

2. Material und Methoden

2.1. Milde Infrarot- A- Ganzkörperhyperthermie mittels IRATHERM® 1000

2.1.1. Infrarot- A- Hyperthermie

Nach physikalischer Definition besteht Strahlung aus elektromagnetischen, Energie transportierenden Wellen. Dabei verhält sich Ihr Energiegehalt umgekehrt proportional zur Wellenlänge. Ultraviolette Strahlung hat mit Wellenlängen von 100 nm bis 385 nm daher eine um den Faktor 10000 größere Energie als die Infrarot- A- Strahlung mit ihren Wellenlängen von 760 nm bis 1400 nm. Ultraviolette Strahlung vermag Moleküle chemisch zu modifizieren. Infrarote Strahlung dagegen bewirkt aufgrund der geringeren Energie lediglich eine Zunahme der Eigenschwingung der Moleküle und führt damit zu einer Erwärmung. Voraussetzung dafür ist die Absorption der Strahlung im Molekül. Unterschiedliche Moleküle vermögen die einwirkende Infrarotstrahlung unterschiedlich zu absorbieren. Dies gilt insbesondere für das komplexe System des menschlichen Körpers. Hier kommt es daher zu einer ungleichmäßigen Erwärmung, wofür die bei 940 nm, 1180 nm, 1380 nm stark absorbierenden Hydroxylgruppen des Wassers verantwortlich sein sollen (Rzeznik 1992). Die dabei entstehende punktuelle starke Überhitzung der Körperoberfläche führt üblicherweise zu unerwünschten Schmerzempfindungen. Es liegt demnach nahe, dass eine kurzweilige Infrarotstrahlung die Wärme dem Organismus hautschonender appliziert. Eine Möglichkeit besteht in der Filterung der Infrarotstrahlung durch Wasser (Abb. 1).

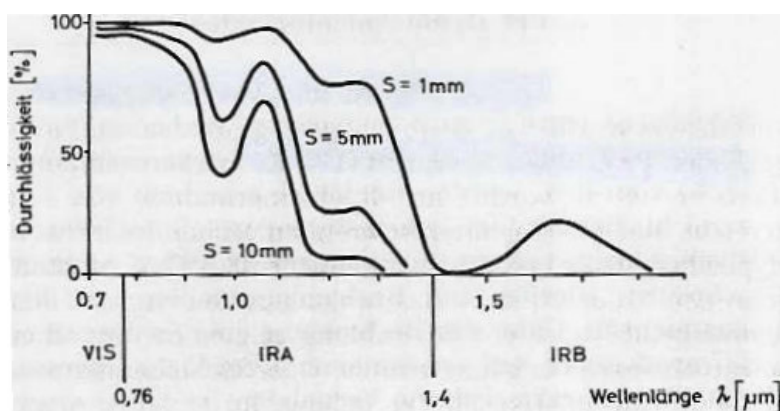


Abb. 1 Prozentuale Durchlässigkeit von Wasser in verschiedenen Schichtdicken für Infrarot- A- Strahlung und Infrarot- B- Strahlung (nach Rzeznik 1992). S = Schichtdicke des Wassers, IRA = Infrarot- A- Strahlung, IRB = Infrarot- B- Strahlung, VIS = Visuelle Strahlung.

Durch eine Wasserfilterung mit einer Schichtdicke von 10 mm können demnach große Anteile der Infrarot- A- Strahlung die Wasserschicht passieren, während längerwellige, im Sinne der Wirkungsentfaltung schädlichere Wärmestrahlung zurückgehalten wird.

Das Licht durchdringt die Haut (Bachem 1931) und wird nun je nach Wellenlänge in den verschiedenen Hautschichten absorbiert (Abb. 2).

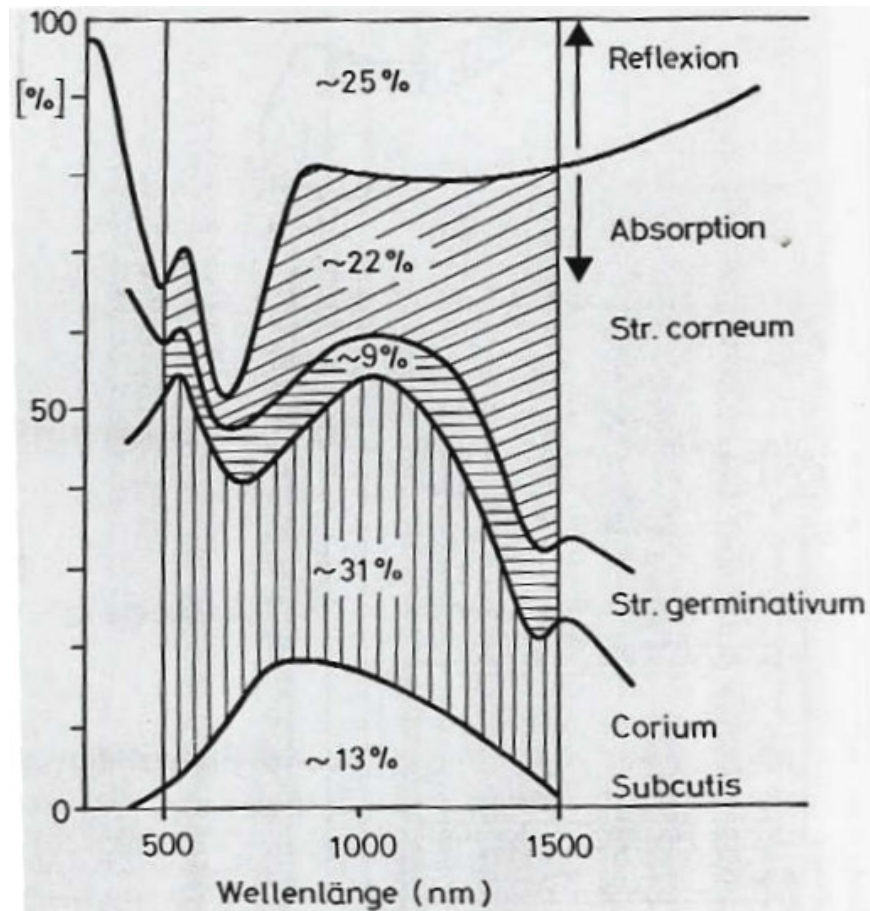


Abb. 2 Reflexion und anteilige Absorption in den verschiedenen Hautschichten bei oberflächlicher Bestrahlung (nach Dauterstedt et al. 1987). Im Wellenlängenbereich von 760 nm bis 1400 nm ist die relative Absorption im Corium und Stratum germinativum besonders günstig.

Die einwirkende Strahlung wird demnach zu 25 % an der Hautoberfläche reflektiert. Zirka ein Drittel (31 %) des Infrarotlichtes werden im Corium und weitere 13 % in der Subcutis absorbiert. An der Grenze zur Subcutis befindet sich ein Arterien- und Venenplexus, aus dem Gefäße in das Corium aufsteigen und an der Grenze zwischen Stratum reticulare und Stratum papillare, welche dem Corium angehören, den subpapillären Plexus bilden (Baumhoer et al. 2000).

Entscheidend für die systemische Überwärmung ist also die, im Vergleich zu Strahlung anderer Wellenlänge, bessere Durchdringung der Infrarot- A- Strahlung durch oberflächliche Hautschichten und die hauptsächliche Umwandlung des Lichtes in Wärme in Höhe des blutführenden Corium. Hiermit ist der Grundstein für einen hämatogenen Wärmetransport zur Erreichung einer Ganzkörperhyperthermie gelegt. Die wellenlängenabhängige Absorption in den verschiedenen Hautschichten ermöglicht demnach größere und längere Applikationen ohne das Eintreten des von längerwelligem Infrarot bekannten Hitzegefühls, da die in der Epidermis gelegenen Hitzerezeptoren größtenteils passiert werden (Abb. 2).

2.1.2. Milde Infrarot- A- Ganzkörperhyperthermie

Die milde Ganzkörperhyperthermie zeichnet sich durch eine Erwärmung der Körperkerntemperatur auf nicht mehr als 38,5 °C aus (Meffert et al. 1992). Die Anwendungsdauer im angegebenen Temperaturbereich kann bei weniger als 30 Minuten mit kurz oder bei mehr als 30 Minuten als lang bezeichnet werden. Der Patient soll schwitzen, jedoch keinem thermoregulatorischen Streß ausgesetzt sein. Bei einer länger als 30 Minuten andauernden Bestrahlung ist eine pflegerische Betreuung mit Überwachung von Blutdruck, Puls und Körpertemperatur notwendig, um etwaigen orthostatischen Krisen entgegenwirken zu können.

2.1.3. IRATHERM® 1000

Die Hyperthermieanlage IRATHERM® 1000 ist eine Entwicklung des ``Von Ardenne Instituts für Angewandte Medizinische Forschung`` in Dresden, Deutschland. Sie dient der Erwärmung des kompletten Körpers mit verschiedenartiger therapeutischer Zielstellung. Das Gerät ist nach dem Medizinproduktgesetz der Klasse II a zugehörig und trägt das CE- Zeichen. Die Anlage wird am Drehstromnetz mit 230/ 400 V/ 16 A über Stecker betrieben. Ein Potentialausgleich ist fest installiert. Frisch- und Abwasseranschluss erfolgen mit einem kombinierten Aquastop- System. Im Wesentlichen besteht die Anlage aus folgenden Komponenten (Abb. 3):

- Strahlereinheit
- Netzliege
- Bedienfeld .

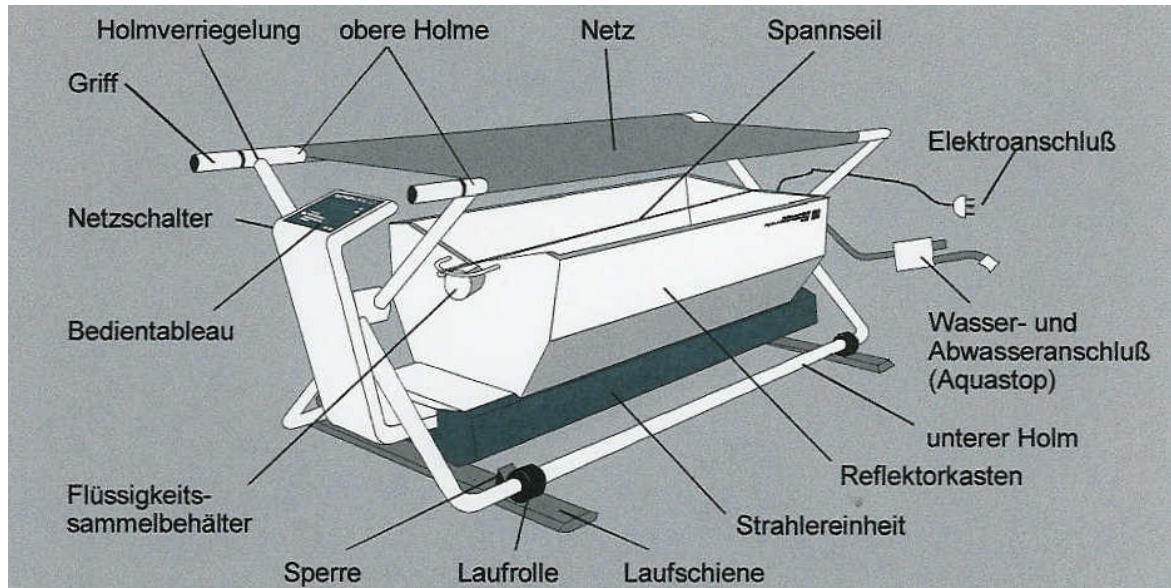


Abb. 3 Darstellung der Hyperthermieanlage IRATHERM® 1000 und Benennung der Baugruppen (nach Von Ardenne 1999).

In der Strahlereinheit befinden sich sechs Strahler- Reflektor- Systeme, welche Infrarotstrahlung erzeugen und in Richtung Netzebene abstrahlen. Als Strahlungsquellen dienen spezielle Infrarot- Stabstrahler mit einer elektrischen Leistungsaufnahme von 1300 Watt. Jeder dieser Strahler ist von einem mit Wasser durchströmten Rohr ummantelt, um gemäß der spektral- optischen Filtereigenschaften des Wassers (Abb. 1) vom breitbandigen Infrarotspektrum der Primärstrahler nur jene Wellenlängen mit einer möglichst tiefen Eindringtiefe in das biologische Gewebe durchzulassen (Abb. 2). Die langwelligere hautschädigende Wärmestrahlung wird fast vollständig vom Wasser absorbiert und mit dem Wasserstrom abgeführt. Die Bestrahlungsstärke liegt bei maximal 1400 Watt/ m². Für die Strahlenfilterung und die Kühlung der Strahler werden pro Minute vier Liter Wasser benötigt. Die Strahlereinheit ist durch eine Folie von herabtropfendem Schweiß der auf der Netzliege befindlichen Patienten geschützt.

Die Netzliege besteht aus zwei geschlossenen Rahmen, die über zwei Gelenke miteinander verbunden sind. Über die oberen Holme ist ein Netz gespannt, während

einer der unteren Holme an der Anlage fixiert ist und der andere untere Holm auf Laufschiene gleitfähig lagert. Diese Konstruktion ermöglicht einerseits einen einfachen Netzwechsel nach jeder Behandlung, andererseits wird das Netz auf diese Art durch das Gewicht des Patienten gespannt und trägt Lasten bis zu 135 Kilogramm.

Am Bedienfeld befindet sich der Netzschalter. Des Weiteren ist hier die Einstellung der Therapiedauer und der Strahlungsintensität der einzelnen Strahlereinheiten durchführbar. Zur gezielten Bestrahlung unterschiedlicher Körperregionen kann die Leistung jedes einzelnen Strahler- Reflektor- Systems in 5 %- Stufen individuell reguliert werden. Die Behandlungsdauer im Rahmen der Studie betrug 30 Minuten bei einer Bestrahlungsstärke von 80 % der Maximalleistung, das heißt circa 1100 Watt pro m².

Während der Behandlung liegt der Patient unbedeckt auf dem Rücken auf dem Netz. Zur Wahrung der Intimsphäre und zur Reduzierung der Wärmeverluste ist der Patient mit einem Laken sowie einer Reflexionsfolie zugedeckt. Mit Hilfe eines zum Gerät gehörenden Messfühlers wird die Körpertemperatur rektal oder, wie im vorliegenden Fall, axillär gemessen. Eine Schnittstelle mit einem handelsüblichen PC ermöglicht die lückenlose Darstellung des Temperaturverlaufs in tabellarischer oder graphischer Form dank der WINDOWS®- kompatiblen Software CIRA 4.x (Von Ardenne Institut, Deutschland). Dies gilt ebenso für die Aufzeichnung der Werte für Puls und Sauerstoffsättigung, die über einen aus dem klinischen Alltag bekannten Plethysmographen (Von Ardenne Institut, Deutschland) registriert werden. Die Software dient ebenso der Aufzeichnung allgemeiner Patientendaten wie: Geburtsdatum, Größe, Gewicht, Anamnese und Datum des Studieneinschlusses. Zur Vermeidung orthostatischer Dysregulationen schloss sich an die 30- minütige Wärmebehandlung eine Ruhephase gleicher Dauer an.

2.2. Messung der akralen Wiedererwärmung mittels des Duosensors

Das Gerät zur Erfassung von Temperatur und Durchblutungszustand eines Fingers nach Kälteexposition, der Duosensor, wurde am Institut für Informatik der Mathematisch- Naturwissenschaftlichen Fakultät der Humboldt- Universität zu Berlin entwickelt (Abb. 4).



Abb. 4 Darstellung des Duosensors zur Messung der akralen Wiedererwärmung. Der Patient legt den Zeigefinger der rechten Hand nach einem definierten Kältereiz in die Messkammer.

Ziel war der Entwurf eines objektiven Messgerätes mit einfacher Handhabung und reproduzierbaren Ergebnissen (Hochmut et al. 1996). Die Baugruppe zur Aufnahme der Sensoren bildet mit den drei Leiterplatten für die Digitalschaltung, der Analogschaltung und der Anzeige sowie mit der Deckplatte eine konstruktive Einheit.

Die Messung der Hauttemperatur erfolgt berührungslos und ähnlich anderer klinisch angewandter Methoden durch Erfassung der Emission von Infrarotstrahlung im Bereich von 8 μm bis 14 μm (Hershler et al. 1992; Steiner, Wenzel 1992) . Dies geschieht im Falle des Duosensors durch ein spezielles Thermoelement vom K- Typ (Exergen, Watertown, MA, USA). Das Ausgangssignal dieses Thermoelementes wird durch einen integrierten Verstärker der Bauart AD 595 (Analog Devices, Norwood, MA, USA)

aufbereitet und über einen Antialiasing- Filter dem SAB 80C537 Mikrocontroller (Siemens, Deutschland) zugeführt. Dieser realisiert die Abtastung mit einer Messung pro Sekunde und die weitere Signalverarbeitung. Der Temperaturverlauf wird auf dem Display angezeigt (Abb. 4).

Das Durchblutungsmessprinzip beruht auf der Plethysmographie. Als Lichtquelle dient nochmals ein Infrarotstrahler, nun mit einem Wellenlängenbereich unterhalb 1 μm . Eine Infrarotemittierdiode vom Typ VX 301 (Siemens, Deutschland) weist ihr Strahlungsmaximum bei 895 nm auf. Das Licht gelangt durch die Fingerkuppe auf einen Sensor, bestehend aus vier parallelgeschalteten Photodioden BPW 34 (Telefunken, Deutschland). Die auftreffenden Photonen werden in einen Spannungswert gewandelt. Dieser besteht aus einem Gleich- und einem Wechselanteil (Lindberg 1991). Der infolge des pulssynchronen Blutflusses entstehende Wechselanteil wird verstärkt und dem Antialiasing- Filter zugeführt und im Mikrocontroller digitalisiert, diesmal mit einer Abtastrate von 200 Messungen pro Sekunde.

Zu Beginn der Messung der akralen Wiedererwärmung legt der Patient den Zeigefinger der rechten Hand in die Messkammer. Aus Gründen der Standardisierung im Rahmen der Studie wurde dieses Regime strikt beibehalten. Durch Druck auf die linke Taste des Bedienfeldes erfolgt in der Anpassungsphase eine Messung der Ausgangstemperatur sowie eine automatische Adaptation der Lichtintensität der Aktor- Sensor- Kombination an die optischen Eigenschaften des jeweiligen Fingers. Werden stabile Temperatur- und Durchblutungsaufnahmen mit einer geringeren Abweichung als 10 % registriert, veranlasst in akustisches Signal den Patienten, den betreffenden Finger in ein mit 250 ml Wasser und 6 standardisierten Eiswürfeln gefülltes Eisbad zu legen. Der Finger verbleibt bis über das proximale Interphalangealgelenk hinaus für 60 Sekunden im 11 °C kalten Wasser. Dieses Zeitintervall ist nach Druck auf die linke Taste des Bedienfeldes auf dem Display nachvollziehbar. Ein weiteres akustisches Signal weist den Patienten an, den Finger nach einminütiger Abkühlzeit sofort mit zwei Papierhandtuchbögen abzutrocknen. Im direkten Anschluss daran wird der Finger wieder in der Messkammer platziert. Die Aufzeichnung der Temperatur- und Durchblutungskurven erfolgt automatisch durch den Duosensor. Über eine installierte serielle Schnittstelle können diese Daten via PC, Plotter oder Drucker dargestellt werden.

Die Analyse der Temperaturdaten richtet sich nach früheren Erkenntnissen, wonach die Erwärmung der Haut nach einem Kältereiz mathematisch durch eine Sprungantwort erster Ordnung beschrieben werden kann (Meffert et al. 1972). Dieser Sachverhalt stellt sich in der allgemeinen Gleichung $T(t) = k(1 - e^{-t/\tau})$ dar. Dabei ist T die lokale Hauttemperatur und t die Zeit. Der τ -Wert, ausgedrückt in Minuten, beschreibt den individuellen Kurvenverlauf (Meffert et al. 1972) und entspricht dem Zeitpunkt, an dem 63 % der Ausgangstemperatur des Fingers wieder erreicht sind. Zu diesem Zeitpunkt kennzeichnet ein drittes akustisches Signal des Duosensors das Ende der Messung. Der entsprechende τ -Wert sowie der Grad der Durchblutung über diesen Zeitraum wird nun auf dem Display angezeigt und kann mit dem zugehörigen Kurvenverlauf ausgedrückt werden.

2.3. Visuelle Analog- Skala

Im Rahmen der Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands chronisch kranker Patienten haben sich bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises standardisierte Fragebögen bewährt (Steen, Medsger 1997). Sie explorieren die Aktivitäten des täglichen Lebens und beinhalten unter anderem eine Visuelle Analog-Skala zur Selbsteinschätzung der Aktivität des Raynaud- Phänomens. Dazu dient ein 15 cm langer, unskaliertes Graph, der auf die Frage hin : „ Inwiefern hat das Raynaud- Phänomen Sie in der letzten Woche beeinträchtigt ?“, durch den Patienten markiert wird. Diese Aufgabe wurde von allen Studienteilnehmern gut verstanden und gestaltete sich problemlos, da zuvor alle Patienten nochmals genau über den Hergang eines Raynaud- Anfalls belehrt wurden, um Missverständnisse zu vermeiden. Die Validität und Reliabilität dieses Verfahrens sowie die Korrelation der Werte der Visuellen Analog- Skala mit den Werten der übrigen Parameter des Fragebogens wurden bereits aufgezeigt (Merkel et al. 2002). Der durch den Patienten angegebene Wert in cm wurde über den mathematischen Dreisatz in einen Zahlenwert von 0 bis 3 transformiert. 0 bedeutet demnach keine Beeinträchtigung, wohingegen 3 als schweres Krankheitsgefühl zu werten ist. Basierend auf einer Meta- Analyse über die Wirkung von Kalzium- Kanal- Blockern auf die Schwere des Raynaud- Phänomens deutet eine Verbesserung des Visuellen Analog- Skalenwertes um mehr als 30 % darauf hin, nicht nur auf Placeboeffekten zu beruhen (Thompson et al. 2001).

2.4. Studiendesign

Zum Zwecke der prospektiven Therapieevaluation über die Auswirkungen einer seriellen Ganzkörper- Infrarot- A- Hyperthermiebehandlung auf das Raynaud-Phänomen bei systemischer Sklerodermie eignete sich das Modell einer klinischen Studie. Die Wahl der Studienendpunkte richtete sich nach früheren Erfahrungen über den klinischen Nutzen der Infrarot- A- Hyperthermie. So wurde an einer kleinen Gruppe von sieben Sklerodermie- Patienten eine Verbesserung der akralen Wiedererwärmung festgestellt (Meffert et al. 1990). Des Weiteren konnte durch eine andere Arbeitsgruppe eine Reduktion des Blutdruckes beobachtet werden (Scherf et al. 1989).

Primäre Endpunkte waren demnach:

- Die durch den τ - Wert repräsentierte Änderung der akralen Wiedererwärmung
- Die Änderung der mittels Visueller Analog- Skalen explorierten, subjektiv empfundenen Aktivität des Raynaud- Phänomens
- Die Änderung des arteriellen Blutdruckes.

Als sekundäre Endpunkte wurden folgende Parameter definiert:

- Die Veränderung der arteriellen Sauerstoffsättigung
- Die Auswirkung auf die Diffusionskapazität der Lunge
- Die Dynamik ausgewählter Blutwerte (Blutbild, GOT, GPT, γ - GT, Bilirubin, Blutsenkungsgeschwindigkeit, Komplement- und Rheumafaktoren sowie Plasmaviskosität).

Eine physikalische Therapie wie die Ganzkörperhyperthermie verlangt nach einer Kontrolle über mögliche Placeboeffekte. Aus diesem Grund scheint ein Studienformat bestehend aus einer Behandlungsphase und einer adäquaten Nachbeobachtungsphase geeignet. Die Methodik zur Messung der akralen Wiedererwärmung mittels Duosensor sowie die Ermittlung der Blutdruckwerte, der Diffusionskapazität der Lunge, der arteriellen Sauerstoffsättigung und der Blutwerte ist objektiv und relativ unanfällig für Placeboeffekte. Plötzliche placeboinduzierte, falsch-

positive Effekte für die Visuelle Analog- Skala können jedoch mittels der sechswöchigen Nachbeobachtung aufgedeckt werden. Außerdem kann so auf die Nachhaltigkeit beobachteter Wirkungen geschlossen werden.

Die Behandlungsphase beinhaltete insgesamt 10 Ganzkörperhyperthermiesitzungen mit zwei Anwendungen à 30 Minuten pro Woche über circa fünf Wochen. Im Rahmen der Nachbeobachtungsphase wurden drei Termine vereinbart. Der Erste lag 6- 8 Tage, der Zweite 19- 22 Tage und der Dritte 41- 44 Tage nach der letzten Infrarot- A- Hyperthermie. Die Ermittlung der interessierenden Studienparameter erfolgte zu definierten Zeitpunkten (Tab. 1).

Zeitpunkt	Parameter					
	Einschlusskriterie n ²	IRA- Monitoring ³	Akrale Wiedererwärmung	Visuelle Analog- Skala	Lungenfunktion	Blutuntersuchung ⁴
≤ 14 Tage vor Therapiestart	x		x		x	x
zu jedem Termin		x				
vor 1. IRA ¹			x	x		
nach 1. IRA			x			
nach 5. IRA			x	x		x
nach 10. IRA			x	x	x	x
6- 8 Tage nach 10. IRA			x	x		x
19- 22 Tage nach 10. IRA			x	x		
41- 44 Tage nach 10. IRA			x	x	x	x

Tab. 1 Studienverlaufsplan. ¹ IRA = Infrarot- A- Hyperthermie, ² Einschlusskriterien = Diagnose einer manifesten systemischen Sklerodermie mit Raynaud- Phänomen, ³ IRA- Monitoring = Blutdruckmessung zu Beginn der IRA, nach 15 Minuten und zum Ende nach 30 Minuten sowie Erfassung von Körpertemperatur, Puls und arterieller Sauerstoffsättigung unter IRA, ⁴ Blutuntersuchung = Blutbild, GPT, GOT, γ- GT, Bilirubin, Blutsenkungsgeschwindigkeit, Komplement- und Rheumafaktoren, Plasmapviskosität.

Der Einschluss der Patienten erfolgte höchstens 14 Tage vor Therapiebeginn nach Feststellung der Einschlusskriterien und eingehender Aufklärung. Zu diesem Zeitpunkt

stand die erste Blutuntersuchung zur Statusbestimmung an. Ebenso wurden die akrale Wiedererwärmung und die Diffusionskapazität der Lunge gemessen. Vor der ersten IRA ermittelten wir nochmals die akrale Wiedererwärmung und befragten die Patienten mittels Visueller Analog- Skala zur Aktivität des Raynaud- Phänomens. Ein eingehendes Monitoring mit Bestimmung von Blutdruck, Puls, Körpertemperatur und arterieller Sauerstoffsättigung geschah zu jedem Termin. An die erste Behandlung schloss sich eine erneute Messung der akralen Wiedererwärmung an. Nach der fünften und zehnten Behandlung erfolgte jeweils wieder die Registrierung der akralen Wiedererwärmung, der Visuellen Analog- Skala und der Blutwerte. Zusätzlich kam es nach der letzten Anwendung noch zur Messung der Diffusionskapazität der Lunge. An den drei Nachbeobachtungsterminen standen die akrale Wiedererwärmung und die Visuelle Analog- Skala für das Raynaud- Phänomen nochmals im Zentrum des Interesses. Bei der ersten und dritten Wiedervorstellung wurden zusätzlich noch die Blutwerte bestimmt. Mit einer abschließenden Dokumentation der Lungen-Diffusionskapazität am letzten Studientermin endete der Untersuchungsablauf (Tab. 1).

2.5. Patienten

Alle Patienten wurden über die autoimmunologischen Spezialsprechstunden der Institute für Dermatologie und Rheumatologie der Charité Berlin rekrutiert. Eine manifeste systemische Sklerodermie mit gleichzeitig seit mindestens einem Monat regelmäßig auftretendem Raynaud- Phänomen stellte das Einschlusskriterium dar. Bei Vorliegen eines der im Folgenden genannten Kriterien konnte eine Studienaufnahme nicht durchgeführt werden:

- Instabile Angina pectoris
- Myokardinfarkt innerhalb der letzten sechs Monate
- Arterielle Hypotonie
- Asthma bronchiale
- Floride Infekte
- Wechsel in der medikamentösen Therapie vor oder während der Studienphase.

Nach üblicher Anamnese und eingehender Aufklärung über den Studienverlauf erfassten wir folgende Charakteristika:

- Alter
- Geschlecht
- Krankheitsdauer
- Ulzerationen der Finger
- Raucher
- Ösophagusbeteiligung
- Lungenbeteiligung
- Anti- Scl70- Antikörper- Positive
- Anti- Centromer- Antikörper- Positive.

Die Ösophagusbeteiligung wurde als pathologische manometrische oder szintigraphische Funktionsmessung im Vorfeld der Studie oder als anamnestisch bekannter gastro- ösophagealer Reflux definiert. Eine Lungenbeteiligung zeichnete sich durch eine geringere Diffusionskapazitätsmessung als 75 % des erwarteten TLCOc-Volumens ab.

Darüber hinaus teilten wir die Patienten in drei Untergruppen auf. Hautbeteiligungen proximal der Ellenbogen und/ oder der Knie bildeten die Gruppe der diffusen systemischen Sklerodermie. Bei vor allem auf das Gesicht und die Finger beschränkten Affektionen erfolgte die Zuordnung zur Gruppe der limitierten systemischen Sklerodermie (Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee 1980). Die dritte Untergruppe bildeten jene Patienten mit digitalen Ulzerationen.

Außerdem konnte über eine retrospektive Datenanalyse der τ - Werte von 139 Patienten mit beziehungsweise ohne einem Raynaud- Phänomen in der Vorgeschichte eine Einschätzung der Messmethode mittels des Duosensors bezüglich Sensitivität, Spezifität und positivem prädiktivem Wert vorgenommen werden. Die Unterteilung dieser 139 Patienten in die drei Gruppen - primäres Raynaud- Phänomen, Raynaud-

Phänomen bei autoimmuner Grunderkrankung, Sklerodermie- assoziiertes Leiden - richtete sich nach den Befundkonstellationen in den zugehörigen Patientenakten der Klinik für Dermatologie der Charité Berlin.

Um die Reliabilität der τ - Werte des Duosensors ermitteln zu können, nahmen wir noch 3 Messungen der akralen Wiedererwärmung an unterschiedlichen Tagen an 10 gesunden Probanden vor. Bei ihnen lagen weder akute oder chronische Erkrankungen noch Allergien jedweder Art vor.

2.6. Statistik

Für verschiedene Patientendaten wie Alter oder Krankheitsdauer, aber auch für die Messwerte der akralen Wiedererwärmung, der Visuellen Analogskala, des Blutdruckes, der Lungenfunktion, der peripheren Sauerstoffsättigung und der Blutparameter bestimmten wir die jeweiligen Mittelwerte und Standardabweichungen.

Den Median sowie die erste und dritte Quartile errechneten wir für die τ - Werte zu jedem Studientermin, um einen Überblick über die Streuung der Parameter zu erhalten. Ergänzend diente dazu die Ermittlung des 95- %- Konfidenzintervalls für die τ - Werte und die Resultate der Visuellen- Analog- Skala.

Zur Beurteilung der Signifikanz beobachteter Ergebnisse und Tendenzen benutzten wir je nach Konstellation den ein- oder zweiseitig gepaarten Student`schen- t- Test. Um aufzuzeigen, inwieweit bestimmte Studienpunkte voneinander abhängen, wählten wir den Spearman- Korrelationskoeffizienten.

Die Ergebnisse für die Sensitivität, Spezifität und den positiven prädiktiven Wert des Duosensors entstammen den dafür bekannten Gleichungen zur Ermittlung wie viele Kranke als krank, Gesunde als gesund und bei positivem Messergebnis tatsächlich Kranke erkannt werden.