfalls 2010 veröffentlichte Tong et al. eine kontrollierte randomisierte Studie an 63 Patient/innen mit diabetischer PNP, mit der Frage wie sich

¹⁷ Härtel U, Volger E. 2004; 327-34

¹⁸ Abuaisha BB, Constanzi JB, Boulton JM. 1998; 115-121

¹⁹ Zhao HL, Gao X, Gao YB. 2007; 312-314

²⁰ Ahn AC, et al. 2007, 1-2

²¹ Zhang C, Ma VX, Yan Y. 2010; 13-14

eine Akupunkturbehandlung auf die PNP-Symptome auswirkt. Über 15 Tage wurden 42 Patient/innen täglich mit Akupunktur bzw. 21 Patient/innen täglich mit Sham-Akupunktur behandelt. NLG und subjektive Symptome wurden untersucht. In der Akupunkturgruppe kam es zu einer signifikanten Verbesserung sowohl der motorischen als auch der sensorischen NLG sowie des Vibrationsempfindens. Außerdem reduzierten sich in der Akupunkturgruppe Taubheit, spontaner Schmerz, Temperaturempfinden und Muskelrigidität in den oberen Extremitäten signifikant²².

Capsaicin, Magnetfeldtherapie: Weitere Studien aus dem komplementärmedizinischen Bereich liegen zu Capsaicin und Magnetfeldtherapie vor. Allerdings konnten – wie die nachfolgende Literaturübersicht zeigen wird – für keine dieser beiden Therapieoptionen positive Effekte bezüglich Symptomlinderung nachgewiesen werden. Low et al. führte 1995 eine randomisierte, Doppelblindstudie zur lokalen Applikation von Capsaicin vs. Placebo bei chronischer, distaler, schmerzhafter PNP durch. In keiner der beiden Gruppen konnte eine statistisch relevante Verbesserung der Schmerzen und der Lebensqualität nachgewiesen werden²³. Clifford et al. (2011) untersuchten in einer weiteren randomisierten Doppelblindstudie die Wirksamkeit von Capsaicin bei der Behandlung einer schmerzhaften, HIV-assoziierten, distalen, sensorischen PNP. Über einen Zeitraum von zwölf Wochen wurde eine 8% Capsaicin-Salbenaufgabe mit einer niedrig-dosierten 0,04% Capsaicin-Kontrollaufgabe verglichen. Der primäre Zielparameter war Veränderung der Schmerzen auf dem *Numeric Pain Rating Scale* (NPRS). In keiner der beiden Gruppen konnte eine signifikante Schmerzreduktion nachgewiesen werden²⁴.

Niedrig-frequente Magnetfeldtherapie: Den Auswirkungen von niedrig-frequenter Magnetfeldtherapie auf Schmerzintensität, Lebensqualität und Schlafstörungen bei schmerzhafter diabetischer PNP wurde von Wrobel et al. (2008) in einer placebo-kontrollierten, randomisierten, Doppelblindstudie nachgegangen. In keinem der untersuchten Parameter kam es zu einem Vorteil der Magnetfeldtherapie gegenüber einer Scheinbehandlung²⁵.

²² Tong Y, Guo H, Han B. 2010; 95-103

²³ Phillip A. Low, et al. 1995; 163-168

²⁴ Clifford David B. MD, et al. 2012 126-133

²⁵ Wrobel M.P, et al. 2008; 349-354

Hydro-, Balneo- und physikalische Therapie: Maßnahmen der Hydro-, Balneo- und physikalischen Therapie haben in der Naturheilkunde eine vorrangige Bedeutung, weil sie zu den einfachen, selbst durchführbaren Maßnahmen zählen, die zudem auch noch wenig zeitaufwendig und kostengünstig sind. Die meisten dieser Therapieformen können durch die Patient/innen selbst häuslich angewandt werden, wodurch die Selbstwirksamkeit erheblich unterstützt wird. In der klinischen Praxis berichten PNP-Patient/innen häufig von einer deutlichen Symptomlinderung (Eigenerfahrung aus dem stationären Bereich). Im Rahmen von komplementären, naturheilkundlichen, stationären Therapiemaßnahmen erhalten Patient/innen mit PNP jedoch im Rahmen multimodaler Konzepte eine Vielzahl von verschiedenen Behandlungen, sodass Rückschlüsse auf die Wirksamkeit einzelner Verfahren nicht möglich sind. Tatsächlich wurde die Wirksamkeit von seriell durchgeführter Hydro-Balneotherapie als Monotherapie beim Krankheitsbild der PNP bislang nur in einer präliminären Pilotstudie überprüft²⁶. Die Ergebnisse dieser Pilotstudie werden im folgenden Kapitel 2.2 – nach einer kurzen Einführung in die Kneippsche Hydrotherapie – ausführlich dargelegt, da sie der Anlass für die vorliegende , randomisierte, kontrollierte Interventionsstudie mit Kneippscher Hydrotherapie bei Patient/innen mit polyneuropathischen Beschwerden an den unteren Extremitäten waren.

Weitere Studien aus dem Bereich der Komplementärmedizin zur Behandlung von polyneuropathischen Symptomen liegen bislang nicht in publizierter Form vor.

2.2 Kneippsche Hydrotherapie

Unter Hydrotherapie versteht man die methodischen Anwendungen von Wasser in fester, flüssiger oder dampfförmiger Form zu therapeutischen und prophylaktischen Zwecken. Der Namensgeber für diese Therapie, Pfarrer Sebastian Kneipp (1821-1897), trug besonders zur Popularität der Hydrotherapie bis über die Grenzen Deutschlands hinweg in den amerikanischen Raum hinein bei. Er gründete eine eigene Wasserheilanstalt im schwäbischen Wörishofen, in der er die Hydrotherapie etablierte. Diese wird dort bis zum heutigen Tag als anerkanntes Heilverfahren praktiziert. Sowohl als Monotherapie als auch Bestandteil des komplexen Kneippschen Therapiekonzeptes wird die Kneippsche Hydrotherapie im Bereich

²⁶ Uehleke et al. 2004

von stationären Akutbehandlungen und auch in Kur- und Rehabilitationskliniken eingesetzt.

Die Kneippsche Hydrotherapie umfasst über 100 verschiedene Wasseranwendungen mit kaltem und/oder warmem Wasser. Als prinzipiell zugrunde liegender Wirkmechanismus wird ein durch diese Behandlungen induzierter Wechsel zwischen Vasodilatation und -konstriktion angenommen, der letztendlich zu einer verbesserten Durchblutungssituation im behandelten Körperbereich führt.²⁷

2.2.1 Hydrotherapeutischer Kaltreiz

Die Rationale für eine Anwendung hydrotherapeutischer Maßnahmen bei Vorliegen einer PNP beruht auf der Annahme, dass gestörte Nervenfunktionen und sich anschließende Degeneration von der Durchblutungssituation abhängig sein bzw. durch eine verbesserte Durchblutung positiv beeinflusst werden könnten. In der vorliegenden Studie sollte der Einsatz von lokalen Kaltanwendungen bei PNP untersucht werden. Warum explizit Kaltanwendungen bei der Behandlung von PNP-assoziierten Symptomen als viel versprechende Therapieoption erachtet wurden, wird im Folgenden ausgeführt.

2.2.2 Wirkprinzip einer lokalen hydrotherapeutischen Kaltanwendung

Unter hydrotherapeutischen Kaltanwendungen (z.B. Waschungen, Güsse und Teilbäder) versteht man kurzfristige, lokale Anwendungen im Temperaturbereich zwischen 12-16 °C, die nicht die gesamte Körperwärme verändern, sondern primär lokal über die periphere Gefäßregulation wirken²⁸. Die Reizstärke ist von den Faktoren Wassertemperatur, Applikationsgeschwindigkeit, Größe und Reizort der behandelten Fläche abhängig. Die Reizbeantwortung wird von individuellen Faktoren wie Alter, Geschlecht, Konstitution und Gesundheitszustand beeinflusst.

Nach kurzen Kaltreizen kommt es nach anfänglicher Vasokonstriktion zu einer reaktiven Hyperämie. Dies führt zu einer Aktivierung der Hautdurchblutung und zu einer muskulären Entspannung. Bei regelmäßig wiederkehrenden Reizen kommt

²⁷ Brenke R, Conradi E. 2010; Seite 183

²⁸ Schnitzer W et al. 1986; Seite 62

es frequenzabhängig über Gewöhnung zur Toleranzsteigerung des Organismus. Längerfristig finden zudem vegetative und physiologische Umstellungsprozesse statt, die die Reizantwort ökonomisieren und therapeutisch eine regulierende und normalisierende Wirkung auf den gesamten Organismus haben. Diesen Prozess bezeichnet man als Adaptation. Die Entwicklung einer stabilen Adaptation erfordert mehrere Wochen konsequenter Behandlung²⁹.

Durch diese Adaptation kommt es nach regelmäßiger Kälteexposition zu einer Abnahme der sympathikotonen Reizantwort durch Katecholaminausschüttung und zu einer Erhöhung der Reizschwelle. So reagierten Winterschwimmer nach drei Monaten auf einen kurzen Kaltreiz mit einer deutlich erniedrigten Katecholaminausschüttung³⁰. Auch die reaktive Herzfrequenzerhöhung fiel nach seriellen Kaltwasserbädern als Ausdruck einer geringeren sympathikotonen Reizbeantwortung deutlich niedriger aus³¹. Kälteanwendungen bewirken demnach ein Training des arteriellen und venösen Gefäßsystems ohne wesentliche Belastung des Herzens.

2.2.3 Therapeutische Wirkung der lokalen Kneippschen Hydrotherapie

Neben systemischen Anwendungen werden Hydrotherapien auch lokal angewendet. Hier hat sich gezeigt, dass diese lokalen Therapien auch systemische Auswirkungen haben. Im Bereich der peripheren Gefäß- und Herzkreislauferkrankungen gibt es mehrere randomisierte, kontrollierte Studien zur Wirkung der Kneippschen Hydrotherapie. Michalsen et al. untersuchten 2003 in einer randomisierten Crossover Studie die Auswirkung von Kneippscher Hydrotherapie (Wechsel: warm und kalt) auf die Leistungsfähigkeit und die Lebensqualität von 15 Patient/innen, die an einer Herzinsuffizienz NYHA II-III erkrankt waren. Eine Gruppe fing sofort mit den Kneippschen Anwendungen an, die Kontrollgruppe nach sechs Wochen Wartezeit. Nach sechs Wochen konnte in der Therapiegruppe gegenüber der Kontrollgruppe eine signifikant geringere Ruhe- und Belastungsfrequenz festgestellt werden. Der Quotient für Herzfrequenz und Blutdruck war in der Therapiegruppe für die Belastung bei 100 Watt signifikant erniedrigt. Auch krankheitsbedingte Symptome wie

²⁹ Hildebrandt G, Gutenbrunner C. 1996; 236-243

³⁰ Huttunen P, Rintamäki H Hirvonen J. 2002

³¹ Brenke R, Plew H, Warnke C-K. 1982; 177-180

Belastungsdyspnoe und Lebensqualität verbesserte sich signifikant. Allerdings kam es zu keiner signifikanten Erniedrigung des Ruhe- und Belastungsblutdrucks³².

2.2.4 Vorstudie zum Einsatz lokaler Kaltanwendungen bei PNP

Basierend auf diesen Überlegungen wurde von Uehleke et al. 2003³³ eine erste Pilotstudie zum Stellenwert einer lokalen Kneippschen Kaltanwendung zur Behandlung von Polyneuropathien verschiedener Ätiologien durchgeführt. Dafür wurden 100 Patient/innen in eine nicht randomisierte, prospektive Anwendungsbeobachtung eingeschlossen und schriftlich befragt. Bei der Befragung kam das von Uehleke et al. (2003) neu etablierte Studienprinzip der „study by correspondence“ zur Anwendung. Hierbei haben die Studienteilnehmer/-innen keinen persönlichen Kontakt mit dem Prüfzentrum, sondern nur über den Postweg oder per Telefon: Anweisungen und Fragebögen werden zugesendet und ggf. auftauchende Fragen ebenfalls schriftlich oder telefonisch geklärt.

In der schriftlichen Anleitung wurden die Patient/innen zu lokalen Kneippschen Kaltanwendungen an der unteren Extremität angehalten: Knieguss, nasser Strumpf, Wechselfußbad und kaltes Fußbad. Die Anwendungen sollten mindestens zweimal täglich durchgeführt werden. Der Anwendungs- und auch Beobachtungszeitraum belief sich auf vier Wochen. Während dieser Zeit sollten die Patient/innen ein Tagebuch zur Selbsteinschätzung führen. Neben den Kneippschen Anwendungen konnten die Patient/innen auch Schmerzmittel einnehmen. Der Gebrauch von Schmerzmitteln musste von den Patient/innen ebenfalls in den Tagebüchern vermerkt werden.

Zusammenfassend zeigten die Ergebnisse, dass eine achtwöchige Kneippsche Kaltanwendung die mittleren Werte der Schweregradeinschätzung in den Kategorien Schmerz, Empfindungsstörungen und Lähmungen nur gering oder gar nicht beeinflussen konnte. Missempfinden wurden dagegen mit einer mittleren Scoredifferenz von 0,58 statistisch signifikant ($p = 0,04$) gesenkt.

³² Michalsen A, et al. 2003; 728-33

³³ Uehleke B, Wöhling H. 2008; 287-291

Die Auswertungen der Tagebücher zeigten, dass die Kneipp-Anwendung eine akute schmerzmindernde Wirkung hatte. Während des Beobachtungszeitraums kam es zu einer Reduktion des zusätzlichen Schmerzmittelgebrauchs: Die mittlere Anzahl der Schmerzmitteleinnahme sank von 9,4 in der ersten Behandlungswoche auf im Mittel 6,5 in der letzten Behandlungswoche.

Diese Daten liefern erste Anhaltspunkte dafür, dass Kneippsche Kaltanwendungen bei PNP zu gewissen Therapieerfolgen führen können. Allerdings sind die Ergebnisse dieser Pilotstudie mit Vorsicht zu interpretieren, da sich der Ansatz der „study by correspondence“ mit Datenerhebung ohne ärztliche Studienvisiten als limitiert herausstellte: Der Rücklauf an Fragebögen lag bei nur ca. 25%. Für die restlichen 75% gibt es keine Information darüber, warum die Fragebögen nicht retourniert wurden. Eine eindeutige Auswertung war dadurch nicht möglich und möglicherweise hatten Non-Responder keine Behandlungseffekte. Daher müssen die Ergebnisse der Pilotstudie in einer weiteren Studie nochmals überprüft und bestätigt werden. Um die Fehlerquelle des schlechten Fragebogen-Rücklaufs zu vermeiden, sollte hierbei auf eine Einbestellung der Patient/innen nicht verzichtet werden.

3 Herleitung der Fragestellung und Studienhypothesen

3.1 Rationale für den Einsatz lokaler Kaltanwendungen für die Therapie von PNP

Viele Reaktionen auf hydrotherapeutische Reize können als physiologische Reaktionen auf einen thermischen Reiz beschrieben werden. Zunächst lassen sich lokale, reflektorische und generalisierte Wirkungen unterscheiden. Für die vorliegende Studie interessierten folgende, in der Literatur beschriebene Wirkungen der lokalen Kaltanwendungen: schmerzstillende, entzündungshemmende, Stoffwechsel anregende, Muskeltonus senkende und abschwellende Effekte.³⁴ Da die Patient/innen mit PNP häufig durch die Beschwerden an Schlafstörungen leiden, könnte sich auch der zusätzlich beschriebene beruhigende und schlaffördernde Effekt der Anwendungen zusätzlich noch positiv auswirken³⁵.

Hydrotherapie-Anwendungen werden nach bisheriger Datenlage und Praxis gut vertragen. Seltene unerwünschte Wirkungen bei zu langer oder reizstarker Applikation sind eine Störung der Blutzirkulation, Muskelsteifigkeit, eine Erhöhung der Viskosität der Gelenkflüssigkeit und eine reflektorische Fernwirkung (z.B. Vasokonstriktion). Durch die kurze Dauer der Kaltanwendungen werden diese unerwünschten Wirkungen jedoch vermieden.

Menschen, die an einer PNP leiden, profitieren von Therapien, die sie langfristig und regelmäßig häuslich selbst durchführen können. Die Patient/innen können die Durchführung einer lokalen Wasser-Kaltanwendung schnell erlernen. Sie werden somit befähigt, sich mit dieser Therapie, die leicht und ohne Aufwand durchzuführen sowie kostengünstig ist, sicher selbst zu behandeln.

³⁴ Gillert O, Rulffs W. 1990

³⁵ Brenke R, Conradi E. 2010

3.2 Studienhypothesen

Auf Basis der im vorangegangenen Kapitel beschriebenen ersten Ergebnisse zum Einsatz von lokalen Kaltanwendungen bei PNP wurden für die vorliegende Arbeit folgende Fragestellungen und Hypothesen entwickelt:

Primäre Hypothese

Nullhypothese: Serielle und häuslich durchgeführte lokale Kaltanwendungen nach Kneipp über den Zeitraum von vier Wochen sind einer Wartegruppe nicht überlegen. Dafür werden mittels eines Beschwerdesummscores polyneuropathische Beschwerden wie Taubheit, Schweregefühl, Missempfindungen und Schmerz an den unteren Extremitäten untersucht und zwischen den Gruppen verglichen.

Alternativhypothese: Serielle und häuslich durchgeführte lokale Kaltanwendungen über den Zeitraum von vier Wochen sind der Wartegruppe in Bezug auf die Entwicklung des Beschwerdesummscores polyneuropathischer Beschwerden überlegen.

Sekundäre Hypothesen

Polyneuropathischer Untersuchungsscore (PUS): Serielle und häuslich durchgeführte lokale Kaltanwendungen nach Kneipp über den Zeitraum von vier Wochen führen zu einer Verbesserung des polyneuropathischen Untersuchungsscores im Vergleich zur Wartelistengruppe.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Serielle und häuslich durchgeführte lokale Kaltanwendungen nach Kneipp über den Zeitraum von vier Wochen führen zu einer Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zur Wartelistengruppe.

Praktikabilität: Häusliche und durch die Patient/innen selbst durchgeführte Hydrotherapie erzielt eine ausreichende Compliance.

Explorative Hypothesen

Untergruppen: Serielle und häuslich durchgeführte lokale Kaltanwendungen nach Kneipp über den Zeitraum von vier Wochen führen zu einer Verbesserung

der Untergruppe Missempfindungen im Vergleich zur Wartelistengruppe. Diese Hypothese beruht auf der in der Pilotstudie (*Study by correspondence*) gemachten Beobachtung, dass Missempfindungen sich durch die Behandlungen signifikant verbesserten.

Intraindividuelle Veränderungen: Serielle und häuslich durchgeführte lokale Kaltanwendungen nach Kneipp über den Zeitraum von vier Wochen führen zu einer Verbesserung des Beschwerdesummscores sowohl in der Therapiegruppe als auch in der Wartegruppe.

Diese Fragestellungen wurden in einer randomisiert-kontrollierten Interventionsstudie mit Wartelistendesign untersucht.

4 Methoden

4.1 Ziele der Studie

In der vorliegenden Studie sollte die Wirksamkeit der symptomatischen Behandlung von polyneuropathischen Beschwerden mit Kneippscher Hydrotherapie (lokaler Kaltreiz) in häuslicher Selbstapplikation erforscht werden. Ziel war es, zu evaluieren, ob sich durch diese Therapie einzelne Symptome, der Beschwerdesummen-score, Lebensqualität oder polyneuropathische Befunde insgesamt verbessern lassen. Zusätzlich sollte die Verträglichkeit und Praktikabilität der Kneippschen Anwendungen im häuslichen Bereich untersucht werden.

4.2 Studiendesign

Bei der Studie handelte es sich um eine monozentrische, kontrollierte, randomisierte Interventionsstudie mit Wartegruppensdesign. Hierfür wurde der Behandlungsverlauf einer Sofortbehandlungsgruppe (SBG) über vier Wochen mit einer Wartegruppe (WG) verglichen. Nach vier Wochen wechselten die Patient/innen der letzteren Gruppe ebenfalls in die Behandlungsgruppe. Beide Gruppen durchliefen eine achtwöchige Behandlungsphase.

Nach Einschluss erfolgte eine zufällige Zuteilung der Patient/innen in die SBG oder die WG mittels einer Randomisationsliste bei unserer Study Nurse. Die Randomisationsliste wurde mit Hilfe eines Computerprogramms generiert. Die Patient/innen konnten bei der Randomisation zuschauen und bekamen das Ergebnis unmittelbar mitgeteilt. Dafür erhielten die Patient/innen bei Aufnahme in die Studie eine fortlaufende Nummer zur Identifizierung beginnend mit 1. Die Randomisation begann am 19.8.2004 mit Patientin Nr. 1 und endete mit Patient Nr. 64 am 29.03.2005.

Die SBG begann innerhalb von 14 Tagen nach der Einschlussuntersuchung mit den Anwendungen. Die WG wartete vier Wochen (28 Tage) und begann dann maximal sechs Wochen (42 Tage) nach Einschluss mit den Anwendungen. Eine Wartezeit von vier (max. sechs) Wochen war bei den nicht lebensbedrohlichen chronischen polyneuropathischen Beschwerden ethisch vertretbar. Die Therapie der

Grunderkrankung konnte während der Studiendauer unverändert weitergeführt werden.

In der Therapiephase (Tag 0 – 8 Wochen) führten die Patient/innen nach einer praktischen Unterweisung und einer schriftlichen Anleitung Kneippsche Hydrotherapie in Selbstbehandlung im häuslichen Bereich durch.

Die Evaluation von Wirksamkeit der Hydrotherapie bei den polyneuropathischen Beschwerden erfolgte mittels Tagebuch nach jeder zu Hause durchgeführten Anwendung, sowie durch das selbstständige Ausfüllen des Beschwerdefragebogens bei Visite nach vier Wochen und nach acht Wochen sowie nach zwölf Wochen in der WG.

Die Studie wurde beendet, sobald bei allen Patient/innen der Beobachtungszeitraum abgeschlossen war. Die Phase der Rekrutierung überschritt den Zeitraum von 10 Monaten nicht. Die Studie war innerhalb von 13 Monaten abgeschlossen. Der Einschluss des/der ersten Patienten/in erfolgte im August 2004. Die Abschlussuntersuchung des/der letzten Patienten/in erfolgte im Mai 2005.

4.3 Ethikkommission und Patient/innen-information

Ein Antrag auf Zustimmung der Ethikkommission der Charité Campus Benjamin Franklin zur Durchführung der Beobachtungsstudie wurde gestellt und ein schriftliches Einverständnis am 16.08.2004 eingeholt.

Die Patient/innen bekamen schriftliche Unterlagen über die Beobachtungsstudie. Es wurde eine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie, sowie eine Einverständniserklärung zur Datenerfassung und Datenverarbeitung eingeholt.

Die WG wurde darüber informiert, dass sie während der Wartezeit noch keine Wasseranwendungen machen sollten.

4.4 Dokumentation

Die Dokumentation erfolgte neben der Klinikakte in Case Report Forms (CRF), welche sorgfältig geführt und der biometrischen Auswertung zugeführt wurde. Die Dokumentation der häuslichen Eintragungen erfolgte in einem für die Studie angelegten Tagebuch.

4.5 Patient/innenselektion

Weibliche und männliche Patienten, die sich in der naturheilkundlichen Hochschulambulanz der Charité - Campus Benjamin Franklin und des Immanuel-Krankenhauses wegen polyneuropathischer Beschwerden wie Schmerz oder Missempfindungen vorstellten, sollten für die Studienteilnahme angesprochen und wenn möglich eingeschlossen werden. Zusätzlich erfolgte die Rekrutierung durch vier Pressemitteilungen in Berliner Tageszeitungen. Speziell wurden Patient/innen mit abgeklärter und manifester PNP, die aufgrund von PNP-bedingten Beschwerden wie Schmerz und Missempfindungen in den unteren Extremitäten vorstellig wurden, ausgewählt.

Das Ziel war, 50 vollständig auswertbare Datensätze zu erhalten. Da sich im Laufe der Studie zeigte, dass häufige Abbrüche (u.a. aufgrund unerwünschter Ereignisse) zu beobachten waren, reichten wir am 03.05.2005 ein Amendment bei der Ethikkommission mit folgender Änderung ein: An der Studie sollten mindestens 25 Patient/innen der SBG mit abgeschlossener Zwischenuntersuchung (vier Wochen Behandlung) bzw. 25 Patient/innen mit abgeschlossener Zwischenuntersuchung der WG (abgeschlossene Wartezeit nach vier Wochen) teilnehmen. In der WG wurde häufig nach Therapiebeginn abgebrochen, in der SBG waren die Abbrüche auf die beiden Untersuchungszeiträume gleichmäßig verteilt (Wo 0 - Wo 4 und Wo 4 - Wo 8). Da die Fallzahlplanung auf den Gruppenvergleich Wo 0 – Wo 4 der WG versus Wo 0 – Wo 4 der SBG angelegt war, war die Fallzahl nach diesem Amendment ausreichend für die confirmatorische Testung.

4.5.1 Einschlusskriterien

- Alter ≥ 18 und ≤ 75 Jahre

- Polyneuropathiebedingte Beschwerden wie Schmerz und/oder Missempfindungen an den unteren Extremitäten, die länger als vier Wochen bestehen
- Polyneuropathischer Untersuchungs-Score > 3
- Diagnose gemäß ICD-10 (G 60.0, 1,2,3,8, G 62.0,1,2,8,9, G 63.0,1-4,8, F73.9)
- Elektrophysiologisch gesicherte PNP (pathologische NLG)
- Schriftliche Einwilligungserklärung

4.5.2 Ausschlusskriterien

- PNP unklarer Genese. Dieses Ausschlusskriterium entfiel ab dem 10.11.2004 vollständig. Eine entsprechende Änderung wurde zu diesem Zeitpunkt bei der Ethikkommission eingereicht. Wir stellten während der Studie fest, dass es relativ viele Patient/innen mit langjährig gesicherter PNP gab, bei denen trotz intensiver diagnostischer Bemühungen, teilweise sogar während stationärer Aufenthalte keine Ätiologie zugeordnet werden konnte. Diese Patient/innen hatten einen sehr großen Leidensdruck und waren an der Studienteilnahme sehr interessiert. Da die Ätiologie der PNP nach bisherigem Kenntnisstand nicht mit der symptomatischen Beschwerdelinderung durch Hydrotherapie in Zusammenhang stand, war weder ein schlechterer noch ein besserer Behandlungserfolg zu erwarten.
- Regelmäßig korrekt durchgeführte Hydrotherapie vor Studienbeginn: nicht länger als ein Monat einmal pro Woche in die Sauna mit zwei Kaltanwendungen während der Saunagänge oder 2x/Woche wechselwarme Duschen/Fußbäder oder Kaltanwendungen.
- Klinische Kontraindikationen für Kneipp-Anwendungen, z.B. schwere Herzinsuffizienz NYHA III-IV, relevante Dermatosen, akuter Harnwegsinfekt, pAVK \geq IIb, akute Thrombose oder Thrombophlebitis.
- Klinisch relevante Erkrankungen (z.B. Leber, Niere, Herz-Kreislauf, Atemtrakt, cerebrovaskulär, metabolisch) oder unbehandelte progressive Erkrankungen (z.B. Krebs, hämatologische Erkrankungen), die den Verlauf der Studie beeinflussen könnten.

- Schwere psychiatrische Erkrankungen (z.B. Psychose, Depression, Schizophrenie)
- Eingeschränkte Mobilität (Rollstuhlpflicht, permanente Gehstützen)
- Anwendung von anderen physikalischen und physiotherapeutischen Therapien, die kürzer als 6 Monate vor Einschluss begonnen haben
- Eine Veränderung in Dosis und Frequenz der regelmäßig eingenommenen Medikamente zur Behandlung der Symptome der PNP (Antidepressiva, Antiepileptika, Schmerzmedikation) vier Wochen vor Beginn und während des Beobachtungszeitraumes
- Erneute Exposition der PNP-auslösenden Noxe (Alkohol, Medikamente, Drogen, Chemikalien, Lösemittel) in den letzten 6 Monaten/während der Studie
- Unbehandelter Diabetes mellitus
- Chronisch venöse Insuffizienz, Stadium II n. Marshall (Stauungsgefühl, nächtliche Krämpfe, Parästhesien)
- Teilnahme an einer anderen Studie in den letzten vier Wochen

4.6 Intervention – Hydrotherapeutische Kaltanwendung

Die Patient/innen erhielten vor Beginn der häuslichen Wasseranwendung eine standardisierte praktische Unterweisung durch das in Hydrotherapie ausgebildete Fachpersonal (Physiotherapeut/in und medizinische/r Masseur/in bzw. Bademeister/in) zum Erlernen der Anwendung zur Selbstapplikation. Zusätzlich wurde eine schriftliche Anleitung ausgegeben.

Ausgewählt aus dem vielfältigen Programm der Kneippschen Hydrotherapie wurden ausschließlich Kaltanwendungen mit milder Reizintensität³⁶, die sich auf die unteren Extremitäten beschränkten: Unterkörperwaschung, Knieguss, nasser Socken und das kalte Fußbad. Um einen Effekt zu erzielen, sollten die Patient/innen täglich mindestens zwei Kneippsche Anwendungen in Selbstapplikation zu Hause durchführen. Um den Körper nicht zu sehr zu belasten, sollten maximal vier An-

³⁶ Knaut K. 2002

wendungen pro Tag erfolgen. Diese Frequenz hatte sich als praktikabel und wirksam bei Kneipp-Kuren erwiesen³⁷.

Die Patient/innen wurden darauf hingewiesen, dass sie die Anwendungen zu den Tageszeiten "früh", "mittags", "nachmittags" und "abends" durchführen sollten. Verschiedene Anwendungen direkt hintereinander sollten vermieden werden. Zwischen den einzelnen Anwendungen war eine Pause von mindestens 1,5 Stunden einzuhalten.

Die durchgeführten Anwendungen wurden in einem Tagebuch spezifiziert nach Tageszeiten abgefragt.

4.7 Begleittherapien

Eine neu begonnene physikalische oder/und physiotherapeutische Therapie oder eine Veränderung der laufenden Therapie während der Beobachtungsstudie führte zum Ausschluss des/der Patienten/in.

Die regelmäßige Medikation zur Behandlung der PNP und deren Begleitsymptome sollte mindestens vier Wochen vor Aufnahme in die Studie begonnen werden und unverändert über den Studienzeitraum fortgeführt werden. Eine unregelmäßige Bedarfsmedikation gegen Schmerzen durfte variabel eingenommen werden.

Zu den Medikamenten zur Behandlung der PNP und deren Begleitsymptome gehörten alle Arten von Analgetika (zentral und peripher wirksame), Antiepileptika, Antidepressiva, neurotrope Medikamente und Alpha-Liponsäure (oral und i.v.).

Eine erneute Exposition mit der Noxe, die die PNP ausgelöst hatte (z.B. Alkohol, Chemikalien, Schwermetalle) führte zum Ausschluss des/der Patienten/in.

³⁷ Brüggemann W. 1986

4.8 Untersuchungsparameter

4.8.1 Primärer Wirksamkeitsparameter

- *Beschwerdesummenscore*: Der primäre Zielparameter war die Summe der insgesamt vorliegenden polyneuropathischen Beschwerden. Auf einer Skala von 0-10 (0 = keine Beschwerden, 10 = stärkste Beschwerden) schätzen die Patient/innen selbst das Ausmaß folgender vier Beschwerden ein: Taubheitsgefühl/Gefühllosigkeit, Schweregefühl/Schwellungsgefühl, Missempfindungen, Schmerz.

4.8.2 Sekundäre Wirksamkeitsparameter

- *Polyneuropathischer Untersuchungsscore (PUS)*: Bei Einschluss und Abschluss wurden die durch die PNP entstandenen neurologischen Defizite an den unteren Extremitäten mit dem polyneuropathischen Untersuchungsscore (PUS) festgehalten. Dafür wurden folgende Befunde mittels standardisierter Untersuchungsmethoden erhoben: Motorik der Fuß- und Zehenextensoren/-flexoren, Achillessehnenreflex, Vibrationsempfinden am Großzehengrundgelenk, Oberflächensensibilität, Temperaturempfinden und Schmerzempfinden am Fußrücken. Die Befunde wurden anhand einer Skalierung von 0-2 dokumentiert, summiert und die Ergebnisse aus Einschluss- und Abschlussuntersuchung miteinander verglichen.
- *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*: Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient/innen wurde mittels 36-Item ShortForm (SF-36) - Fragebogen in Woche 0, 4, 8 und 12 erhoben. Dieser Fragebogen deckt die Bereiche körperliche und psychische Gesundheit ab.
- *Praktikabilität*: Inwieweit die Patient/innen die Durchführung einer Kneipp-schen Therapie akzeptierten, wurde überprüft, indem Art und Häufigkeit der hydrotherapeutischen Anwendungen (Anwendungsprotokoll) täglich während der gesamten Studie dokumentiert wurden.

- *Untergruppenvergleich:* Veränderungen der polyneuropathischen Beschwerden in den Untergruppen des Beschwerdesummscores. Untersucht wurde Taubheit, Schweregefühl, Missempfindungen und Schmerz.
- *Verträglichkeit:*
 - Dokumentation von unerwünschten bzw. schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unter der Hydrotherapie: Visitenabfrage Wo 1, Wo 4, Wo 8 und Wo 12 (nur WG)
 - Einschätzung der Verträglichkeit durch Patient/in und Arzt/Ärztin: Visitenabfrage am Ende der Studie bei SBG Wo 8 oder WG Wo 12 (nur WG)

4.9 Untersuchungsverfahren/Messinstrumente

4.9.1 Medizinische Anamnese

Bei Einschluss wurden die demographischen Daten, Anamnese bezüglich der PNP (Ätiologie, zeitlicher Verlauf, medikamentöse und physikalische Therapie der PNP und die Art der polyneuropathischen Beschwerden) im CRF dokumentiert. Operationen, Begleiterkrankungen und derzeitige medikamentöse Therapien wurden zur Überprüfung der Ausschlusskriterien erfragt.

4.9.2 Beschwerdefragebogen

Der primäre Zielparameter war die Summe der insgesamt vorliegenden polyneuropathischen Beschwerden. Auf einer Skala von 0-10 (0 = keine Beschwerden, 10 = stärkste Beschwerden) schätzen die Patient/innen selbst das Ausmaß folgender vier Parameter ein: Taubheitsgefühl/Gefühllosigkeit, Schweregefühl/Schwellungsgefühl, Missempfindungen und Schmerz. Die Skalierung von 0-10 wird international zur Einschätzung von Schmerzzuständen und auch insbesondere bei polyneuropathischen Beschwerden benutzt³⁸. Die Auswahl der Parameter orientiert sich an dem in großen Studien verwendeten Total Symptom Score (numbness, burning,

³⁸ Abuaisha BB, Costanzi JB. 1998; 115-121, Otto M Bach FW. 2004; 285-288, Ziegler D, Nowak H. 2004; 114-121

paraesthesia, pain³⁹). Spezielle Fragebögen zu den polyneuropathischen Beschwerden erfassen „burning“ unter „pain“, wie auch in diesen vorliegenden Studien⁴⁰. Im deutschsprachigen Raum werden die Beschwerden „Schweregefühl/Schwellungsgefühl“ im Rahmen der PNP häufig von Patient/innen genannt, sodass sie als vierter Parameter abgefragt wurden. Die Beschwerden wurden differenziert für rechtes und linkes Bein, sowie für Zehen, Füße und Beine erfasst, sodass sich pro Parameter eine Summe von max. 60 ergab. Die Summe aller vier Parameter wurde addiert (max. 240) und stellte die Summe der insgesamt vorliegenden polyneuropathischen Beschwerden dar. Die Patient/innen schätzten ihre Beschwerden bei Einschluss, Visite Wo 0, Visite Wo 4, Visite Wo 8 und Visite Wo 12 bei der WG ein.

4.9.3 Polyneuropathischer Untersuchungsscore (PUS)

Bei Einschluss und Abschluss wurden die durch die PNP entstandenen neurologischen Defizite an den unteren Extremitäten mit dem polyneuropathischen Untersuchungsscore (PUS)⁴¹ festgehalten. Folgende Befunde wurden mittels standardisierter Untersuchungsmethode erhoben: Motorik der Fuß - und Zehenextensoren/flexoren, Achillessehnenreflex, Vibrationsempfinden am Großzehengrundgelenk, Oberflächensensibilität, Temperaturempfinden und Schmerzempfinden am Fußrücken. Die Befunde wurden anhand der am häufigsten in der Literatur beschriebenen Skalierung⁴² von 0-2 für das rechte und linke Bein getrennt dokumentiert. Die sich ergebende Summe aus den sechs untersuchten Bereichen (max. 24) der Einschlussuntersuchung wurden mit dem Ergebnis der Abschlussuntersuchung verglichen.

4.9.4 36-Item Short Form (SF-36)-Fragebogen zum Gesundheitszustand

Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patient/innen wurde der SF-36 bei Wo 0, Wo 4, Wo 8 und Wo 12 eingesetzt. Dieser Fragebogen ist ein

³⁹ Ziegler D et al. 2004;114-121

⁴⁰ Galer BS, Jensen MP. 1997; 332-338, Bouhassira D, Attal N. 2004; 248-257

⁴¹ Meijer J.G, Bosma E. 2003; 697-701

⁴² Meijer J.G, Bosma E. 2003; 697-701

validiertes, krankheitsübergreifendes Messinstrument⁴³. Er umfasst acht Dimensionen, die sich konzeptionell in die Bereiche "körperliche Gesundheit" und "psychische Gesundheit" mittels Summenscores einordnen lassen: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden.

4.9.5 Patient/innentagebuch

Die Patient/innen dokumentierten ihre täglichen Anwendungen. Im Tagebuch erfasst wurden mit der oben genannten Skalierung von 0-10 die polyneuropatischen Beschwerden (Taubheitsgefühl/Gefühllosigkeit, Schweregefühl/Schwellungsgefühl, Missempfindungen und Schmerz) vor und direkt nach jeder Anwendung. Außerdem erfasst wurde die Art und Anzahl der Anwendungen.

4.9.6 Temperaturfragebogen

In einem kurzen Fragebogen mit acht Fragen wurde einmalig bei Einschluss das Temperaturempfinden der Patient/innen erfragt. Der Fragebogen wurde in einer Studie über Fragebögen zur Konstitution aus unserer Abteilung von Hoffmann validiert⁴⁴.

4.9.7 Schlafstörungen

Patient/innen berichteten oft über einen gestörten Nachtschlaf durch die polyneuropathischen Beschwerden. Bei Wo 0, Wo 4, Wo 8 und Wo 12 (WG) wurde auf einer Skala von 0-6 (0 = keine Schlafstörungen, 6 = Gefühl von Schlaflosigkeit) die Qualität des Schlafs erfragt.

4.9.8 Elektrophysiologische Untersuchung

Aus dem Befund der ambulant durchgeführten elektrophysiologischen Untersuchung wurde entnommen, ob es sich um eine axonale, demyelinisierende oder gemischte PNP handelte. Das Ergebnis wurde im CRF dokumentiert.

⁴³ Ware, Sherbourne.1992; Bullinger, Kirchberger. 1998

⁴⁴ Hoffmann C, Rosenberger A. 2002; 37-44

4.9.9 Körperliche Untersuchung

Die allgemeine körperliche Untersuchung wurde während der Einschlussvisite durchgeführt und umfasste folgende Punkte: Größe, Gewicht, Haut, Augen, Lunge, Herz, Abdomen, Pulsstatus, periphere Venen, Motorik, Reflexe, Koordination, Gang und vegetative Zeichen. Eventuelle pathologische Befunde wurden beschrieben.

Bei Einschluss und Abschluss wurden die durch die PNP entstandenen neurologischen Defizite an den unteren Extremitäten mit dem polyneuropathischen Untersuchungsscore (siehe oben) festgehalten. Vitalzeichen wie Herzfrequenz und Blutdruck wurden bei Einschluss und Abschluss erhoben.

4.9.10 Labordaten

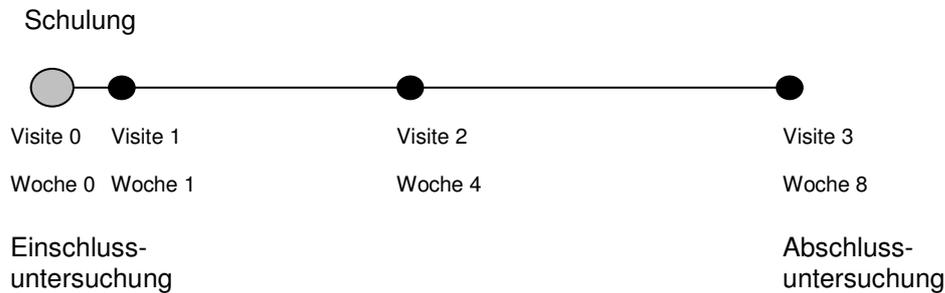
Zum Ausschluss einer Glukosurie, sowie eines akuten Harnwegsinfektes wurde bei Wo 0 (SBG), bzw. Wo 4 (WG) eine Urinuntersuchung in Form eines Urinstix durchgeführt. Weitere Laboruntersuchungen waren nicht vorgesehen.

4.9.11 Dokumentation zur Verträglichkeit und Praktikabilität

Die Patient/innen wurden bei Studienabschluss nach der Verträglichkeit und Praktikabilität gefragt (sehr gut, gut, mäßig, schlecht), und ob sie die Therapien weiterführen werden. Es erfolgte eine Dokumentation von unerwünschten bzw. schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unter der Hydrotherapie (Wo 1 (SBG), Wo 4 (SBG), Wo 5 (WG) und Wo 8 (SBG+WG) und Wo 12 (WG)).

4.10 Studienablauf

Sofortbehandlungsgruppe



Wartegruppe

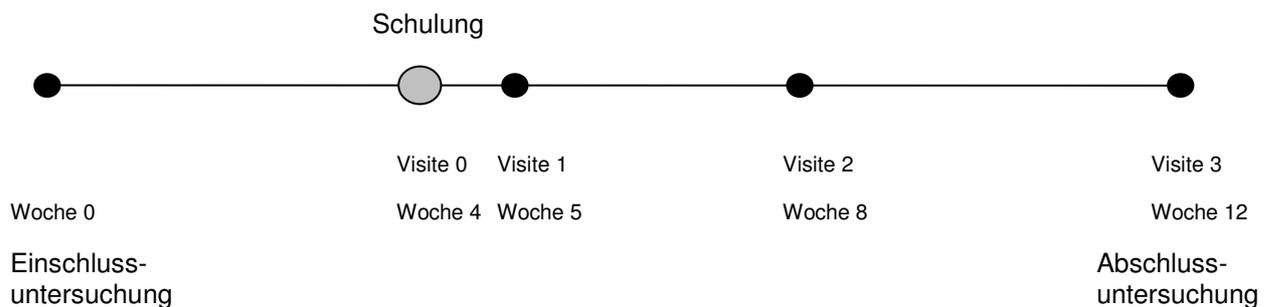


Abbildung 1: Studienablauf

4.10.1 Einschlussuntersuchung/Screening

Die Patient/innen wurden körperlich untersucht und in einem persönlichen Gespräch von der Prüffärztin aufgeklärt. Nach einer schriftlichen Einverständniserklärung wurden sie eingeschlossen und randomisiert. Sie erhielten eine mündliche Unterweisung bezüglich der Bearbeitung der Fragebögen und des Tagebuchs. Die Patient/innen füllten selbstständig den Beschwerdefragebogen über die polyneuropathischen Beschwerden, den Fragebogen über die Temperaturempfindungen sowie den SF 36 aus.

4.10.2 Visite 0, Tag 0 bzw. Woche 4

Die Patient/innen erhielten in Visite 0 eine standardisierte praktische und schriftliche Unterweisung in der Durchführung der Kneippanwendungen durch in Hydrotherapie ausgebildetes Fachpersonal.

Mit den Patient/innen der SBG fand diese Visite maximal 14 Tage nach Einschluss statt. Die Patient/innen der WG wurden nach mindestens vier Wochen, maximal sechs Wochen nach der Einschlussuntersuchung einbestellt.

In der Visite 0 wurde nach Änderungen bei der Begleitmedikation gefragt. Die Patient/innen füllten erneut den Beschwerdefragebogen über ihre polyneuropathischen Beschwerden, sowie den SF 36 aus. Wenn die Einschlussuntersuchung länger als 8 Tage her war, also in jedem Fall bei den Patient/innen der WG wurde die Urinuntersuchung und der neurologische Untersuchungsscore erneut durchgeführt.

4.10.3 Telefonische Visite 1, Woche 1 bzw. Woche 5

Innerhalb der ersten Woche nach Visite 0 erfolgte eine telefonische Rücksprache zur Evaluation der bisher durchgeführten Wasseranwendungen und zu unerwünschten Ereignissen. Fragen zu den Anwendungen oder der Bearbeitung von Fragebogen und Tagebuch wurden geklärt.

4.10.4 Visite 2, Woche 4 bzw. Woche 8

Die Patient/innen wurden am Tag 28 (± 3) bzw. Tag 56 (+3) einbestellt und nach Änderung der Begleitmedikation und unerwünschten Ereignissen befragt. Die Durchführung der Hydrotherapieanwendung wurde überprüft. Die Patient/innen füllten wieder den Beschwerdefragebogen, sowie den SF 36 aus. Die ausgefüllten Fragebögen und die Führung des Tagebuches wurden besprochen.

4.10.5 Abschluss, Visite 3, Woche 8 bzw. Woche 12

Die Patient/innen wurden am Tag 56 (± 3) bzw. am Tag 84 (+3) nach Zustand, Änderung der Begleitmedikation und unerwünschten Ereignissen befragt. Die Patient/innen und die Ärztin schätzten die Wirksamkeit und Verträglichkeit der angewandten Hydrotherapie ein. Die Patient/innen wurden zur Praktikabilität der häuslichen Anwendung befragt, und ob sie die Therapien weiterführen werden. Es erfolgte die Abschlussuntersuchung. Die ausgefüllten Fragebögen und das Tagebuch wurden eingesammelt und durchgesprochen.

4.11 Beendigung der Studie

Jede/r Patient/in konnte aus eigener Entscheidung jederzeit aus der Studie ausscheiden. Bei unerwünschten Ereignissen oder Auftreten einer interkurrenten Erkrankung wurden Patient/innen ausgeschlossen.

Falls sich die regelmäßige Begleitmedikation in Dosis und Frequenz veränderte oder neue physikalische und physiotherapeutische Therapien begonnen wurden, durfte der/die Patient/in nicht weiter an der Studie teilnehmen.

4.12 Unerwünschte Ereignisse

4.12.1 Definition

Ein **unerwünschtes Ereignis** ist jede Art von Verschlechterung der individuellen, vor Studienbeginn festgestellten Befindlichkeit des/der Patienten/in.

Ein **schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis** ist jedes unerwünschte Ereignis bei der Anwendung einer Behandlung, das den Tod zur Folge hat, eine lebensbedrohliche Begleiterscheinung darstellt, eine stationäre Behandlung des/der Patienten/in oder deren Verlängerung zur Folge hat oder zu einer bleibenden oder signifikanten Behinderung/Arbeitsunfähigkeit führt. Klinisch relevante Ereignisse, die nicht zum Tod führen, keine Lebensbedrohung darstellen und keine Hospitalisierung notwendig machen, gelten als schwerwiegende Begleiterscheinungen, wenn sie nach der Beurteilung des/der Arztes/Ärztin den/die Patienten/in gefährden können und medizinische Maßnahmen erforderlich machen, um eine der oben genannten Folgen zu vermeiden.

4.12.2 Erfassung

- Jedes unerwünschte Ereignis wurde separat ausführlich dokumentiert:
- Zeitverlauf (Datum des Auftretens, Dauer/Ende des Ereignisses, einmalig/intermittierend/dauernd)
- Intensität (leicht/mittel/stark), schwerwiegendes Ereignis (ja/nein)
- Unerwartetes Ereignis (ja/nein)

- Maßnahmen (keine/Häufigkeit reduziert, Anwendung unterbrochen, abgesetzt)
- Kausalzusammenhang mit der Anwendung/Medikation (keiner/unwahrscheinlich/möglich/wahrscheinlich/gesichert)
- Gegenmaßnahmen (keine/medikamentös/sonstige)
- Hospitalisierung (nein/ja)
- Ausgang (vollständig wiederhergestellt, mit Nebenwirkungen, unerwünschtes Ereignis besteht noch, unbekannt).

4.13 Biometrisches Konzept

Die Auswertung erfolgte standardisiert mit den Statistikprogrammen SAS.

Die Auswertung erfolgte für alle eingeschlossenen Patient/innen mit den jeweils verfügbaren Daten. Subkollektive wurden weiter explorativ untersucht, wenn dies nach Abschluss der Erhebung für weitere Hypothesengenerierung zukünftiger Studien sinnvoll erschien.

Die erhobenen Daten wurden mittels statistischer Kennwerte beschrieben. Kontinuierliche Daten wurden mit Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum und Anzahl gültiger Werte beschrieben. 95%-Konfidenzbereiche wurden dargestellt, wenn sie die Darstellung sinnvoll ergänzten. Kategoriale Daten wurden mittels absoluter und prozentualer Häufigkeiten dargestellt.

Alle auftretenden unerwünschten Ereignisse wurden einzeln beschrieben.

4.13.1 Auswertung der Parameter

Primärer Zielparameter

- *Beschwerdesummenscore*: Primärer Zielparameter dieser Interventionsstudie war der sich aus dem Beschwerdefragebogen ergebende Summenscore der polyneuropathischen Beschwerden in beiden Untersuchungsgruppen (SBG, WG) mit einem Range von 0 bis 240. Für die SBG und die WG wurden die Differenz des Beschwerdescores zwischen Wo 0 und Wo 4 gebildet. Die beiden Differenzen wurden auf signifikante Unterschiede zwischen den

Gruppen mit dem Mann-Whitney U Test geprüft. In der statistischen Auswertung wurden die 95% Konfidenzintervalle (KI) des Beschwerdesummscores für beide Gruppen pro Visite berechnet. Diese unteren und oberen Werte zeigen an, welche Werte des Beschwerdesummscores bei gleicher Therapieform mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % in weiteren Untersuchungen zu erwarten sind.

Sekundäre Zielparameter

- *Polyneuropathischer Untersuchungsscore (PUS)*: Der PUS erhebt die Funktionalität der Motorik und der Reflexe sowie die Empfindungen der Vibration, Oberflächensensibilität, Temperatur und der Schmerzen (0 = normal, 1 = vermindert / verstärkt, 2 = fehlend) an beiden Körperseiten. Die Summe der Einzelbewertungen ergibt den PUS pro Patient/in (Maximum = 24).
- *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*: Der zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität benutzte validierte Fragebogen SF36 wurde standardisiert mittel eines SAS Programms ausgewertet. Die interne Konsistenz (Cronbachs α) der Subskalen liegt zwischen $\alpha= 0.57$ und $\alpha= 0.94$.
- *Praktikabilität*: Die Einschätzung der einzelnen Anwendungen durch die Patient/innen wurde am Studienende abgefragt.

Explorative Zielparameter

- Die einzelnen Parameter des Beschwerdefragebogens (Taubheitsgefühl, Schwellungsgefühl, Missempfinden und Schmerz) wurden analog dem Beschwerdescore ausgewertet.
- Für sämtliche Patient/innen wurden die Veränderungen des Beschwerdescores sowie des Untersuchungsscores zwischen Visite 0 und Abschluss mit dem Wilcoxon Vorzeichenrangtest auf intraindividuelle Veränderungen hin untersucht.

4.13.2 Fallzahl

Studien zu Polyneuropathie und Kneipptherapie lagen zur daraus abzuleitenden Kalkulation der Fallzahl in der Literatur nicht vor. Wir postulierten auf Basis von

Studien zu Polyneuropathie mit anderen als wirksam belegten nicht pharmakologischen Therapien sowie subjektiven kasuistischen Einschätzungen der Wirkung der Kneipp-Hydrotherapie von Patienten aus der eigenen Klinik eine Effektgröße nach Cohen von $d=0,8$.

Unter Annahme einer zweiseitigen Testung auf einem Signifikanzlevel von 0,05 sollten bei der angenommenen Effektgröße nach Cohen von 0,8 und einer Power von 80% gemäß n-Query Advisor 4,0 26 Patient/innen pro Gruppe beobachtet und ausgewertet werden.

Unter Berücksichtigung einer postulierten Drop-out-Rate von 10% sollten $n= 57$ Patienten eingeschlossen werden, hierbei mindestens je 26 Patient/innen mit abgeschlossener Zwischenuntersuchung Visite 0 der WG (abgeschlossene WG nach vier Wochen) bzw. Visite 2 (SBG vier Wochen nach Therapiebeginn).

5 Ergebnisse

5.1 Auswertungskollektive

Es wurden 64 Patient/innen in diese Studie eingeschlossen. Die Patient/innen wurden nach Einschluss randomisiert und einer der beiden Prüfgruppen zugeteilt, dabei waren 30 Patient/innen in der WG und 34 Patient/innen in der SBG. Sechs Dokumentationsbögen der Patient/innen waren unvollständig ausgefüllt und deshalb nicht auswertbar. Es wurden jeweils 29 Patient/innen auf die zwei Gruppen verteilt. Die Studie wurde von 43 Patient/innen protokollgemäß abgeschlossen (PP). Davon waren 19 in der WG und 24 in der SBG. Es konnten insgesamt 29 Patient/innen aus der SBG nach vier Wochen Therapie (Visite 2) mit 29 Patient/innen aus der WG nach vier Wochen Wartezeit (Baseline) verglichen werden (Abb. 2 und 3).

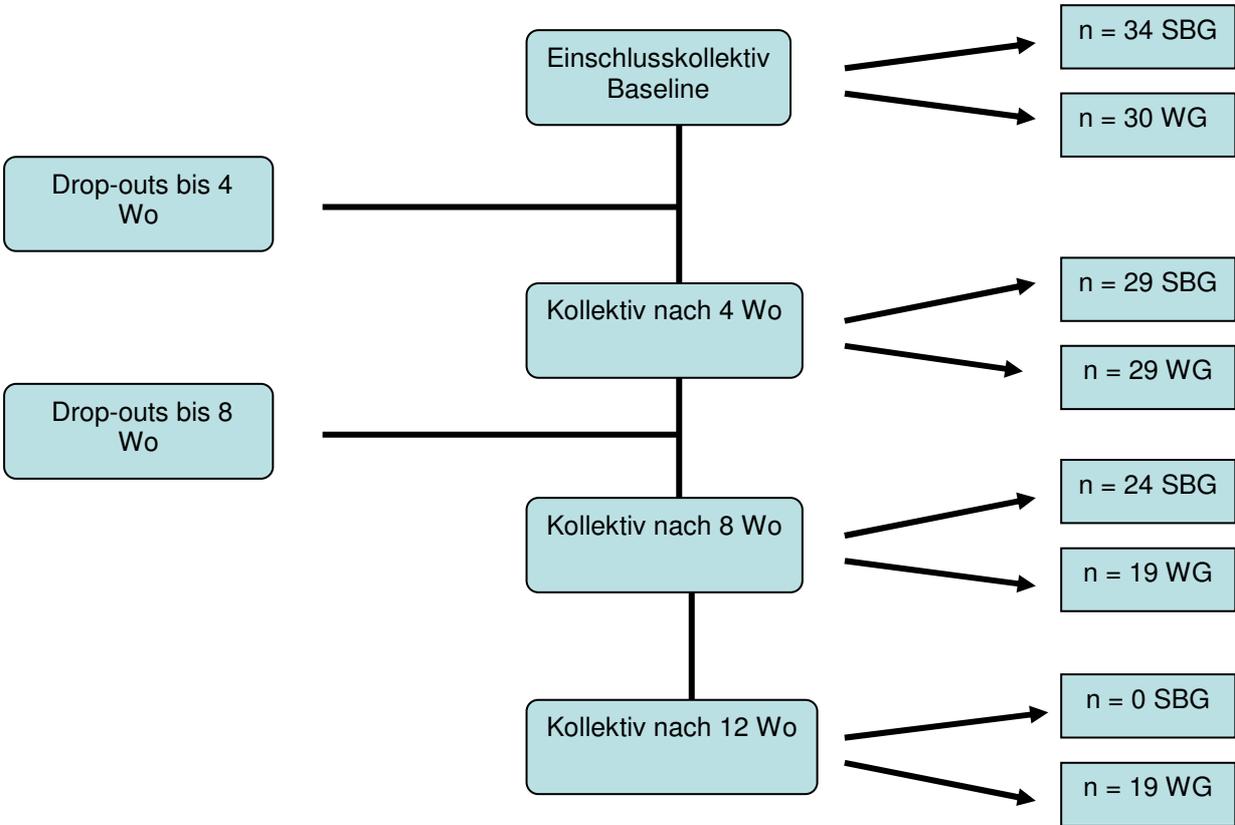


Abbildung 2: Patient/innen - Drop-outs

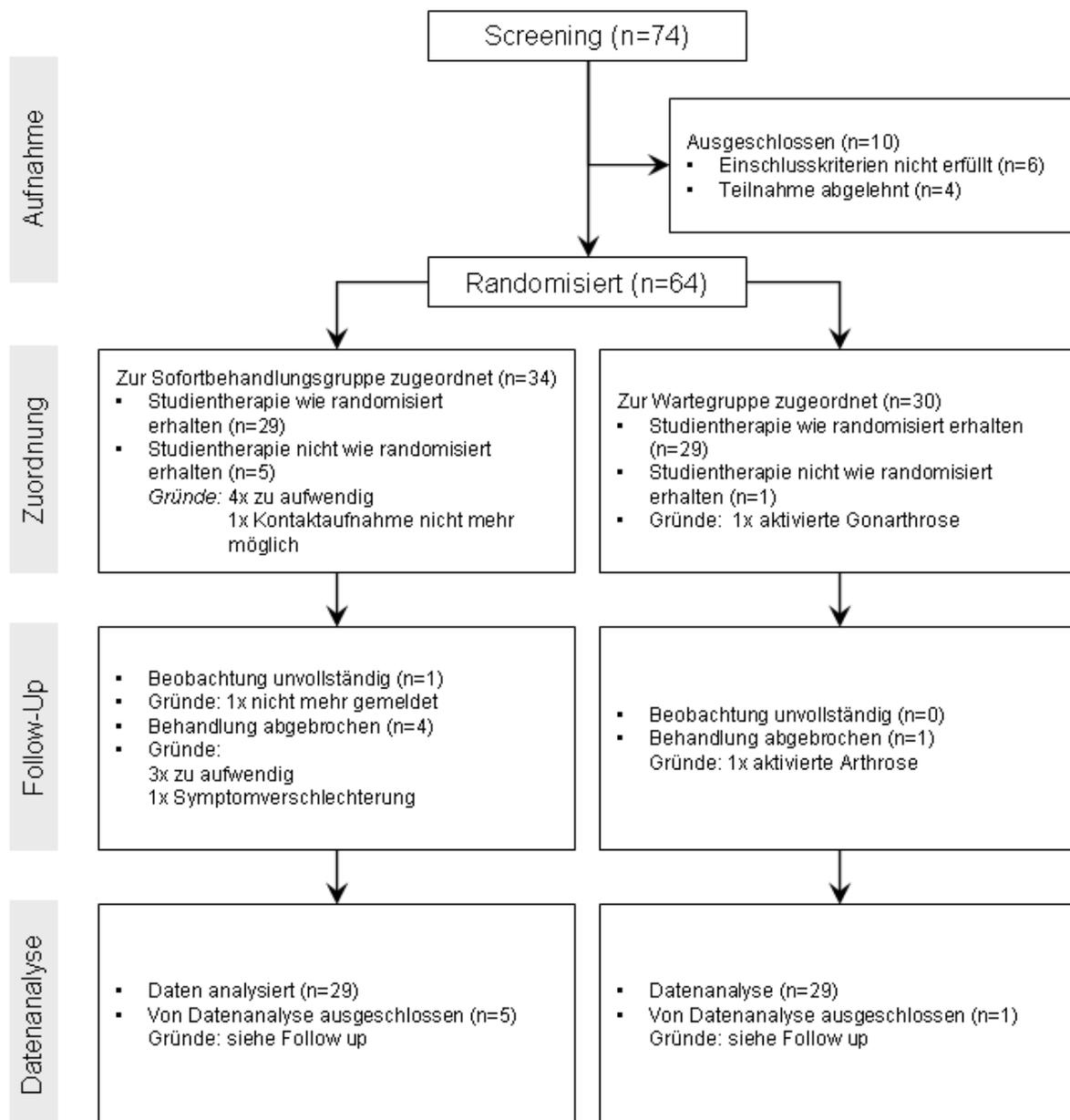


Abbildung 3: CONSORT-Diagramm

5.1.1 Drop-outs

Insgesamt 21 Patient/innen (2, 3, 4, 5, 7, 13, 17, 20, 23, 26, 27, 28, 33, 34, 48, 50, 52, 57, 58, 60, 63) brachen die Studie ab oder wurden nur eingeschränkt in der Auswertung berücksichtigt (Tab. 1). Davon befanden sich 11 in der WG und 10 in der SBG.

	Gesamtzahl	SBG	WG
Rücknahme der Einwilligung	0	0	0
Unerwartete Besserung der Beschwerden	0	0	0
Mangelnde Wirksamkeit	1	1	0
Unerwünschte Ereignisse	9	4	5
Ein-/Ausschlusskriterien nicht erfüllt	0	0	0
Patient/in nicht erschienen/ Non-Compliance	7	4	3
Andere Gründe	4	1	3
SBG: Sofortbehandlungsgruppe; WG: Wartegruppe			

Tabelle 1: Gründe für Drop-out

Bezüglich **unerwünschter Ereignisse**, die zum Studienabbruch führten, gab es in der WG einen Patienten Nr. 3, bei dem ein Zusammenhang zwischen Hydrotherapie und unerwünschtem Ereignis wahrscheinlich war. Bei diesem hatte sich seine Inkontinenz verschlechtert. Die anderen vier Patient/innen hatten Ereignisse, bei denen ein Zusammenhang eher unwahrscheinlich war. Patient Nr. 23 hatte eine depressive Episode, Patient Nr. 34 eine Netzhautablösung, Patienten Nr. 57 und Nr. 58 hatten wegen einer aktivierten Arthrose im Knie bzw. wegen neu diagnostizierten Knochenmetastasen die Therapie nie begonnen.

In der SBG brachen drei Patient/innen (Pat. Nr. 27, 48, 60) wegen Verschlechterung der Symptomatik während der Therapie die Studie ab. Bei diesen Patient/innen ist ein Zusammenhang mit der Therapie und dem unerwünschten Ereignis wahrscheinlich. Bei Patient Nr. 7 wurde ein Melanom diagnostiziert. Ein Zusammenhang mit der Hydrotherapie ist eher unwahrscheinlich.

Bezüglich **anderer Gründe** hatte Patient Nr. 2 nie mit der Therapie begonnen, weil er an einer anderen Studie teilnahm, bei der er finanziell entgolten wurde und dies zuvor nicht kenntlich machte. Patient Nr. 28 hatte wegen psychischer Überlagerung ebenfalls nie begonnen und Patient Nr. 52 hatte sofort wieder mit der Therapie aufgehört, da er die bestehenden Schmerzen kurzfristig mit Infusionen zu behandeln wünschte.

In der SBG beendete ein Patient (Nr. 20) die Studie, weil bei seiner Frau eine Krebserkrankung diagnostiziert wurde und der Patient keine Konzentration mehr für die Studie hatte.

5.2 Baseline Daten zu Demographie und Vorgeschichte

Bei den 64 eingeschlossenen Patient/innen wurden keine Ein- und Ausschlusskriterien verletzt. Alle Patient/innen gehörten der kaukasischen Ethnie an.

Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht

Insgesamt 23 (35,9%) der Teilnehmer/innen waren weiblich, 41 (64,1%) männlich. Im Mittel betrug das Alter der Patient/innen 63,4 Jahre, wobei der jüngste Patient 32 und der älteste Patient 74 Jahre alt waren. Die Patient/innen waren im Mittel 177 cm groß und 87,2 kg schwer, der mittlere Body Mass Index (BMI) betrug 27,8 für das Gesamtkollektiv (Tab. 2).

	WG (n=29)	SBG (n=29)	Nicht auswertbar (n=6)	Gesamt (n=64)
	MW (±SD)	MW (±SD)	MW (±SD)	MW (±SD)
Alter	63,0 (±7,7)	64,6 (±6,9)	59,7 (±14,5)	63,4 (±8,2)
Körpergröße (cm)	177,0 (±7,8)	177,0 (±10,0)	180,0 (±3,7)	177,0 (±8,6)
Körpergewicht (kg)	88,4 (±14,7)	85,7 (±18,4)	88,7 (±16,1)	87,2 (±16,3)
BMI (kg/m ²)	28,2 (±2,4)	27,6 (±1,8)	27,4 (±1,0)	27,8 (±2,1)
WG: Wartegruppe; SBG: Sofortbehandlungsgruppe; MW: Mittelwert; SD: Standard Deviation; n: Anzahl Patient/innen; BMI: Body Mass Index				

Tabelle 2: Demographische Daten

Einschränkung und Behinderung im alltäglichen Leben

Bei 41 Patient/innen (64,1%) bestand eine Behinderung und 34 der Patient/innen (53,1%) hatten einen Schwerbehindertenausweis (16 Patient/innen der SBG und 17 Patient/innen der WG). Keiner der Patient/innen war pflegebedürftig.

Erwerbstätigkeit

Je 3,1% der Patient/innen gingen einer Voll- oder Teilzeitbeschäftigung nach, 3,1% waren Hausfrauen und 6,3% waren berentet. Insgesamt 79,7% der Patient/innen waren nicht beschäftigt und 4,7% waren selbstständig tätig.

Genussmittel (Alkohol/Nikotin)

Von den 64 Patient/innen gaben 37 (57,8%) an, nie Alkohol zu trinken, 27 Patient/innen (42,2%) gaben an Alkohol zu trinken, davon 20 Patient/innen (31,3%) regelmäßig 1-2 Bier pro Tag, 9 (14,1%) 1-2 x wöchentlich, 8 (12,5%) 1-3 x monatlich und ein Patient (1,6%) mehr als zwei Bier pro Tag.

10 Patient/innen (15,6%) gaben an zu rauchen, davon 2 (3,1%) mehr als 20 Zigaretten, 4 (6,3%) rauchten 10 - 20 Zigaretten, 3 (4,7%) 5 -10 Zigaretten und 1 (1,6%) 1 - 5 Zigaretten. Von den 54 Nichtraucher/innen (84,4%) waren 22 Patient/innen (34,4%) ehemalige Raucher/innen.

5.3 Baseline Charakteristik und Daten

5.3.1 Diagnose bezüglich der Studienindikation

Die Grunderkrankungen, die bei den Patient/innen mit bestehender PNP zugrunde lagen, und deren Verteilung pro Behandlungsgruppe sind in Tabelle 3 bzw. 4 angeführt.

G60.0 Hereditäre sensomotorische Neuropathie	2 Patient/innen
G60.3 Idiopathische progressive Neuropathie	2 Patient/innen
G62.0 Neuropathie in Verbindung mit hereditärer Ataxie	4 Patient/innen
G62.2 PNP durch sonstige toxische Agenzien	6 Patient/innen
G62.8 Sonstige näher bezeichnete PNPs Strahlen, Critical illness PNP)	7 Patient/innen
G62.9 PNP, nicht näher bezeichnet (z.B. HIV, unklarer Ätiologie)	24 Patient/innen
G63.1 PNP bei Neubildung	2 Patient/innen
G63.2 Diabetische PNP	18 Patient/innen
G63.3 PNP bei sonstigen endokrinen und Stoffwechselkrankheiten	1 Patient/in
G63.8 PNP bei sonstigen klassifizierten Krankheiten (Niereninsuffizienz)	1 Patient/in
PNP: Polyneuropathie	

Tabelle 3: Grunderkrankungen

	Nicht auswertbar	SBG	WG	Gesamt
G60.0		2		2
G60.3	1	1		2
G62.0			4	4
G62.2		2	4	6
G62.8		5	2	7
G62.9	4	10	10	24
G63.1		1	1	2
G63.2		8	10	18
G63.3	1			1
G63.8		1		1
SBG: Sofortbehandlungsgruppe; WG: Wartegruppe				

Tabelle 4: Grunderkrankungen pro Behandlungsgruppe

Die Hauptursachen der PNP waren entweder nicht geklärt (24 Patient/innen entspricht 37,5%) oder es lag ein Diabetes mellitus zugrunde (18 Patient/innen entspricht 28,%).

5.3.2 Daten der ersten Diagnosestellung und der ersten Beschwerden

Die Patient/innen gaben an im Mittel seit 7,9 Jahren an polyneuropatischen Beschwerden zu leiden und dass vor 6,1 Jahren im Mittel die Diagnose gestellt wurde.

5.3.3 Bisherige Therapien

Physiotherapeutische Anwendungen

Wie in Tabelle 5 gezeigt, hatten 33 Patient/innen (51,6%) während ihres Krankheitsverlaufes schon mindestens sechs physiotherapeutische Anwendungen erhalten, 31 Patient/innen (48,4%) keine.

	n	Physiotherapeutische Anwendungen, n (%)	
		Ja	kA
Nicht auswertbar	6	4 (66,7)	2 (33,3)
SBG	29	14 (48,3)	15 (51,7)
WG	29	15 (51,7)	14 (48,3)
Gesamt	64	33 (51,6)	31 (48,4)
SBG: Sofortbehandlungsgruppe, WG: Wartegruppe; kA: keine Angaben			

Tabelle 5: Physiotherapeutische Anwendungen

Medikamentöse Therapien

Unter medikamentöser Therapie wurden alle medikamentösen Therapien verstanden, die sowohl die polyneuropathischen Symptome als auch die zugrunde liegende Erkrankung positiv beeinflussen sollten.

Insgesamt 48 Patient/innen hatten eine medikamentöse Therapie, 16 noch nie eine medikamentöse Therapie erhalten (Tab. 6 und 7). Die zu Beginn der Studie eingenommenen Medikamente zur Behandlung der PNP und ihrer Grunderkrankung wurden während der gesamten Studiendauer fortgesetzt. Eine Veränderung der Medikation war ein Ausschlusskriterium.

	n	Medikamentöse Therapie, n (%)	
		nein	ja
Nicht auswertbar	6	1 (16,7)	5 (83,3)
SBG	29	7 (24,1)	22 (75,9)
WG	29	8 (27,6)	21 (72,4)
Gesamt	64	16 (25,0)	48 (75,0)
SBG: Sofortbehandlungsgruppe, WG: Wartegruppe			

Tabelle 6: Medikamentöse Therapie

Folgende Medikamente wurden eingenommen:

Medikament	Anzahl der Patient/innen
alpha-Liponsäure oral	20
alpha-Liponsäure i.v.	5
Vitamine	2
Neurotrope Mittel davon	23
Keltican (Uridin,Cytidin)	5
Carbamazepin	4
Gabapentin	14
Opiate	2
Antidepressiva	3
Tetrazepam	1
Orale Antidiabetika	13
Insulin	11
Azathioprin	2
Cortison	2
Immunglobuline	3

Tabelle 7: Eingenommene Medikamente

Auf die Frage, welche Therapien am besten geholfen haben, gaben die Patient/innen Folgendes an: Von den 64 Patient/innen gaben 45 Patient/innen (70,3%) an, keine Minderung der Symptome mit Hilfe von medikamentösen Therapien erreicht zu haben. In diesem Kollektiv sind jedoch auch Patient/innen enthalten, die noch nie eine Therapie bekommen hatten (16 Patient/innen keine medikamentöse Therapie und 31 Patient/innen keine physiotherapeutische Therapie). 4 Pati-

ent/innen gaben an, auf alpha-Liponsäure Infusionen und 2 Patient/innen auf alpha-Liponsäure Tabletten positiv reagiert zu haben, 9 Patient/innen profitierten von Schmerzmitteln, 5 von Physiotherapie und 2 von anderen Therapieverfahren.

5.3.4 Begleit- und Vorerkrankungen

Bei den Patient/innen, die an der Studie teilnahmen, bestanden sowohl in der SBG als auch in der WG eine erhebliche Anzahl von Begleit- und Vorerkrankungen. Hauptsächlich litten die Patient/innen an kardiovaskulären, muskuloskeletalen, gastrointestinalen, endokrinologischen und neurologischen Erkrankungen. Das Spektrum und die Anzahl der Erkrankungen waren sowohl in der SBG, als auch in der WG ähnlich verteilt.

54 Patient/innen hatten eine medikamentöse Therapie der Begleiterkrankungen während der Studie bzw. maximal vier Wochen vor der Studie erhalten. Die Patient/innen, die eine medikamentöse Therapie der Begleiterkrankungen hatten waren prozentual gleichmäßig auf die Therapie und die WG verteilt.

5.3.5 Diagnostik

Elektroneurographie (ENG) und Elektromyographie (EMG)

Die Patient/innen mussten zum Einschluss in die Studie einen pathologischen Befund in der ENG oder EMG nachweisen. Alle Patient/innen waren aus diesem Grunde im Verlauf ihrer Erkrankung entweder in ambulanter oder stationärer neurologischer Behandlung. Der Befund konnte jedoch auch schon längere Zeit zurückliegen. Da die Patient/innen wegen fehlender Konsequenzen keinen Sinn darin sahen, eine erneute ENG oder EMG durchführen zu lassen, begnügten wir uns mit einem einmaligen Nachweis der PNP. Die meisten Patient/innen (34 Patient/innen, 53,1%) litten an einer gemischtformigen nervalen Schädigung (Axon und Myelin betroffen), 20 Patient/innen (31,9%) an einer axonalen und 10 Patient/innen (15%) an einer demyelinisierenden PNP.

Körperliche Untersuchung

Die gesamte körperliche Untersuchung wurde beim Einschluss einmalig durchgeführt.

Bei der körperlichen Untersuchung zeigten die Vitalparameter zu Beginn der Studie mit einem mittleren systolischen Druck von 147 mm Hg SD 19,4 mmHg und einem mittleren diastolischen Druck von 74 mm Hg SD 8,5 mmHg im Mittel hypertone systolische Blutdruckwerte. Diese können im Zusammenhang mit der hohen Anzahl an kardiovaskulären Begleiterkrankungen gesehen werden. Die Patient/innen, die an einem arteriellen Hypertonus litten, schienen trotz medikamentöser Therapie nicht ausreichend genug eingestellt gewesen zu sein. Bei der weiteren körperlichen Untersuchung waren vor allem im Bereich der Motorik, Reflexe, Koordination, Gang und vegetativen Zeichen pathologische Befunde vorhanden, die mit der PNP im Zusammenhang zu sehen waren. Diese Befunde waren jedoch nicht so gravierend, dass sie zu einem Ausschluss geführt hätten.

5.4 Ergebnisse im Verlauf

Mit 91,5 Scorepunkten hatte die WG den höchsten mittleren Wert des Beschwerdesummscores während der Einschlussvisite. Bis zu Beginn der Therapie fiel dieser mittlere Summscorewert leicht auf 90,8 Punkten ab. Im Vergleich dazu hatte die SBG einen mittleren Ausgangswert von 87,5 Scorepunkten. In beiden Gruppen kam es zu einer Verminderung des Beschwerdesummscores während der Hydrotherapie. Nach ca. achtwöchiger Behandlung betrug der mittlere Beschwerdesummscore in der SBG 74,5 und in der WG 71,6 Scorepunkte (Tab. 8, Abb. 4 und 5).

Beschwerden - summenscore		Baseline Wo 0		Wo 4		Wo 8		Wo 12	
		n	MW±SD	n	MW±SD	n	MW±SD	n	MW±SD
Taubheitsgefühl	SBG	29	30,1±12,6	29	26,0±13,2	27	24,8±12,7	nz	nz
	WG	29	30,1±13,9	29	25,3±12,8	19	22,3±13,7	19	19,9±16,4
	Gesamt	29	30,1±13,9	58	27,7±12,8	48	24,5±13,4	46	22,8±14,4
Schweregefühl	SBG	29	16,8±16,5	29	17,6±15,5	27	15,6±15,0	nz	nz
	WG	29	18,8±15,0	29	20,0±15,0	19	17,7±16,1	19	14,6±16,2
	Gesamt	29	18,8±15,0	58	18,4±15,7	48	17,6±15,6	46	15,2±15,3
Missempfindung	SBG	29	24,9±16,4	29	21,9±15,1	27	20,1±14,1	nz	nz
	WG	29	24,5±15,4	29	26,7±14,1	19	22,8±15,3	19	21,3±16,8
	Gesamt	29	24,5±15,4	58	25,8±15,2	48	22,3±15,0	46	20,6±15,1
Schmerz	SBG	29	15,7±16,7	29	14,8±17,0	27	14,0±16,9	nz	nz
	WG	29	18,1±16,4	29	18,8±16,2	19	15,7±14,9	19	15,8±17,9
	Gesamt	29	18,1±16,4	58	17,2±16,4	48	15,2±16,0	46	14,7±17,1
Beschwerden	SBG	29	87,52±47,0	29	80,21±49,7	27	74,52±45,3	nz	nz
	WG	29	91,48±42,9	29	90,79±42,1	19	78,58±52,9	19	71,58±60,2
	Gesamt	29	91,48±42,9	58	89,16±44,3	48	79,56±50,5	46	73,30±51,4
95%-KI des Beschwerde- summenscores	SBG	U	69,6317	U	61,2831	U	56,5919	U	nz
		M	87,5172	M	80,2068	M	74,5185	U	nz
		O	105,4027	O	99,1306	O	92,4450	O	nz
	WG	U	75,1603	U	74,7621	U	53,0634	U	42,5763
		M	91,4827	M	90,7931	M	78,5789	M	71,5789
		O	107,8051	O	106,8240	O	104,0944	O	100,5814
Signifikanzen			0Wo-4Wo		4Wo-8Wo		0Wo-8Wo		4Wo-12Wo
p-Wert (absolute Differenzen)	SBG		0,086		0,017		0,001		
p-Wert (prozen- tuale Differenzen)			0,093		0,014		0,003		
			0Wo-8Wo		8Wo-12Wo		4Wo-12Wo		
p-Wert (absolute Differenzen)	WG		0,106		0,26		0,09		
p-Wert (prozen- tuale Differenzen)			0,09		0,29		0,06		

Wo: Woche; SBG: Sofortbehandlungsgruppe; WG: Wartegruppe; SD: Standard Deviation; n: Anzahl Patientinnen; nz: nicht zutreffend; 95% KI: 95% -Konfidenzintervalle des Beschwerdesummscores, U: unterer KI, M: Mittlerer KI, O: Oberer KI

Tabelle 8: Beschwerdesummscore

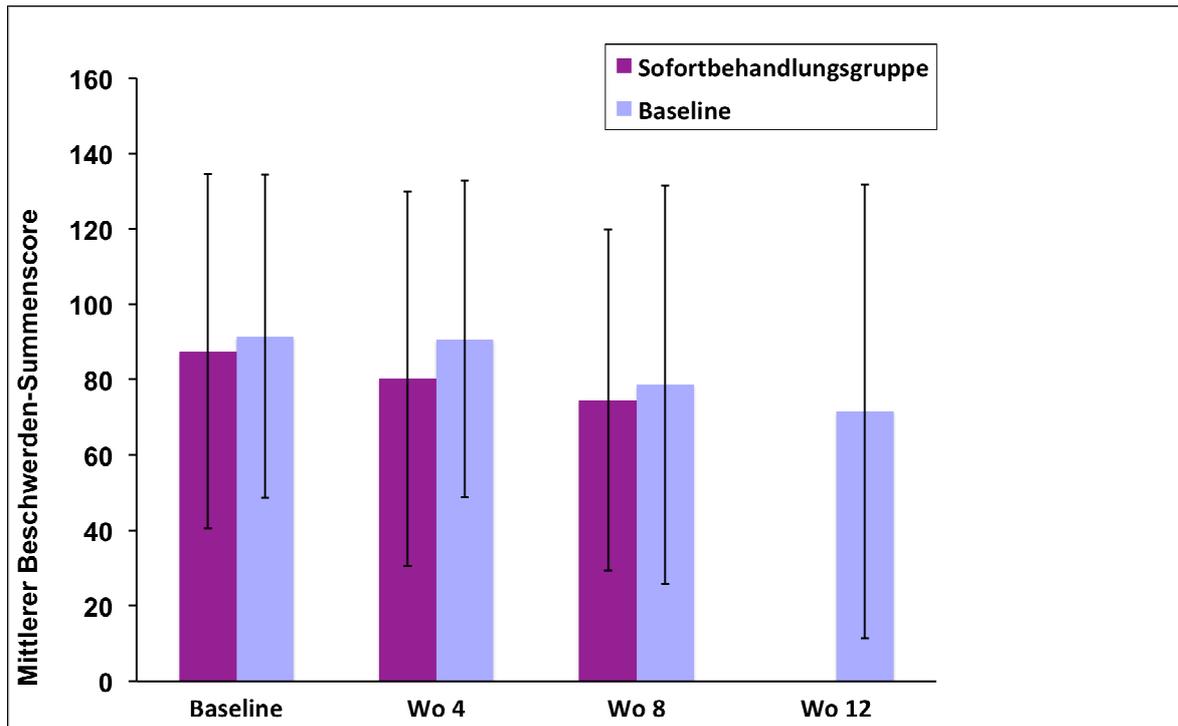


Abbildung 4: Mittlere Beschwerden-Summscores

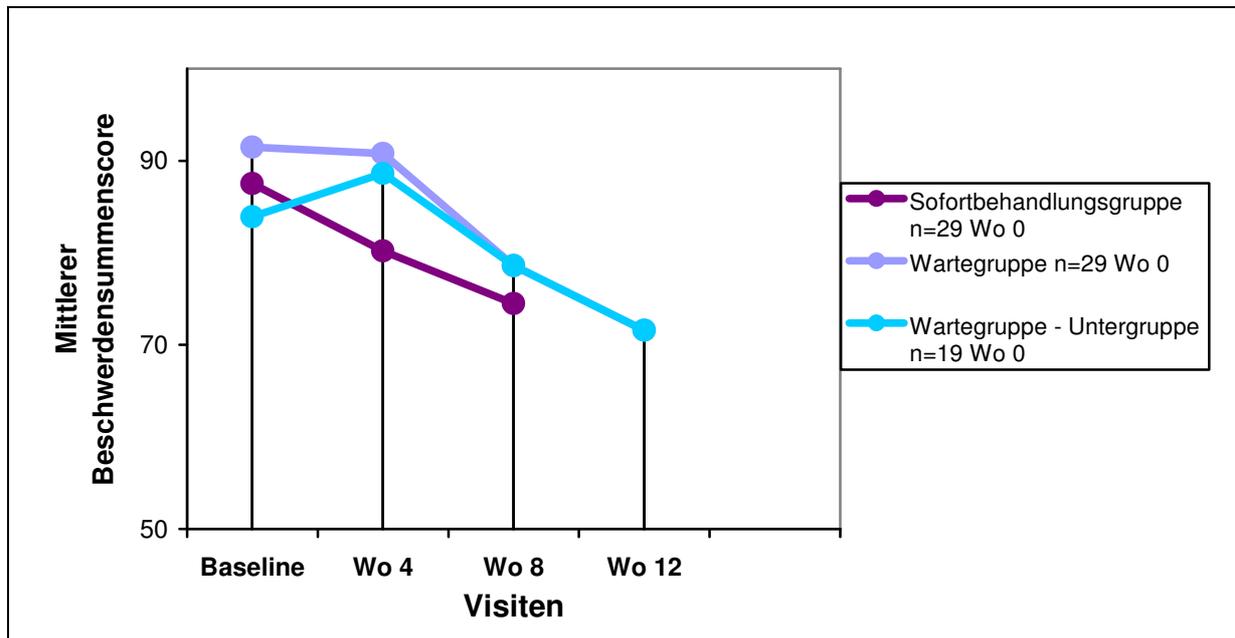


Abbildung 5: Verlauf des mittleren Beschwerdesummscores

Um den Verlauf der Beschwerden darzustellen, wurden die absoluten mittleren intraindividuellen Differenzen sowie die prozentualen Veränderungen des Beschwerdescores zwischen den Visiten und die dazugehörigen 95% KI dargestellt. Wie aus den absoluten und prozentualen Veränderungen zu ersehen ist, gab es in

beiden Gruppen eine vergleichbare Verringerung des Beschwerdesummscores über den Gesamtzeitraum um jeweils etwa 17 Punkte (absolut) und 16% bzw. 24% (prozentual) (Tab. 9 und 10).

	Baseline Wo0-Wo4		Wo4-Wo8		Wo 8-Wo12		Wo0-Wo8 (SBG) Wo4-Wo12 (WG)	
	n	MW±SD	n	MW±SD	n	MW±SD	n	MW±SD
SBG	29	7,3± 2,6	27	9,0 ±22,8	nz	nz	27	16,9± 27,6
WG	29	0,7 ±35,5	19	10,3± 23,3	19	7,0± 24,5	19	17,3± 33,2

Wo: Woche; SBG: Sofortbehandlungsgruppe; WG: Wartegruppe; SD: Standard Deviation; n: Anzahl Patienten; nz: nicht zutreffend

Tabelle 9: Absolute Gruppen-Differenzen des Beschwerdesummscores zwischen den Visiten

	Baseline Wo 0- Wo4(SBG) Baseline-Wo8(WG)		Wo 4-Wo8(SBG) Wo8-Wo12(WG)		Baseline-Wo8(SBG) Baseline-WO12(WG)	
	n	MW±SD	n	MW±SD	n	MW±SD
SBG	29	6,6±32,6	27	6,5 ±35,9	27	16,1±40,8
WG	19	14,4±30,7	19	10,0±41,5	19	24,4± 42,5

Wo: Woche; SBG: Sofortbehandlungsgruppe; WG: Wartegruppe; SD: Standard Deviation; n: Anzahl Patienten; nz: nicht zutreffend

Tabelle 10: Prozentuale intraindividuelle Differenzen des Beschwerdesummscores zwischen den Visiten

Mit dem Vorzeichenrangtest wurden die Veränderungen auf Signifikanz überprüft (Tab. 11). Lediglich in der SBG waren die Veränderungen des Beschwerdesummscores zwischen Wo 4 und Wo 8 sowie über den Gesamtzeitraum (Wo 0 – Wo 8) im Intragruppenvergleich signifikant. Dieses aufgrund der Mittelwerte so nicht zu erwartende Ergebnis ist bedingt durch die deutlich geringere Fallzahl in der WG.

			0Wo-4Wo		4Wo – 8Wo		0Wo – 8Wo
p-Wert (absolute Differenzen)	SBG		0,086		0,017		0,001
p-Wert (prozentuale Differenzen)			0,093		0,014		0,003
			0Wo-8Wo		8Wo -12Wo		4Wo-12Wo
p-Wert (absolute Differenzen)	WG		0,106		0,26		0,09
p-Wert (prozentuale Differenzen)			0,09		0,29		0,06
Wo: Woche, SBG: Sofortbehandlungsgruppe, WG: Wartegruppe							

Tabelle 11: Signifikanzen der Veränderungen im Beschwerdesummenscore

Für die Fragestellung, wie groß der therapeutische Effekt der Kneippanwendungen im Vergleich ohne Anwendungen ist, wurden die mittleren intraindividuellen Differenzen der Beschwerdesummenscores in der therapiefreien Phase (Baseline – Wo 4) der WG mit den Differenzen zwischen Beginn und Kontrollvisite (Wo 0 – Wo 4) in der SBG verglichen (Tab. 12).

	W0 0-Wo 4 (SBG)	
	Baseline Wo 0-Wo 4 (WG)	
	n	MW±SD
SBG	29	7,3 ± 26,6
WG	29	0,7 ± 35,5
Wo: Woche; SBG: Sofortbehandlungsgruppe; WG: Wartegruppe; SD: Standard Deviation; n: Anzahl Patient/innen		

Tabelle 12: Vergleichswerte des Beschwerdesummenscores

Der Gruppenvergleich der mittleren intraindividuellen Differenzwerte des Beschwerdesummenscores ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Vergleichswerten (zweiseitiger Wilcoxon-Test, t-Approximation; $p = 0,218$).

5.5 Sekundäre Zielparameter

5.5.1 Polyneuropathischer Untersuchungsscore (PUS)

Der PUS wurde zu den Visiten Einschluss / vor Beginn der Therapie und Visite 3 erhoben (nach acht Wochen Therapie). Bei Einschluss sollte ein Mindestscorewert von 3 vorliegen. Der mittlere PUS betrug bei Einschluss in der Therapiegruppe 14,3 und in der WG 13,2 bzw. 13,6 vor Beginn der Therapie. Diese Werte spiegeln einen leichten bis mittleren Schweregrad der polyneuropathischen Beschwerden wieder. In beiden Gruppen wurde eine leichte und vergleichbare Abnahme der mittleren PUS – Werte beobachtet (Tab. 13).

Gruppe	Visite	n	MW±SD	Unterer KI	Oberer KI
SBG	Wo 0	29	14,3± 3,2	13,0899	15,5307
	Wo 8	27	13,1± 4,0	11,4535	14,7003
WG	Wo 0	29	13,2± 4,2	11,6577	14,8249
	Wo 4	29	13,6 ±4,0	12,0316	15,0718
	Wo 12	19	12,9± 3,9	11,0533	14,7466
Gesamt	Wo 0	58	13,2 ±4,2	nz	nz
	Wo 0 SBG+			nz	nz
	Wo 4 WG	58	13,9± 3,6	nz	nz
	Wo 8 SBG+			nz	Nz
	Wo 12 WG	46	13,0 ±3,9		

Wo: Woche; SBG: Sofortbehandlungsgruppe; WG: Wartegruppe; SD: Standard Deviation; MW: Mittelwert; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten; nz: nicht zutreffend

Tabelle 13: Polyneuropathischer Untersuchungsscore (PUS)

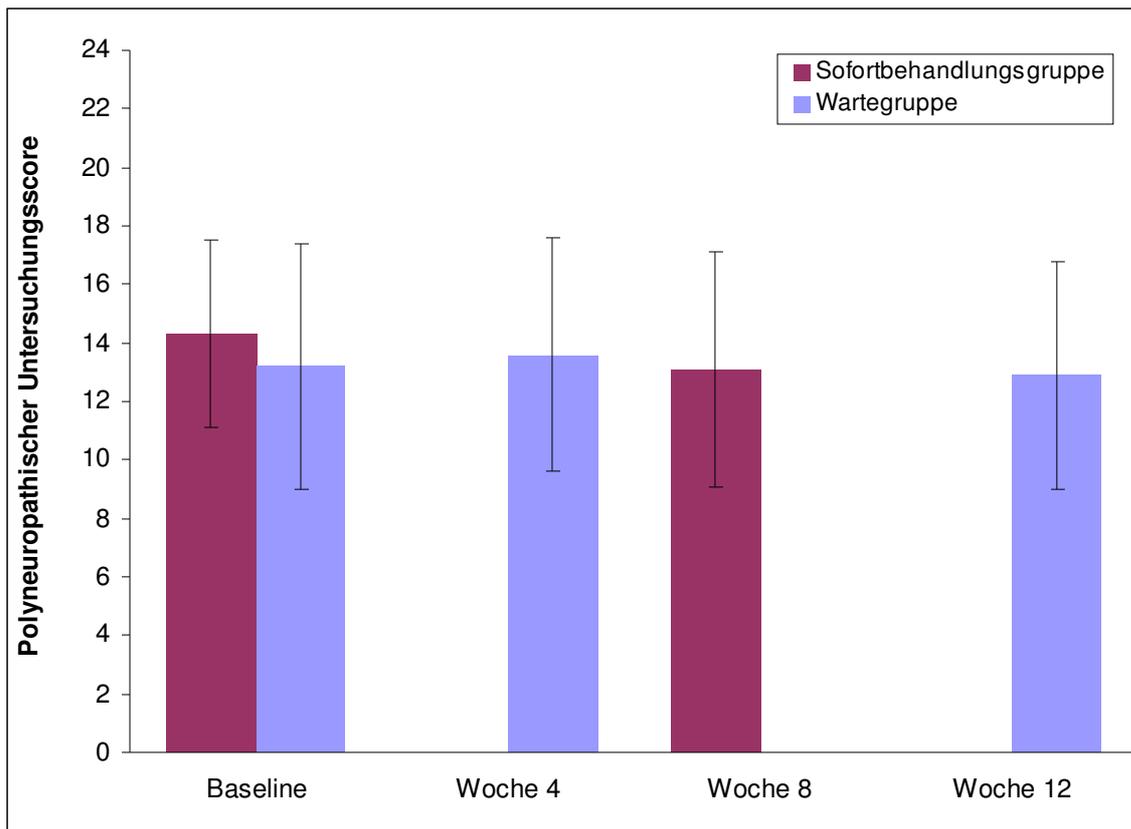


Abbildung 6: Polyneuropathischer Untersuchungsscore

Für die Fragestellung, ob es in den beiden Untersuchungsgruppen einen Unterschied im PUS gab, wurden sowohl die absoluten als auch die prozentualen, intraindividuellen Differenzen zwischen vor (Baseline = V0) und nach der Therapie (V3) ermittelt und die dazugehörigen 95%-KI berechnet (Tab. 14).

	Absolute Differenz vorher – nachher				Prozentuale Differenz vorher – nachher			
	n	MW±SD	Unterer/oberer 95% KI	p-Wert*	n	MW±	Unterer/oberer 95% KI	p-Wert*
SBG	27	1,15±2,11	0,3012/2,0064	0,009	27	8,55±17,59	1,4469/15,6570	0,009
WG	19	1,20±2,24	0,1523/2,2476	0,02	19	6,10±28,25	7,1239/19,3176	0,02
Gesamt	46	1,17±2,14			46	7,48±22,59		

SBG: Sofortbehandlungsgruppe; WG: Wartegruppe; SD: Standard Deviation; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten; KI: Konfidenzintervall. *Vorzeichenrangtest

Tabelle 14: PUS: Intraindividuelle Differenzen vorher – nachher

In beiden Gruppen waren sowohl die absoluten als auch die prozentualen intraindividuellen Differenzen statistisch signifikant. Der polyneuropathische Untersuchungsscore verbesserte sich in beiden Gruppen unter der Therapie etwa gleich gut. Absolut fiel der PUS im Mittel um etwas mehr als einen Punktwert. Prozentual lag die Verbesserung der Ausgangssituation im Mittel zwischen 6 bis 8%. Damit resultierte keine Differenz zwischen den Gruppen.

5.5.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)

In der SBG sank der Mittelwert des körperlichen Indexscores von Beginn bis Ende der Therapie von 37,9 auf 36,6 leicht ab, wobei eine geringe Erhöhung nach 4 wöchiger Kontrollvisite auf 38,5 Indexscorepunkte zu beobachten war. Der mittlere körperliche Indexwert veränderte sich unwesentlich in der WG von Beginn (Wo 4) bis zum Ende der Therapie (38,1 und 38,8). In der 42-tägigen Wartezeit (Baseline Wo 0 – Wo 4) zeigte sich ein leichter Anstieg des körperlichen Indexscores von 37,8 auf 38,1.

Der Mittelwert des psychischen Indexscores sank in der SBG von 52,3 auf 50,8 nach achtwöchiger Therapie. Im Gegensatz dazu nahm der Mittelwert des psychischen Indexscores in der WG zu (Woche 4: 48,7, Woche 12: 54,4).

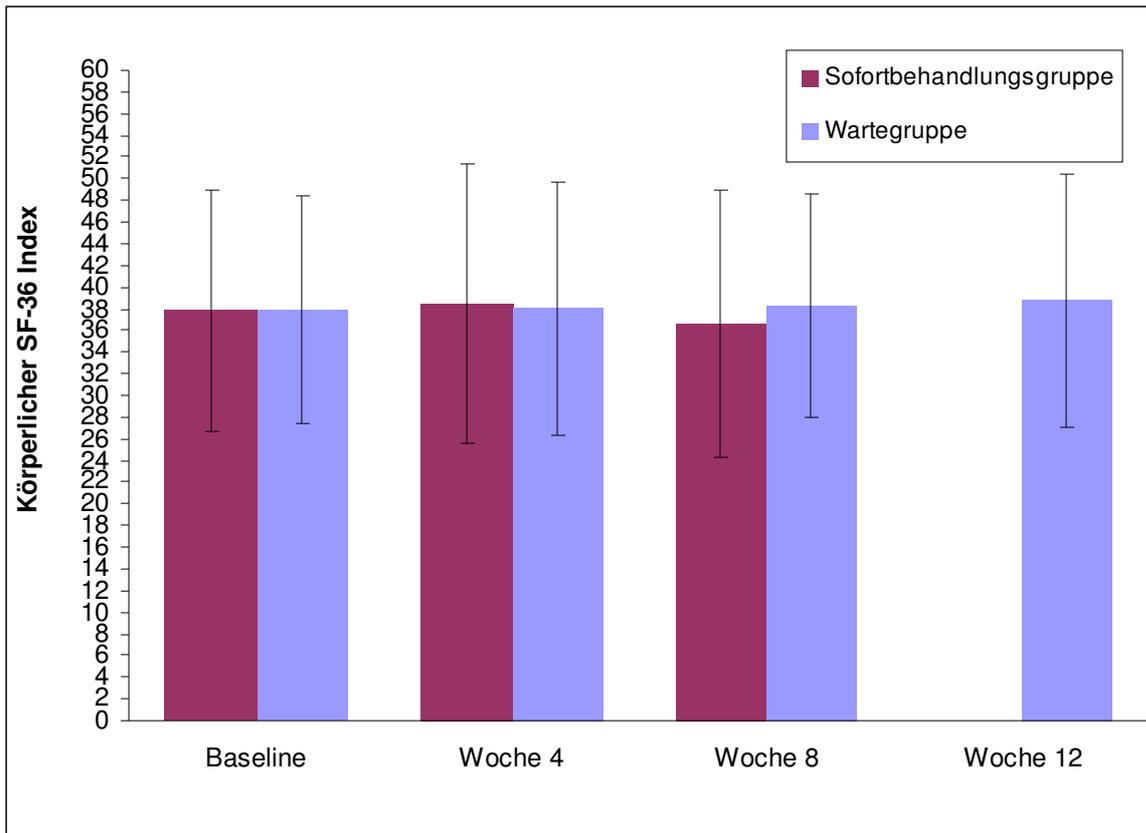


Abbildung 7: Körperlicher SF-36 Index

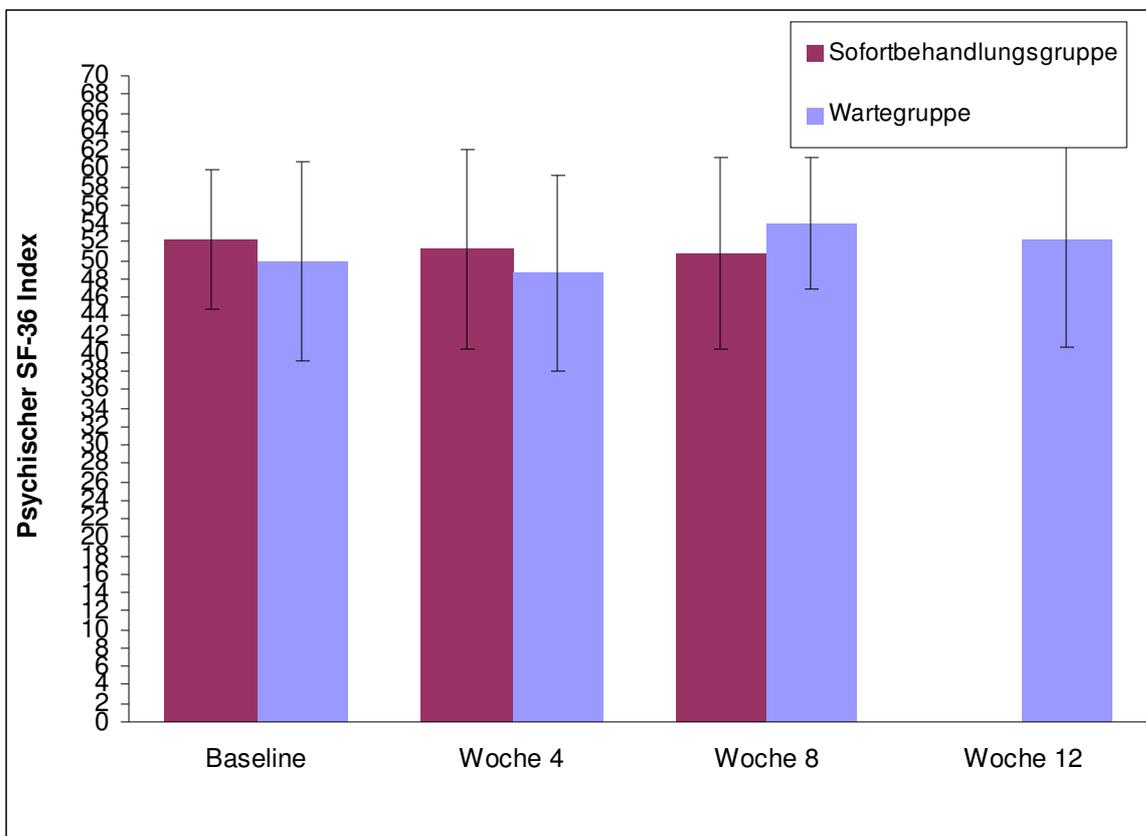


Abbildung 8: Psychischer SF-36 Index

Die Veränderungen im SF-36-Index wurden im Vorzeichenrangtest auf Signifikanz getestet. Keine der intraindividuellen absoluten sowie prozentualen Veränderungen des körperlichen und psychischen SF-36-Index in den Zeiträumen Baseline Wo 0 - Wo 4 / Wo 4 - Wo 8 / Wo 8 - Wo 12 und Wo 4 - Wo 12 waren signifikant.

Für die Fragestellung, wie groß der Effekt der Kneippanwendungen auf die Veränderung der Lebensqualität im Vergleich ohne Anwendungen ist, wurden die mittleren intraindividuellen Differenzen der SF-36-Indices in der therapiefreien Phase (Baseline Wo 0 - Wo 4) der WG mit den Differenzen zwischen Beginn und Kontrollvisite (Baseline Wo 0 - Wo 4) in der Therapiegruppe verglichen (Tab. 15).

		Vergleichswerte Summenscore	
		n	MW ± SD
Körperlicher SF-36 Index	SBG	27	0,7 ± 6,8
	WG	29	1,3 ± 8,6
Psychischer SF-36 Index	SBG	27	-0,3 ± 6,7
	WG	29	-0,2 ± 5,2
Wo: Woche; SBG: Sofortbehandlungsgruppe; WG: Wartegruppe; SD: Standard Deviation; n: Anzahl Patienten			

Tabelle 15: Vergleichswerte der SF-36 Indices

Sowohl die Vergleiche der Differenzen des körperlichen als auch des psychischen SF-36-Index ergaben keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen der Therapie und Wartephase (körperlicher SF-36: $p = 0,821$; psychischer SF-36: $p = 0,563$).

5.5.3 Patient/innenurteile zur Praktikabilität und Wirksamkeit der Hydrotherapie

5.5.3.1 Praktikabilität

Am Ende der Studie wurden alle Patient/innen zur Praktikabilität und Durchführbarkeit der Kneippschen Anwendungen befragt. Die Antworten lagen auf einer Skala zwischen „sehr gut“, „gut“, „mäßig“, „schlecht“. Die Patient/innen sollten keine Angabe zur jeweiligen Anwendung machen, wenn sie diese nicht oder nur sehr selten durchgeführt hatten.

Es fällt auf, dass der Knieguss sowohl alleine als auch nach warmer Dusche und das kalte Fußbad sehr häufig mit „sehr gut“ oder „gut“ beurteilt wurde. Der „nasse Socken“ und die „Unterkörperwaschung“ wurden mit ca. 60% nicht praktiziert (Abb. 6).

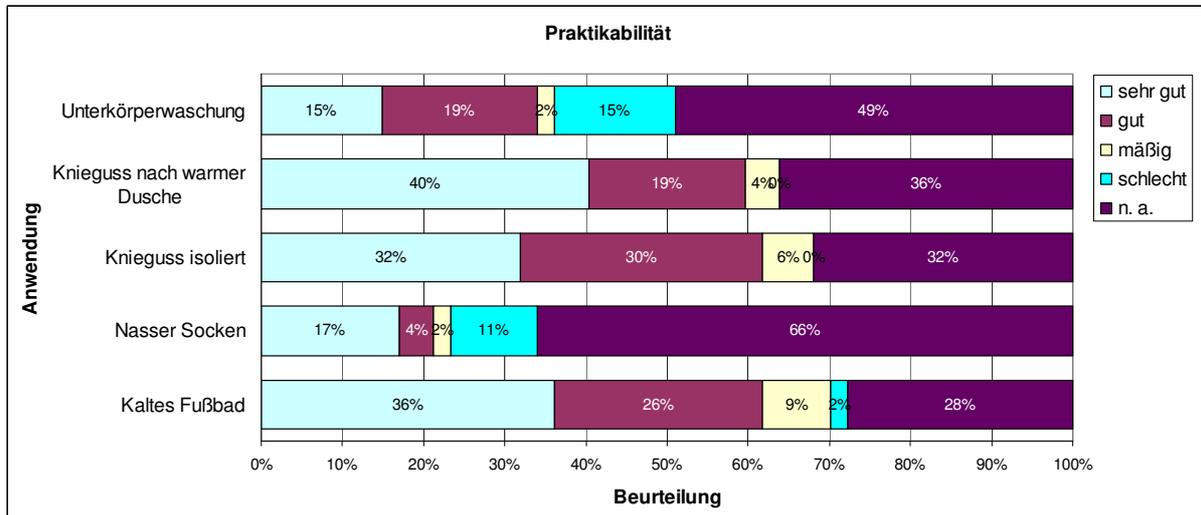


Abbildung 9: Beurteilung der Praktikabilität

5.5.3.2 Subjektive globale Beurteilung der Wirksamkeit der Kneippanwendungen

In der Abschlussuntersuchung sollten die Patient/innen und die Ärztin eine Einschätzung der Wirksamkeit der Kneippschen Anwendungen auf ihre Symptome abgeben. Die Angaben konnten auch dieses Mal von „sehr gut“, „gut“, „mäßig“, „kein Effekt“ bis zu keinen Angaben, wenn die Anwendung nicht oder nur sehr selten durchgeführt wurde, gemacht werden. Die Einschätzung der Patient/innen unterschied sich nicht wesentlich von der der Ärztin (Abb. 7).

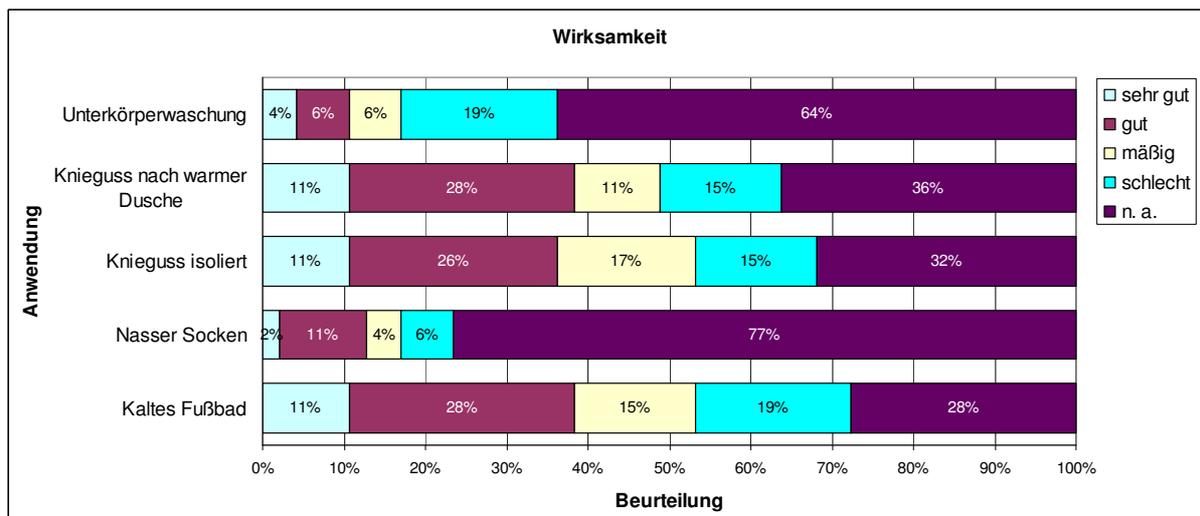


Abbildung 10: Beurteilung der Wirksamkeit

5.6 Explorative Parameter

5.6.1 Sonstige Erhebungen und Abfragen am Studienteilnehmer

Die Patient/innen wurden nach Beendigung der Studie befragt, ob sie den Wunsch haben, die Anwendungen fortzuführen. Von den 43 Patient/innen, die die Studie ordnungsgemäß abgeschlossen haben, gaben 38 Patient/innen (88,4%) an, die Anwendungen fortzusetzen. 5 Patient/innen verneinten die Frage, 2 Patient/innen weil es zu einer Verschlechterung der Symptomatik während der Anwendungen gekommen sei, 2 Patient/innen weil sie keinen Effekt verspürt haben und 1 Patient wollte die Anwendungen in einer wärmeren Jahreszeit nochmals aufnehmen.

5.6.2 Tagebuch

Aus den Angaben der Tagebücher der Patient/innen wurde die Anzahl der durchgeführten einzelnen Anwendungen pro Patient/in und pro Woche ermittelt. Wie sich schon in der Abfrage der Praktikabilität zeigte, lag das Fußbad mit 7,8 Anwendungen pro Patient/in pro Woche an der Spitze der Anwendungshäufigkeit. Knieguss isoliert lag zusammen mit Unterkörperwaschung mit 5,6 Anwendungen an zweiter Stelle. Die nassen Socken lagen mit 4,8 an dritter Stelle und am wenigsten angewendet wurde der Knieguss nach warmer Dusche mit 4,2 Anwendungen pro Patient/in pro Woche.

Die Patient/innen wurden außerdem nach akuten Veränderungen nach der Anwendung befragt. Sie trugen ihre Befindlichkeiten vor und nach der Anwendung in eine Tabelle ein. Sie konnten wählen zwischen 0 = keine Beschwerden und 10 = schlimmste Beschwerden. Die Gesamtbefindlichkeitsdifferenzen ergaben im Mittelwert für die Taubheit 0,6, für die Missempfindungen 0,5, für den Schmerz und für das Schweregefühl 0,3. Es zeigt sich auch im Verlauf der vier Wochen Behandlungszeit keine nennenswerten Veränderungen der Befindlichkeitsdifferenzen.

5.7 Sicherheitsparameter

5.7.1 Unerwünschte Ereignisse (UE)

Beschwerden oder Neuerkrankungen wurden regelmäßig bei den Visitenabfragen systematisch erfasst. Es traten 54 UE bei 34 Patient/innen auf. Dies entspricht 53% des Gesamtpatient/innenkollektivs. 20 Patient/innen gaben 1 UE an, 10 Patient/innen 2 UE, 2 Patient/innen 3 UE und 2 Patient/innen 4 UE. Davon traten 26 UE in der WG auf und 28 UE in der SBG auf.

UE Beschreibung	SBG	WG
akuter Infekt	5	3
Inkontinenz		1
verstärkte Schlafstörungen	1	
Muskelkrämpfe Beine	5	2
vermehrt Taubheit Fußsohlen	2	
vermehrt Schmerz an den Beinen		1
vermehrt Schmerz in den Zehen	1	1
vermehrt Schmerz im Fuss	2	2
Rückenschmerzen	1	4
Ödeme	1	
vermehrt Muskelschmerz	1	
Knieschmerzen	1	
vermehrtes Kribbelgefühl		1
vermehrtes Schwitzen		1
Schulterschmerz	1	1
Missempfindung in den Beinen	1	
Blasenentzündung	1	
kalte Füße	1	

UE Beschreibung	SBG	WG
Hautallergie an Beinen		1
Übelkeit	1	
Ovarialzyste eingeblutet	1	
Knieschwellung		1
Angina pectoris	1	
Metastasen		1
Shunt OP		1
Kreatinin Erhöhung		1
monoklonale Gammopathie	1	
depressive Episode		1
Netzhautablösung		1
Biopsie Prostata		1
Weißheitszahnextraktion		1
UE: Unerwünschtes Ereignis SBG: Sofortbehandlungsgruppe WG: Wartegruppe		

Tabelle 16: Unerwünschte Ereignisse

27 der 54 UE waren in einem Zusammenhang mit den Wasseranwendungen zu sehen. 13 der UE bestanden während der Visitenabfrage noch. Bei 8 Patient/innen wurde eine Veränderung der Anwendungen durchgeführt, bei 3 Patient/innen die Therapien abgesetzt. Von diesen drei Patient/innen hatte eine aufgrund der UE (mehr Schmerzen) und Nichtwirksamkeit die Studie abgebrochen, ein zweiter Patient hatte wegen Hautallergie an den Unterschenkeln die Studie nicht fortgesetzt. Der dritte Patient gab in der Abschlussvisite vermehrte Schmerzen in den Waden an und beendete mit der regelrecht abgeschlossenen Studie seine Kneippschen Anwendungen. 2 Patient/innen setzten die Anwendungen fort, da die UE nur leicht waren und sehr unwahrscheinlich im Zusammenhang mit den Anwendungen standen.

Es kam zu drei schwerwiegenden UE, die eine Hospitalisierung zur Folge hatten. Die drei UE waren in keinem Zusammenhang mit den Kneippschen Anwendungen zu sehen. Bei einer Patientin kam es vor Therapiebeginn zu einer Netzhautablösung. Der zweite Patient musste aufgrund einer instabilen Angina pectoris eine Herzkatheteruntersuchung durchführen lassen. Der dritte Patient musste wegen einer depressiven Episode stationär behandelt werden. Nur der Patient mit der An-

gina pectoris setzte nach einer kurzen Unterbrechung die Studie fort und beendete diese regelrecht.

Insgesamt haben 14 der 34 Patient/innen mit unerwünschten Ereignissen die Studie vorzeitig beendet. Wie oben schon beschrieben wurde, kam es insgesamt zu 21 Studienabbrüchen. Dies bedeutet, dass 66,6% der Patient/innen mit Studienabbruch ein UE hatten.

Bei den anderen 50% der UE (27) bestand kein Zusammenhang mit den Wasseranwendungen. Die Anzahl der UEs gab deutliche Hinweise auf die Multimorbidität des Patient/innenkollektivs mit PNP.

5.7.2 Begleitmedikation

Alle Patienten wurden aufgefordert keine Veränderungen der Begleitmedikation vorzunehmen und keine physikalische Therapie während der Studie neu zu beginnen. In der Studiendokumentation gab es keine Hinweise auf durchgeführte Veränderung der Begleitmedikation bzw. der physikalischen Therapie.

6 Diskussion

6.1 Interpretation der Ergebnisse

Die aktuelle Sichtung der Evidenz zur Therapie der Polyneuropathie zeigt, dass eine Symptom-, bzw. Schmerzfreiheit bei neuropathischen Schmerzen durch eine applizierte Therapie nur in wenigen Ausnahmefällen möglich ist. In den S1 Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie von 2012 wird von einer realistischen Schmerzreduktion von 30-50% unter gängiger medikamentöser Therapie ausgegangen. Jedoch 20-40% der Patienten sprechen nur unzureichend auf eine medikamentöse Therapie an. Das bedeutet, dass sie entweder nur < 30% Schmerzreduktion erfahren oder an nicht tolerierbaren Nebenwirkungen leiden. Weitere sekundäre Therapieziele beinhalten die Verbesserung der Schlafqualität und der Lebensqualität. Die aktuelle leitliniengestützte Therapieempfehlung besteht in der pharmakologischen Behandlung mit Antikonvulsiva mit Wirkung auf die Kalziumkanäle, spezifischen Antidepressiva und langwirksamen Opioiden. Diese Medikamente erreichen nach aktueller Studienlage zur Behandlung der peripheren neuropathischen Schmerzen das Evidenzlevel A in den oben genannten Leitlinien. Eine weitere Empfehlung der S1 Leitlinie ist, die medikamentöse Behandlung mit nichtmedikamentösen Therapieverfahren zu flankieren. Unsere klinische Erfahrung zeigt, dass eine große Anzahl von Patienten nur einen subjektiv unzureichenden Therapieerfolg bezüglich ihrer polyneuropathischen Symptome erfährt. Darüber hinaus zielt die medikamentöse Therapie vor allem auf die Reduktion der Schmerzen, während Dysästhesien wie Missempfindung, Taubheit und Schweregefühl in den meisten Studien nicht mit berücksichtigt bzw. untersucht wurden.

Zum Zeitpunkt der Planung der vorliegenden Studie und Einreichung des Ethikantrages in 2004 wurde von Ziegler et al eine Metaanalyse zur symptomatischen Behandlung von polyneuropathischen Symptomen mit alpha-Liponsäure veröffentlicht. Sie umfasste 4 Studien, die mit dem Beschwerdesummenscore - Fragebogen arbeiteten. Da unser Interesse auf alle vier Beschwerde-Qualitäten gerichtet war, entschieden wir uns, ebenfalls mit diesem Fragebogen zu arbeiten, obwohl dieser nicht validiert war. Anzumerken ist, dass zu diesem Zeitpunkt Anfang 2004 der

mittlerweile häufig benutzte validierte deutschsprachige Schmerzfragebogen „paindetect“ noch nicht vorhanden war.

In dieser Studie wurde erstmals der Effekt einer häuslich durchgeführten Kneipp-schen Hydrotherapie auf polyneuropathische Beschwerden wissenschaftlich im Rahmen einer kontrollierten klinischen Studie überprüft. Für das primäre Zielkrite-rium, die Veränderung der Summe der polyneuropathischen Beschwerden, zeigte sich kein signifikanter Effekt der Hydrotherapie im Vergleich zu einer unbehandel-ten Wartegruppe. Die Nullhypothese wurde somit bestätigt.

Auch bei den sekundären Zielparametern (polyneuropathischer Untersuchungs-score [PUS], gesundheitsbezogene Lebensqualität [SF-36], Praktikabilität, zeigten sich keine statistisch signifikanten Effekte der Hydrotherapie im Vergleich zur Kon-trollgruppe. In dem Untergruppenvergleich, in dem die Symptome (Taubheit, Schweregefühl, Missempfindungen und Schmerz) einzeln abgefragt und ebenfalls nach dem Einzel-Summenscore beurteilt wurden, kam es zu keiner signifikanten Besserung der Beschwerden. Die Beschwerde „Missempfindung“, die sich in der Voruntersuchung *Study by letter* von Uehleke et al. signifikant verringert hatte, zeigte ebenfalls keine signifikante Veränderung.

Ein Sofortbehandlungserfolg, den wir mittels einer Befindlichkeitsdifferenz anhand eines Tagebuches abfragten, konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden. Es zeigte sich auch im Verlauf der vier Wochen keine nennenswerte Veränderung der Befindlichkeitsdifferenzen.

Mittels des SF-36-Fragebogens wurde der therapeutische Effekt bezüglich Le-bensqualitätsverbesserung durch die Kneipptherapie überprüft. Es konnte keine signifikante Verbesserung der Lebensqualität durch die Hydrotherapie in beiden Untersuchungsgruppen ermittelt werden. Sowohl der psychische als auch der kör-perliche SF-36 Summenscore zeigten nur geringfügige mittlere Änderungen. Ten-denziell konnte beobachtet werden, dass sich in der WG der psychische Zustand leicht verschlechterte. Im Gegensatz dazu wurden geringfügige Verbesserungen des psychischen Befindens in der Therapiegruppe ohne Wartezeit beobachtet.

Unter der Therapie verbesserte sich sowohl der polyneuropathische Untersu-chungsscore (PUS) in beiden Gruppen als auch der Beschwerde-Summenscore

nach achtwöchiger Hydrotherapie in der SBG signifikant. Absolut fiel der PUS in beiden Gruppen im Mittel um etwas mehr als einen Punktwert. Prozentual lag die Verbesserung der Ausgangssituation im Mittel zwischen 6 % bis 8 %. Die Veränderung des Beschwerdebildes durch die achtwöchigen hydrotherapeutischen Anwendungen war in der SBG ohne vorherige Wartezeit signifikant. Der Therapieerfolg stellte sich erst nach vierwöchiger Anwendung ein. In der WG mit vorheriger vierwöchiger Wartezeit zeigte sich unter der Therapie dann zwar eine deutlichere Verbesserung der Ausgangssituation, diese war jedoch aufgrund der geringeren Fallzahl in dieser Gruppe statistisch nicht signifikant.

Die Wirksamkeit und Praktikabilität der einzelnen Anwendungen wurden durch Selbsteinschätzung der Patient/innen auf einer vorgegebenen Antwortskala beurteilt. Die Wirksamkeit der Kniegüsse und des kalten Fußbades wurden von 40% der Studienpatienten mit sehr gut und gut beurteilt. Die Beurteilung der Unterkörperwaschungen und kalten Socken fielen deutlich schlechter aus. Diese wurden nur zu 10% mit sehr gut und gut beurteilt. Dieses Ergebnis spiegelte sich auch in der Befragung der Praktikabilität wieder. Die Unterkörperwaschungen und kalten Socken wurden zu 60% nicht durchgeführt und mit 19% bzw. 6% als schlecht praktikabel beurteilt. Die Kniegüsse und das Fußbad wurden in ihrer Praktikabilität mit 60% als sehr gut und gut eingestuft. Die eindeutige Präferenz der Kniegüsse und des Fußbades legt die Vermutung nahe, dass der geringere Zeitaufwand der Güsse als auch des Fußbades gegenüber der Unterkörperwaschung eine ausschlaggebende Rolle spielte. Bezüglich der kalten Socken hatten viele Patient/-innen große Ressentiments zu Beginn der Studie, sodass viele der Teilnehmer/innen diese Therapieform nicht praktizierten.

Trotz des negativen Ergebnisses sowohl des primären als auch der sekundären Zielparameter gaben 38 von 43 Patient/innen (88,4%) am Ende der Studie an, die Kneippanwendungen fortzusetzen.

6.2 Studienlimitationen

Vor dem Hintergrund der erzielten Ergebnisse erwies sich die kurze Zeitspanne, in der die SBG mit der WG verglichen wurde als problematisch. Das Zeitintervall betrug vier Wochen. Die Ergebnisse der Untersuchung der intraindividuellen Diffe-

renzen zeigten jedoch, dass sich ein deutlicher Therapieeffekt erst nach acht Wochen einstellte und es zu einer signifikanten Besserung des Beschwerdebildes in der SBG nach acht Wochen kam. Auch in der WG zeigte sich nach acht Wochen eine deutliche Verbesserung. Diese war jedoch wegen der geringeren Fallzahl nicht signifikant. Möglicherweise wäre es mit Verlängerung des Beobachtungszeitraumes auf acht Wochen zu einer statistisch nachweisbaren signifikanten Verbesserung der Symptome in dem zu untersuchenden Zeitraum gekommen. Jedoch wurde aufgrund der eigenen klinischen Erfahrung am Zentrum für Naturheilkunde, die zumeist auf einer 2- bis 4 wöchigen Behandlungsdauer basiert, nicht mit einer solch verzögerten Kinetik des Therapieeffektes gerechnet.

Weiterhin hätte eine längere Beobachtungsdauer bedeutet, dass sich die Wartezeit der Teilnehmer aus der Wartegruppe deutlich verlängert hätte. Uns erschien die Gefahr einer konsekutiv hohen Abbruchrate bei Verlängerung der Wartezeit als zu groß. Von den Studienteilnehmern wurde bezüglich der Art der Intervention eine hohe Motivation erwartet und sie erhielten keine Aufwandsentschädigung, da die Finanzierung der Studie ausschließlich aus den eigenen Mitteln des Lehrstuhls für Naturheilkunde erfolgte. Aufgrund der begrenzten finanziellen Mittel musste von weiteren Follow-ups abgesehen werden.

Es stellte sich heraus, dass die meisten Drop-outs der Wartegruppe kurz nach Beginn der Hydrotherapie in den Zeitraum Woche 4 bis 8 fielen. In den ersten 4 Wochen Therapiezeit kam es zu 10 von 11 Drop-outs. Hingegen kam es in der Wartezeit Woche 0 bis 4 nur zu einem Drop-out, in der zweiten Hälfte der Therapiezeit, in der Woche 8 bis 12, hingegen zu keinem weiteren Drop-out. In der Sofortbehandlungsgruppe waren die Drop-outs auf beide Therapiezeiträume, Woche 0 bis 4 und Woche 4 bis 8, gleich verteilt. Es kam in beiden Zeiträumen jeweils zu 5 Drop-outs. Das Verteilungsmuster der Drop-outs (die meisten fanden in den ersten 4 Wochen Therapie statt) kann die Vermutung nahelegen, dass den Patient/innen die Art der Therapie zu umständlich war. 81% der Teilnehmer/innen, die die Studie vorzeitig abgebrochen haben, waren entweder aus Non-Compliance-Gründen oder wegen unerwünschten Ereignissen, die mit der Kneipptherapie nichts zu tun hatten, ausgeschieden. Ein Teil der Patient/innen gab auch an, dass ihnen die Was-

seranwendungen zu umständlich seien und sie aus diesem Grunde die Studie vorzeitig beendeten.

Insgesamt kam es zu einer relativ hohen Drop-out Rate von 32 %. 21 Teilnehmer/innen von insgesamt 64 Teilnehmer/innen haben die Studie nicht beendet, davon vier Teilnehmer/innen (6,25%) wegen unerwünschter Nebenwirkungen, die mit der Kneipptherapie in Zusammenhang zu sehen sind. Auch in anderen Studien zur Behandlung der PNP kam es im Durchschnitt zu Drop-out Raten von >35%. Diese hohen Drop-out Raten legen die Vermutung nahe, dass Menschen, die an einer PNP leiden, ein schwer zu untersuchendes Patient/innenkollektiv sind. Bei einer großen randomisierten, doppelblind - multizentrischen, Placebo-kontrollierten Studie mit Pregabalin über den Zeitraum von 12 Wochen kam es zu einer Drop-out Rate von 38%⁴⁵. Ebenfalls kam es bei einer klinischen Untersuchung zu diabetischer PNP und achtwöchiger Behandlung mit a-Liponsäure 600 mg oral zu einer Drop-out Rate von 37,7%. 23 der 61 Teilnehmer/innen beendeten die Studie nicht⁴⁶. Hingegen war bei Studien, die über einen kürzeren Zeitraum gingen und die einen fast täglichen Patient/innenkontakt vorschrieben, die Abbruchrate minimal.

Weiterhin mussten die Teilnehmer/innen zusätzlich zu ihren praktischen Anwendungen täglich ein Tagebuch führen. In diesem mussten sie sowohl die Häufigkeit und die Art der Therapien dokumentieren und mittels eines Beschwerdescores von 0 bis 10 ihre Symptome vor und nach der Behandlung beurteilen. Damit wurde die Durchführung der Therapie und der Soforteffekt der Kneipptherapie überprüft. Die Patient/innen wurden zudem angehalten, die nicht vorhandenen Symptome von den vier möglichen Symptomen mit einer 0 zu beurteilen. Durchgängig wurden minimale bis keine Veränderungen auf den Beschwerdescores dokumentiert. Dies legt den Verdacht nahe, dass die Teilnehmer/innen nicht in der Lage waren, in einem so kurzen Zeitintervall von max. 2 Minuten (vor und nach der Kneipptherapie) eine Veränderung anzugeben. Auch die Anzahl der Dokumentationen schien die Teilnehmer/innen tendenziell überfordert zu haben. 3 der 21 Drop-outs entstanden durch Nicht-Ausfüllen des Tagebuches.

⁴⁵ Freynhagen R, et al.2005; 254-263

⁴⁶ Jong Ryeal Hahm et al. 2004; 79-85

Weiterhin wäre angesichts der erheblich streuenden Ausgangswerte des Beschwerdesummenscores eine höhere Fallzahl wünschenswert gewesen. Auch ist die inhomogene Studienpopulation ein methodischer Schwachpunkt der Studie. Die bislang durchgeführten Studien zur medikamentösen Therapie der polyneuropathischen Beschwerden wurden mit homogeneren Studienpopulationen durchgeführt. In der medikamentösen Therapie unterscheidet sich die pharmakologische Behandlung der ätiologisch unterschiedlichen neuropathischen Schmerzsyndrome nicht grundsätzlich. Aus diesem Grunde entschieden wir uns zur Erleichterung der Rekrutierung für eine inhomogene Studienpopulation. Die Rekrutierung der Studienteilnehmer stellte sich bereits initial als schwierig heraus. Wie schon erwähnt, wurde von den Teilnehmern eine hohe Motivation für Eigenaktivität gefordert. Die Teilnehmer mussten mindestens zweimal täglich Anwendungen an sich durchführen, täglich mehrmals dokumentieren und sie erhielten keine Aufwandsentschädigung. In der Rekrutierungsphase zeigte sich, dass sich häufig Patienten mit PNP unklarer Ätiologie meldeten, die einen hohen Leidensdruck hatten und hoch motiviert waren. Wir entschieden uns, die Ein- und Ausschlusskriterien zu ändern, da sich die symptomatische Therapie der PNP hinsichtlich der unterschiedlichen Ätiologie nicht unterscheidet. Allerdings entstand hierdurch eine nicht in dieser Ausprägung erwartete Streuung der Ausgangswerte.

6.3 Fazit

In dieser ersten klinischen Studie zur Hydrotherapie bei PNP fand sich kein signifikanter Vorteil der Hydrotherapie gegenüber einer WG nach vier Wochen. Vermutlich ist ein klinisch relevanter Effekt durch Hydrotherapie in einem Zeitraum von vier Wochen nicht zu erzielen. Innerhalb des Therapiezeitraums von acht Wochen konnte in der Sofortbehandlungsgruppe eine signifikante Verbesserung des Beschwerdesummenscores erreicht werden. Die Ergebnisse lassen es somit möglich erscheinen, dass eine längere Beobachtungszeit von acht statt vier Wochen einen besseren Effekt erzielt hätte. Weiterhin konnte mittels des polyneuropathischen Untersuchungsscores, der zu Beginn und nach acht Wochen Kneipptherapie erhoben wurde, eine signifikante Symptomreduktion nachgewiesen werden. Für zukünftige Studien wäre zu empfehlen, eine Verlängerung der Studiendauer und respektive eine Erhöhung der Visitenzahlen zu planen. Die Erfahrungen aus Vorstu-

dien legen die Vermutung nahe, dass sich ein engerer Patient/innenkontakt positiv auf die Drop-out Rate auswirken könnte.

Die Konklusion aus den Ergebnissen dieser Studie ist allerdings: Derzeit besteht kein Wirksamkeitsnachweis der Kneippschen Hydrotherapie in der Behandlung polyneuropathischer Beschwerden an den unteren Extremitäten.

Wichtig zu erwähnen ist jedoch, dass 88,4% der Patient/innen, die die Studie ordnungsgemäß abgeschlossen hatten, trotz negativer Ergebnisse hochgradig motiviert waren, die Hydrotherapie fortzusetzen. Eine Erklärung dafür könnte sein, dass die aktive Beteiligung am Therapieprozess zu einer Verbesserung des Allgemeinzustands und zur verbesserten Krankheitsverarbeitung beigetragen hat. Dass die Ergebnisse des SF-36 negativ waren, gibt zusätzlich zu bedenken, dass die Art der Befragung möglicherweise nicht sensitiv war. Möglicherweise wäre eine qualitative Forschung bei dieser Art der Therapie und diesem Patientenkollektiv ein sinnvoller weiterer Schritt bei der Durchführung weiterer klinischer Studien zu diesem Thema.

7 Zusammenfassung

Eine der fünf Säulen der klassischen Naturheilkunde ist die Hydrotherapie. Darunter versteht man die Anwendung von Wasser in flüssiger, dampfförmiger und fester Form zu therapeutischen und vorbeugenden Zwecken. Pfarrer Kneipp (1821-1897) entwickelte neben der Ernährungs-, Phyto-, Bewegungs- und Ordnungstherapie über 100 verschiedene Wasseranwendungen. Kaltwasseranwendungen stellen in der Behandlung von polyneuropathischen Beschwerden an den Extremitäten eine mögliche Option zur Linderung der Symptome dar. In der klinischen Praxis berichten Patient/innen mit PNP (Eigenerfahrung aus dem stationären Bereich), dass Kneippsche Kaltwasseranwendungen häufig zu einer Verminderung der polyneuropathischen Beschwerden führen. Eine *Study by letter*, die 2003 ohne direkte ärztliche Betreuung in unserer Abteilung durchgeführt wurde, erbrachte eine Verminderung der Missempfindungen unter häuslicher Kneippscher Hydrotherapie. Weitere klinische Studien zur Evaluation der Wirksamkeit der Hydrotherapie zu diesem Krankheitsbild liegen bislang nicht vor.

Untersucht wurden 64 Patient/innen (23 Frauen und 41 Männer) mit einem leichten bis mittleren Schweregrad an polyneuropathischen Beschwerden (PUS im Mittel 14). Die Patient/innen wurden randomisiert einer Sofortbehandlungsgruppe oder einer Wartegruppe zugeteilt. Die Teilnehmer/innen der Therapiegruppe begannen nach der Einschlussvisite und der Anleitung zur Kneipptherapie mit den achtwöchigen, mindestens zweimal täglich durchgeführten Teilkörper-Kaltwasseranwendungen in häuslicher Selbstbehandlung. Die Teilnehmer/innen der WG begannen nach der Einschlussvisite und vierwöchiger Wartezeit die achtwöchige Selbstbehandlung. Es sollte evaluiert werden, ob sich die polyneuropathischen Beschwerden summarisch oder im Bereich einzelner relevanter Symptome in einem Zeitraum von vier Wochen veränderten. Verglichen wurden die ersten vier Wochen Hydrotherapie der SBG mit den ersten vier Wochen ohne Hydrotherapie der WG. Primäres Zielkriterium bildete der Gruppenvergleich des Verlaufs des Beschwerdesummenscores (Summe der insgesamt vorliegenden polyneuropathischen Beschwerden). Als sekundäre Zielkriterien wurden die Verläufe einzelner Beschwerdestärken, die Lebensqualität mittels SF36-Fragebogen und die Praktikabilität im häuslichen Bereich untersucht.

43 Patient/innen beendeten die Beobachtungsstudie protokollgemäß. Die Zusammensetzung der beiden Gruppen war bei Einschluss ausgewogen. Die Ausgangswerte waren nicht signifikant unterschiedlich.

Der Vergleich zwischen „ohne Anwendung“ (vierwöchige Wartezeit) und „mit vierwöchiger Hydrotherapie“ zeigte anhand der Mittelwertveränderungen einen Unterschied zugunsten der Kneipp Therapie zwischen den Gruppen bezüglich der Veränderung des Beschwerdebildes, dieser war jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,218$). Auch für die einzelnen Beschwerdescores, bezüglich der Lebensqualität fanden sich keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Die Patient/innenurteile zur Praktikabilität der Anwendungen fielen bei den Teiggüssen und Fußbad zu 60% sehr gut bis gut aus. Auch die Wirksamkeit und die Verträglichkeit wurden zu ca. 60% als sehr gut bis gut eingestuft. Zu 30% wurden diese Anwendungen nicht durchgeführt und als wenig praktikabel eingeschätzt. Die Unterkörperwaschungen und der nasse Socken wurden deutlich schlechter angenommen. Insgesamt zeigte sich eine hohe Akzeptanz der Kneippschen Anwendungen. Am Ende der Studie wollten nahezu alle Teilnehmer/innen die Therapien fortsetzen. Es wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen der Kneippschen Therapien während der Studiendauer beobachtet.

Diese klinische Studie liefert keine Hinweise für die symptomatische Wirksamkeit der ambulanten Kneippschen Hydrotherapie in der Therapie polyneuropathischer Beschwerden. Die Kneippschen Anwendungen sind nach entsprechender Einführung und Schulung allerdings gut für die Patient/innen praktikabel und werden auch gut angenommen. Für weitere Studien sollte eine längere Anwendungszeit dringend berücksichtigt werden.

Finanzierung/Interessenskonflikt

Die vorliegende Studie wurde insgesamt aus Mitteln des Lehrstuhls für Naturheilkunde finanziert. Es bestand keine externe Förderung. Es bestanden keine Interessenskonflikte.

8 Anhang

8.1 Abkürzungen

AGE	<i>Advanced glykosylated endproducts</i>
BMI	<i>Body mass index</i>
CIDP	<i>Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie</i>
CRF	<i>Case report forms</i>
EMG	<i>Elektromyographie</i>
ENG	<i>Elektroneurographie</i>
HMSN	<i>Hereditäre motorische und sensible Neuropathien</i>
ICD	<i>Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme</i>
i.v.	<i>Intravenös</i>
kA	<i>Keine Angaben</i>
KI	<i>Konfidenzintervall</i>
n	<i>Anzahl der Patient/innen</i>
NLG	<i>Nervenleitgeschwindigkeit</i>
NPRS	<i>Numeric pain rating scale</i>
NVL	<i>Nationale Versorgungsleitlinie</i>
nz	<i>Nicht zutreffend</i>
O	<i>Oberes Konfidenzintervall</i>
PNP	<i>Polyneuropathie/Polyneuropathien</i>
PP	<i>Per protocol</i>
PUS	<i>Polyneuropathischer Untersuchungsscore</i>
SBG	<i>Sofortbehandlungsgruppe</i>
SD	<i>Standard Deviation</i>
SF-36	<i>36-Item Short Form</i>
TCM	<i>Traditionelle chinesische Medizin</i>
TENS	<i>Transkutane elektrische Nervenstimulation</i>
TSS	<i>Total symptom score</i>
TZA	<i>Trizyklische Antidepressiva</i>
U	<i>Unteres Konfidenzintervall</i>

UE ***Unerwünschtes Ereignis***
WG ***Wartegruppe***
Wo ***Woche***

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gründe für Drop-out.....	48
Tabelle 2: Demographische Daten	49
Tabelle 3: Grunderkrankungen	51
Tabelle 4: Grunderkrankungen pro Behandlungsgruppe	51
Tabelle 5: Physiotherapeutische Anwendungen.....	52
Tabelle 6: Medikamentöse Therapie	53
Tabelle 7: Eingenommene Medikamente	53
Tabelle 8: Beschwerdesummenscore.....	56
Tabelle 9: Absolute Gruppen-Differenzen des Beschwerdesummenscores zwischen den Visiten	58
Tabelle 10: Prozentuale intraindividuelle Differenzen des Beschwerde- summenscores zwischen den Visiten	58
Tabelle 11: Signifikanzen der Veränderungen im Beschwerdesummenscore	59
Tabelle 12: Vergleichswerte des Beschwerdesummenscores.....	59
Tabelle 13: Polyneuropathischer Untersuchungsscore (PUS).....	60
Tabelle 14: PUS: Intraindividuelle Differenzen vorher – nachher	61
Tabelle 15: Vergleichswerte der SF-36 Indices	64
Tabelle 16: Unerwünschte Ereignisse	68

8.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studienablauf.....	40
Abbildung 2: Patient/innen - Drop-outs.....	46
Abbildung 3: CONSORT-Diagramm.....	47
Abbildung 4: Mittlere Beschwerden-Summenscores.....	57
Abbildung 5: Verlauf des mittleren Beschwerdesummenscores.....	57
Abbildung 6: Polyneuropathischer Untersuchungsscore.....	61
Abbildung 7: Körperlicher SF-36 Index.....	63
Abbildung 8: Psychischer SF-36 Index.....	63
Abbildung 9: Beurteilung der Praktikabilität.....	65
Abbildung 10: Beurteilung der Wirksamkeit.....	66

8.4 Literaturverzeichnis

ABUAISHA BB, COSTANZI JB. Acupuncture for treatment of chronic painful peripheral diabetic neuropathy: a long-term study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1998; 39:115-121. Otto M, Bach FW. Valproic acid has no effect on pain in polyneuropathy. A randomized, controlled trial. *Neurology* 2004; 62 (2): 285-288.

ABUAISHA BB, CONSTANZI JB, BOULTON JM. Acupuncture for the treatment of chronic painful peripheral diabetic neuropathy: a long-term study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 39 (1998) 115-121.

AHN AC, BENNANI T, FREEMAN R, HAMDY O, KAPTUCHUK TJ. Two styles of acupuncture for treating painful diabetic neuropathy –a pilot randomised control trial. *Acupunct Med.* Jun 2007, 25 (1-2).

BOUHASSIRA D, ATTAL N. Development and validation of the neuropathic pain symptom inventory. *Pain* 2004; 108: 248-257.

BRENKE R, PLEW H, WARNKE C-K. Auswirkungen einer Serie von Kaltwasserbädern auf die vegetative Herznervensteuerung des Menschen. *Zeitschrift Physiotherapie* 1982; 34, 177-180.

BRENKE R, CONRADI E. Lehrbuch Naturheilverfahren, 13. Kapitel-Hydrotherapie. Hrsg. Kraft K, Stange R. 1. Auflage Hippokrates Verlag Stuttgart 2010.

BRÜGGEMANN, W (Hrsg). Kneipp-Therapie. Ein bewährtes Naturheilverfahren. 2. Auflage, Springer Verlag Berlin 1986.

BURNS TED M, MD. The Evaluation of Polyneuropathies. *Neurology Clinical Practice* 2011; 76 (Suppl 2): 6-13.

CAMMERON NE, COTTER MA. The relationship of vascular changes to metabolic factors in diabetes mellitus and their role in the development of peripheral nerve complications. *Diabetes Metab Rev* 1994; 10: 189-224.

CLIFFORD, DAVID B. MD; SIMPSON, DAVID M. MD; BROWN, STEPHEN MD et al. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.* 2012 Feb 1; 59 (2): 126-33.

DENGLER R, HEIDENREICH F. Polyneuropathien. 1. Auflage, W. Kohlhammer GmbH Stuttgart 1999.

DIENER HC. Diabetische Polyneuropathie. Behandlung der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie. Systematische Übersicht, Arzneimitteltherapie 2008; 26. Jahrgang Heft 1.

FEDELE D, GIUGLIANO D. Peripheral diabetic neuropathy. Current recommendations and future prospects for its prevention and management. Drugs 1997; 54: 414 – 421.

FREYNHAGEN R, BARON R, KOROSCHETZ J et al. Pharmakotherapie neuropathischer Schmerzen. Klinikarzt-Medizin 2007; 36(5): 271-277.

FREYNHAGEN R, STROJEK K, GRIESING T et al. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicenter, placebo-controlled trial of flexible - and fixed - dose regimes. Pain 115, 2005; 254-263.

GALER BS, JENSEN MP. Development and preliminary validation of pain measure specific to neuropathic pain: the neuropathic pain scale. Neurology 1997; 48 (2): 332-338.

GILLERT O, RULFFS W. Hydrotherapie und Balneotherapie. 11. Auflage, Pflaum Verlag München 1990.

HÄRTEL U, VOLGER E. Inanspruchnahme und Akzeptanz klassischer Naturheilverfahren und alternativer Heilmethoden in Deutschland. Ergebnisse einer repräsentativen Bevölkerungsstudie. Forschende Komplementärmedizin und klassische Naturheilkunde 2004;11: 327-34.

HILDEBRANDT G, GUTENBRUNNER C. Über adaptive Normalisierung. Forsch. Komplementärmed 1996; 3:236-243.

HOFFMANN C, ROSENBERGER A. Validation of Questionnaires from Several Medical Fields regarding the Constitution of Patients. Forsch Komplementärmed Klass Naturheilk 2002; 9:37-44.

HUTTUNEN P, RINTAMÄKI H, HIRVONEN J. Effect of regular winter swimming on the activity of the sympathoadrenal system before and after a single cold water immersion. *International Journal of Health* 2002; 63:2.

JONG RYEAL HAHM, BYUNG-JOON KIM, KWANG-WON KIM. Clinical experience with thiocitacid in the treatment of distal symmetric polyneuropathy in Korean diabetic patients. *Journal of Diabetes and its Complications* 2004; 18 (2): 79-85.

KNAUT K. *Physiotherapeutisches Rezeptierbuch*. 8. Auflage, Urban&Fischer Verlag München 2002.

KRENDEL DA, COSTIGAN DA, HOPKINS LC. Successful treatment of neuropathies in patients with diabetes mellitus. *Arch Neurol* 1995; 52: 1053-1061.

MEIJER JG, BOSMA E. Clinical diagnosis of diabetic polyneuropathy with the diabetic polyneuropathy symptom and diabetic neuropathy examination scores. *Diabetes Care* 2003; 26:697-701.

MICHALSEN A, LÜDTKE R, BÜHRING M, et al. Thermal hydrotherapy improves quality of life and hemodynamic function in patients with chronic heart failure. *American Heart J* 2003 Oct; 146(4):728-33.

NEUENDORFER, BERNHARD, REICHEL UND GERHARD. Diabetische Neuropathie: Pathogenese und Therapie der peripheren diabetischen Polyneuropathien. *Deutsches Ärzteblatt* 1996; 15, A-963/B-821/C-745.

PFEIFER et al. Aldose Reductase Inhibitors: The End of an Era or the Need for Different Trial Designs. *Diabetes* 1997; 46: 82-89.

PHILLIP A. LOW, TONETTE L. OPFER-GEHRKING, PETER J. DYCK, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the application of capsaicin cream in chronic distal painful polyneuropathy. *Pain* 1995; 62, 2:163-168.

PLUIJMS W, HUYGEN F, MEKHAIL N et al. Painful Diabetic Polyneuropathy. *Pain Practice* 2011; 11(2): 191-198.

REHM S, KOROSCHETZ J, FREYNHAGEN R et al. Pathophysiologie des neuropathischen Schmerzes. *Kliniker* 2007; 36(5): 257-261.

REICHEL G. Diabetes und Nerv in Diabetes mellitus. Bibergeil H (Hrsg), Gustav Fischer, Jena 1989, 513-36.

SCHNITZER W et al Physiologische Grundlagen der Hydrotherapie und Bäderheilkunde. Kneipptherapie, Brüggemann W (Hrsg.), 2.Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York Tokyo 1986; S. 62.

THERIAULT M, DORT J, SUTHERLAND G et al. Local human sural nerve blood flow in diabetic and other polyneuropathies. Brain 1997; 120(7): 1131-1138.

TONG Y, GUO H, HAN B. Fifteen-day acupuncture treatment relieves diabetic peripheral neuropathy. J Acupunct Meridian Stud 2010; 3(2): 95-103.

UEHLEKE B, WÖHLING H. A prospective „Study by Correspondence“ on the effects of Kneipp hydrotherapy in patients with complaints due to peripheral neuropathy. Schweizer Zeitschrift Ganzheitsmedizin 2008; 20: 287-291.

UEHLEKE B et al. Befragung zur Behandlung von Polyneuropathien mit Kneipp-Anwendungen. Berlin 2004.

WROBEL MP, SZYMBORSKA-KAJANEK A, WYSTRYCHOWSKI et al. Diabetes and Metabolism September 2008; 34 (4): 349-354.

ZHANG C, MA VX, YAN Y. Clinical effects of acupuncture for diabetic peripheral neuropathy. Journal of Traditional Chinese Medicine März 2010; 30(1): 13-14.

ZHAO HJ, GAO X, GAO YB. Clinical observation on effect of acupuncture in treating diabetic peripheral neuropathy. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi (= Chinese journal of integrated traditional and western medicine) 2007; 27(4): 312-314.

ZIEGLER D, NOWAK H. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. Diabetic Medicine 2004; 21:114-121.

ZIEGLER D, NOWAK H, KEMPLER et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid; a meta-analysis. Diabet Med 2004; 21(2):114-121.

ZIEGLER et al.: Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant a-lipoic acid. *Diabetologia* 1995; 38: 1425-1433.

ZIEGLER, D et al. *Diabetic Medicine* 2004; 21:114-121.

9 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. A. Michalsen, Herrn Prof. Dr. B. Uehleke und Herrn Dr. R. Stange für die Überlassung des Themas und die wissenschaftliche Beratung und Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Großer Dank gilt Frau H. Wöhling für die Unterstützung bei der Auswertung der Ergebnisse und den statistischen Berechnungen.

Ebenso sei allen Studienteilnehmer/innen aus Berlin an dieser Stelle für ihre engagierte Teilnahme an der Studie gedankt.

Für die praktische Realisation der Studie möchte ich Frau Dr. Jutta Mönich, Frau Ingrid Pampuch, Frau Sabine Saalfeld und Frau Sabine Leisching meinen Dank aussprechen.

Ein besonderer Dank geht an meine Familie, die mir Zeit zum Schreiben ließ und an meine Freundinnen, die mich motivierten, bei so manchen Durststrecken weiterzumachen. Und nicht zuletzt möchte ich meiner Tante danken, die mich während meines praktischen Teils der Studie finanziell unterstützte.

10 Lebenslauf

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

11 Erklärung

Ich, Barbara Koch, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Evaluation der Wirksamkeit einer häuslichen Kneippschen Hydrotherapie bei Patient/innen mit polyneuropathischen Beschwerden an den unteren Extremitäten – eine randomisierte Interventionsstudie mit Wartegruppendesign“ selbständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinn nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE – www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet. Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst“.

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Barbara Koch hatte Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation 1: Prof. Dr. Dr. Bernhard Uehleke, Barbara Koch: Kneipptherapie bei Polyneuropathie, Zeitschrift für Komplementärmedizin, 1-2012

Vorstellung sowohl der „Study by correspondence“ als auch der Interventionsstudie zum Thema Polyneuropathie und Kneippsche Hydrotherapie.

Datum

Unterschrift der Doktorandin