

Aus dem Arbeitsbereich für Physikalische Medizin der Medizinischen  
Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Wassergefiltertes Infrarot A (wIRA) bei Gonarthrose – eine  
prospektive randomisierte kontrollierte Studie

Waterfiltered Infrared A (wIRA) treatment of knee osteoarthritis –  
a prospective randomized controlled study

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

vorgelegt der medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Leon Samuel Julius Schuester  
aus Kempten (Allgäu)

Datum der Promotion: 25.11.2022

## Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

*Schuester L, Liebl M, Stroux A, Reißhauer A. Wassergefiltertes Infrarot A (wIRA) bei Gonarthrose – eine prospektive randomisierte kontrollierte Studie / Waterfiltered Infrared A (wIRA) treatment of knee osteoarthritis – a prospective randomized controlled study. Physikalische Medizin, Rehabilitationsmedizin, Kurortmedizin 2021; doi:10.1055/a-1349-1482*

22.02.2021

# Inhaltsverzeichnis

<b>Vorwort</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>7</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>8</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>9</b>
1.1 Gonarthrose .....	9
1.1.1 Ätiologie .....	9
1.1.2 Diagnostik und Symptome .....	10
1.1.3 Konservative Therapie .....	11
1.1.4 Operative Therapie .....	13
1.2 Wassergefilterte Infrarot-A-Strahlung .....	14
1.2.1 Wirkungsweise von wIRA – aktueller Forschungsstand .....	15
1.2.2 Thermische Effekte .....	16
1.2.3 Nicht-thermische Effekte .....	16
1.3 Fragestellung .....	17
<b>2. Methoden</b> .....	<b>18</b>
2.1 Studiendesign .....	18
2.2 Rekrutierung .....	19
2.3 Ein- und Ausschlusskriterien .....	19
2.4 Untersuchungen .....	20
2.5 Fragebögen .....	20
2.6 Fallzahlabstimmung .....	22
2.7 Auswertung der Daten .....	22
2.8 Hauptzielvariablen .....	23
2.9 Nebenzielvariablen .....	24
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>25</b>
3.1 Charakteristika der Studienteilnehmer*innen .....	25
3.2 Bewegungsumfang .....	30
3.3 Einbeinstand .....	31
3.4 KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score) .....	32
3.5 Gehstrecke und Gehzeit .....	35

3.6 Behandlungsdauer .....	36
3.7 Auswertung der Einzelfragen.....	37
3.7.1 Zielvariablen mit Gruppenvergleich .....	37
3.7.2 Zielvariablen ohne Gruppenvergleich.....	48
3.7.3 Fragen zum wIRA-Strahler.....	51
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>54</b>
4.1 Diskussion der Hauptzielvariablen.....	54
4.2 Diskussion der Nebenzielvariablen.....	55
4.3 Einordnung der wIRA-Behandlung .....	56
4.4 Adverse Events und Therapiesicherheit .....	57
4.5 Vergleich mit anderen Studien .....	58
4.6 Limitationen.....	59
4.7 Schlussfolgerung.....	60
<b>5. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>61</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>67</b>
<b>Anteilerklärung.....</b>	<b>68</b>
<b>Lebenslauf.....</b>	<b>70</b>
<b>Publikationsliste.....</b>	<b>71</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>72</b>
<b>Statistikbescheinigung.....</b>	<b>73</b>

# Abbildungsverzeichnis

		Seite
Abbildung 1	Spektren des wIRA-Strahlers, zwei ungefilterter Halogenstrahler und der Sonne. Durch die unterschiedlichen graphisch dargestellten Bestrahlungsstärken kann beim Menschen jeweils eine gleichwertige Erwärmung der Hautoberfläche erzeugt werden.	16
Abbildung 2	Flow Chart mit schematischer Darstellung des Studienablaufs	27
Abbildung 3	Differenz zwischen Tag 30 und Tag 1; Aktive Beugung des beschwerdedominanten Knies	31
Abbildung 4	KOOS-Score Symptome an Tag 30 im Gruppenvergleich	33
Abbildung 5	KOOS-Score Schmerzen an Tag 30 im Gruppenvergleich	34
Abbildung 6	KOOS-Score ADL-Kompetenz an Tag 30 im Gruppenvergleich	34
Abbildung 7	KOOS-Score Sport an Tag 30 im Gruppenvergleich	35
Abbildung 8	KOOS-Score Lebensqualität an Tag 30 im Gruppenvergleich	35
Abbildung 9	Angegebene schmerzfreie Gehstrecke der Proband*innen an Tag 30	36
Abbildung 10	Mittelwert der angegebenen Nutzungsdauer der wIRA-Strahler	37
Abbildung 11	Veränderung des für V001 angegebenen Wertes im Gruppenvergleich; Tag 30 – Tag 1	39
Abbildung 12	Belastungsschmerzen im Verlauf in mm VAS (Mittelwert)	41
Abbildung 13	Für V006 angegebene Wert an Tag 30 im Gruppenvergleich	42
Abbildung 14	Mittelwert des Schmerzmittelbedarfs (MQS-Score) für beide Studiengruppen	43
Abbildung 15	Belastung der Lebensqualität durch die Knieschmerzen im Verlauf in mm VAS (Mittelwert)	45
Abbildung 16	Für V025 angegebene Werte an Tag 30 im Gruppenvergleich	46
Abbildung 17	Veränderung des für V034 angegebenen Wertes im Gruppenvergleich; Tag 30 – Tag 1	47
Abbildung 18	Median der VAS-Antwort für V026 über den Zeitraum der Studie	52
Abbildung 19	Median der VAS-Antwort für V033 über den Zeitraum der Studie	53
Abbildung 20	VAS-Antwort auf die Frage V036 an Tag 30 durch das Studienpersonal	54

# Tabellenverzeichnis

		Seite
Tabelle 1	Charakteristika der Studienteilnehmer*innen	28
Tabelle 2	Vergleich der Studienteilnehmer*innen "per-protocol" mit den Studienteilnehmer*innen "Dropout"	29
Tabelle 3	KOOS an Tag 1; Einbeinstand an Tag 1; Bewegungsumfang an Tag 1	30
Tabelle 4	Differenz der Knieschmerzen vor und nach Einbeinstand für beschwerdedominantes und beschwerdenachrangiges Knie; Skala: 0-100	32
Tabelle 5	Verbesserung der Werte der KOOS-Scores über den Studienzeitraum; Skala 0-100 %	33
Tabelle 6	Veränderung des für V001 angegebenen Wertes im Gruppenvergleich	39
Tabelle 7	Veränderung des für V003 angegebenen Wertes im Gruppenvergleich	40
Tabelle 8	Veränderung des für V004 angegebenen Wertes im Gruppenvergleich	40
Tabelle 9	Veränderung des für V005 angegebenen Wertes im Gruppenvergleich	41
Tabelle 10	Veränderung des für V006 angegebenen Wertes im Gruppenvergleich	42
Tabelle 11	Veränderung des für V018 angegebenen Wertes im Gruppenvergleich	44
Tabelle 12	Veränderung des für die Minderung der Lebensqualität angegebenen Wertes im Gruppenvergleich	45
Tabelle 13	Veränderung des für V025 angegebenen Wertes im Gruppenvergleich	46
Tabelle 14	Veränderung des für V035 angegebenen Wertes im Gruppenvergleich	48
Tabelle 15	Veränderung der VAS-Antwort für V001 durch die einzelne Behandlung mit wIRA an verschiedenen Tagen	49
Tabelle 16	Veränderung der VAS-Antwort für V004 durch die einzelnen Behandlungen mit wIRA an verschiedenen Tagen	50
Tabelle 17	Veränderung der VAS-Antwort für V005 durch die einzelnen Behandlungen mit wIRA an verschiedenen Tagen	50
Tabelle 18	Veränderung der VAS-Antwort für V025 durch die einzelnen Behandlungen mit wIRA an verschiedenen Tagen	51

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Gonarthrose ist die am weitesten verbreitete Gelenkerkrankung der Welt und hat in Deutschland laut einer Auswertung der NAKO (Nationale Kohortenstudie) aus dem Jahre 2020 eine Prävalenz von 10,6 %. Da durch den demographischen Wandel eine weiter steigende Prävalenz zu erwarten ist, sind wirksame Therapien von großer Bedeutung. Mit einer Behandlung durch wIRA (wassergefiltertes Infrarot-A) in anderen Bereichen (chronisch venöse Ulzera, Arthritis psoriatica, M. Bechterew usw.) konnte bereits eine klinische Wirksamkeit gezeigt werden. Eine Patient\*innenbeobachtung von Merle aus dem Jahre 1995 gab Hinweise auf eine Reduktion von Schmerzen und Schmerzmittelbedarf bei Gonarthrose-Patient\*innen. Die hier vorgestellte randomisierte kontrollierte Studie soll den Effekt einer täglichen wIRA-Behandlung gegenüber der Standardtherapie von Gonarthrose untersuchen.

**Methoden:** Es wurden 108 Patient\*innen randomisiert auf eine Interventionsgruppe und eine Kontrollgruppe verteilt. Die Proband\*innen der Interventionsgruppe bestrahlten ihr betroffenes Knie im häuslichen Umfeld über den Zeitraum von 30 Tagen jeweils mindestens eine Stunde pro Tag. Bei beidseitiger Gonarthrose wurde das beschwerdedominante Knie behandelt, bei gleicher Symptomatik das Knie des „seitenführenden“ Beins. Die Kontrollgruppe erhielt keine über die zuvor bereits durchgeführten Therapiemaßnahmen hinausgehende Intervention. Zu Beginn und Ende der Studie wurden alle Teilnehmer\*innen klinisch evaluiert (Bewegungsumfang, Einbeinstand, KOOS, Schmerzen, Lebensqualität, etc.), zusätzlich wurden die Proband\*innen wöchentlich mittels Fragebögen beurteilt.

**Ergebnisse:** Es zeigten sich zwei homogene Studiengruppen. Die Schmerzen im Knie unter Belastung zeigten sich schon nach 2 Wochen wIRA-Behandlung statistisch signifikant verbessert (VAS -12 vs. -2 mm;  $p < 0.001$ ). Dieser Effekt verstärkte sich noch über den kompletten Studienzeitraum (VAS -18 vs. -4 mm;  $p < 0.001$ ). Die Einschränkungen der Lebensqualität konnten reduziert werden (VAS -8 vs. 0 mm;  $p < 0,001$ ). Der KOOS zeigte in allen Teilbereichen eine Verbesserung, die keine statistische Signifikanz erreichen konnte. Verglichen mit der Kontrollgruppe gaben zu Ende der Studie doppelt so viele Proband\*innen der Interventionsgruppe (20 vs. 10) an, unbegrenzt weit schmerzfrei gehen zu können.

**Schlussfolgerung:** Der Einsatz von wIRA bei Gonarthrose zeigte sich als Therapieoption, die die Schmerzen unter Belastung signifikant reduzieren und die Lebensqualität der Patient\*innen signifikant steigern kann.

## Abstract

**Objective:** Knee osteoarthritis is the most common joint disease in the world. According to the National Cohort Study (NAKO), the prevalence in Germany is 10.6 %. With the rising age of the population, improving the treatment of knee osteoarthritis is of high importance. wIRA has been successfully used in other fields of medicine treating diseases such as chronic venous ulcers, psoriasis-arthritis and Bechterew's disease. A small study by Merle 1995 showed signs of positive impact on the pain level and painkiller intake of patients with knee osteoarthritis. The objective of this study is to test whether daily treatment with water filtered infrared-A (wIRA) will significantly improve the symptoms of patients with knee osteoarthritis compared to a control-group.

**Material and Methods:** 108 patients were randomly divided into the wIRA- and the control-group. The patients that were assigned to the wIRA group were given a wIRA-irradiator and treated their pain-dominant knee at home over the course of 30 days at least one hour daily. When both knees were equally affected, the knee of the "leading" leg was treated. The control group received no additional treatment but could continue their standard therapy schemes. Patients were clinically evaluated at the start and end of the study (range of motion, one leg stand test, KOOS, pain, quality of life, etc.). Additional weekly questionnaires were filled out.

**Results:** We saw two homogenous study-groups. Pain under stress decreased statistically significant after only two weeks of wIRA-treatment (VAS -12 vs. -2 mm;  $p < 0.001$ ). This effect increased (VAS -18 vs. -4 mm;  $p < 0.001$ ) over the course of the whole study. The quality of life impairment decreased statistically significant (VAS -8 vs. 0 mm;  $p < 0,001$ ). The KOOS showed improvement in all five categories but the effects could not reach statistical significance. At the end of the study twice as many participants in the wIRA-group than in the control group declared that they could walk an unlimited distance pain free (20 vs. 10).

**Conclusion:** Using wIRA in knee osteoarthritis treatment shows to be significant in reducing pain under stress and improving quality of life.



# 1. Einleitung

## 1.1 Gonarthrose

Unter dem Begriff Gonarthrose versteht man alle chronisch-progredienten degenerativen Erkrankungen des hyalinen Knorpels des Kniegelenks, unter Mitbeteiligung des Bandapparats, der Gelenkkapsel sowie der Muskulatur und des Knochens [1].

Es kann eine Einteilung in eine primäre, idiopathische Gonarthrose und eine sekundäre Gonarthrose auf Basis von Risikofaktoren vorgenommen werden. Arthrose ist die häufigste Gelenkerkrankung der Welt [2, 3]. In Deutschland zeigte sich in einer Auswertung der NAKO (Nationale Kohortenstudie) aus dem Jahre 2020 zum Thema muskuloskelettaler Symptome und Erkrankungen eine Prävalenz von 20,6 % für Arthrose. Die Kniearthrose machte dabei mit 10,6 % den größten Teil aus. [4]

Insgesamt betrachtet erscheinen die degenerativen Gelenkerkrankungen im öffentlichen Diskurs, gemessen an ihrer medizinischen Bedeutung, stark unterrepräsentiert. Dies wird noch offensichtlicher, wenn man sich den steigenden Anteil an älteren Patient\*innen vor Augen führt. [5]

Auf Basis dieser Beobachtungen lässt sich ein großes gesellschaftliches Interesse an der Weiterentwicklung der Behandlung dieser Volkskrankheit ableiten.

### 1.1.1 Ätiologie

Die genaue Ätiologie ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht abschließend geklärt, allerdings kann davon ausgegangen werden, dass eine Kombination von endogenen und exogenen Risikofaktoren zur Entstehung beiträgt. [1, 6, 7]

Zu den endogenen Risikofaktoren zählen unter anderem:

1. Alter [4]
2. Weibliches Geschlecht (11,8 % vs. 9,4 % [4])
3. Genetische Prädisposition [8, 9]

Exogene Risikofaktoren:

1. Gewicht [10, 11]
2. Stoffwechselerkrankungen
3. Mikro-/Traumata [12]

Diese Risikofaktoren führen generell zu einem Ungleichgewicht zwischen anabolem und katabolem Stoffwechsel der Chondrozyten des hyalinen Knorpels

an den Gelenkflächen des Knies. Die anabole/regenerative Fähigkeit des Knorpels ist, unter anderem aufgrund der Avaskularität des Gewebes, stark eingeschränkt. Bei einer Schädigung, die diese Regenerationsfähigkeit übersteigt, kann es somit zu einer Degeneration der Knorpelmatrix kommen. [1, 6, 7]

Das Körpergewicht spielt dabei eine besonders wichtige Rolle in der Pathogenese der Gonarthrose. Grotle et al. konnten ein 2,8-fach erhöhtes Risiko ab einem BMI von über 30 m<sup>2</sup>/kg im Vergleich zu Normalgewicht (BMI<25 m<sup>2</sup>/kg) feststellen [10, 11]. Ein Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Erkrankungen und Gonarthrose konnte ebenso festgestellt werden [13].

### **1.1.2 Diagnostik und Symptome**

Zur Diagnostik der Gonarthrose sollte immer eine ausführliche Anamnese der körperlichen Beschwerden (Schmerzen, Bewegungseinschränkungen, etc.) und der Funktionsfähigkeit (Laufstrecke, Muskelschwäche, etc.) der Patient\*innen durchgeführt werden. Anamnese und körperliche Untersuchung sollten der Röntgendiagnostik vorangestellt sein. Laut Hannan et al. 2000 [14] gaben nur 15 % der Patient\*innen mit radiologisch gesicherter Gonarthrose auch Knieschmerzen an. Die Anamnese sollte dabei explizit auf den Beruf, die Vorerkrankungen, das Gewicht der Patient\*innen sowie die aktuelle Schmerzsituation eingehen. Bei der Anamnese der Vorerkrankungen sollten unbedingt mögliche stattgefundene Traumata eruiert werden. [1]

Neben der Anamnese ist auch die klinische Untersuchung von zentraler Bedeutung. Bei Inspektion und Palpation sollte hier auch in besonderer Weise auf die Achsverhältnisse der Beine geachtet werden, insbesondere um eine Varus- oder Valgusstellung des Knies als Mitverursacher der Beschwerden ausschließen zu können. Wenn eine solche Fehlstellung erkannt wird, sollte sie zunächst mit konservativen Methoden behandelt (Einlagen, Absatzerhöhung, etc.), oder mit operativen Methoden behoben werden. Eine Bewertung des Bewegungsumfangs kann beispielsweise nach der Neutral-0-Methode durchgeführt werden [15]. Des Weiteren sollte der Bandapparat des Knies auf Stabilität getestet werden. [1, 6, 7]

Zur Diagnosesicherung und zur Beurteilung des Progresses bieten sich bildgebende Verfahren an. Bei Röntgenbildern sollte nach Kellgren und Lawrence 1957 [16] vor allem auf folgende 4 Zeichen der Gonarthrose geachtet werden:

1. Bildung von Osteophyten
2. Verschmälerung des Gelenkspalts
3. Subchondrale Sklerosierung
4. Subchondrale Geröllzysten

Zur besseren Beurteilung des Knorpels kann die Verwendung einer Magnetresonanztomographie (MRT) und der Sonographie hilfreich sein [6].

Die Diagnostik von Gonarthrose durch den Einsatz von Biomarkern könnte zukünftig die Behandlungsoptionen dahingehend verbessern, dass eine Therapie mit tertiärpräventiver Funktion schon früh begonnen werden könnte. Es wird davon ausgegangen, dass eine Therapie in einem Stadium vor der irreversiblen Zerstörung von Knorpelmatrix am wirkungsvollsten sein könnte [17]. Verschiedene Parameter werden in der Forschung betrachtet, allerdings steht eine Validierung, und damit der Einzug in den klinischen Alltag, noch aus. [1, 18, 19]

### **1.1.3 Konservative Therapie**

Da bislang kein validiertes Screening-Verfahren zur Verfügung steht, beginnt die Therapie der Gonarthrose erst nach Beginn der Symptomatik. Somit beschränkt sich der Großteil der Therapieoptionen auf die Linderung der Beschwerden.

Zu Beginn der medikamentösen Therapie sollte die Anwendung von topischen NSAR (nichtsteroidales Antirheumatikum) durchgeführt werden [1], ihre Wirksamkeit konnte in Studien und Metaanalysen bestätigt werden [20, 21]. Eine äquivalente Wirkung von Diclofenac konnte in einem Review von Bariguan im Jahre 2020 [22] gezeigt werden. Eine topische Behandlung ist gegenüber einer systemischen aufgrund des deutlich reduzierten Nebenwirkungsprofils zu favorisieren [23].

Bei einer unzureichenden analgetischen Wirkung der topischen Darreichungsform sollte auf die orale Gabe von NSAR umgestellt werden, allerdings sollte das Potential für kardiovaskuläre, renale und vor allem gastrointestinale Nebenwirkungen beachtet werden [1, 23].

In der aktuellen Fassung der AWMF-S2K-Leitlinie „Gonarthrose“ Stand 18.01.2018 wird auch ein Einsatz von Glucosamin diskutiert. Bei widersprüchlicher Datenlage kann die „Gabe von Glucosamin bei Patienten mit NSAR-Unverträglichkeit [kann] in Erwägung gezogen werden; (81 % Zustimmung)“ [1].

Eine Eskalation der Schmerztherapie kann mit Opioiden durchgeführt werden, allerdings sollte hier der möglichst kurzfristige Einsatz mit der am niedrigsten wirksamen Dosis erfolgen [1]. Ein Szenario für die Verwendung von Opioiden kann die Überbrückung der Zeit bis zu einer geplanten Operation bei mit NSAR nicht zu kontrollierendem Schmerzniveau sein.

Der Behandlung der Gonarthroseschmerzen mit Paracetamol konnte nur eine minimale [24] bis nicht vorhandene [25] Wirkung bestätigt werden.

Als intraartikuläre Behandlungsoptionen werden in der S2K-Leitlinie [1] die Verwendung von Corticosteroiden und Hyaluronsäure mit Einschränkungen empfohlen. Die Wirkung dieser Therapien wird unter anderem durch die Reviews und Metaanalysen von Bannuru et al. [26, 27] sowie das systematische Review von Hepper et al. [28] bestätigt. Eine Überlegenheit von intraartikulären Substanzen gegenüber NSAR konnte gezeigt werden [27]. In der neueren Literatur werden diese Einschätzungen kritisch gesehen. Juni et al. [29] kritisieren die Qualität der Studien. Billesberger et al. [30] schließen sich dieser Meinung an und konkludieren, dass die Behandlung mit Corticosteroiden überdacht werden sollte, da die Nebenwirkungen überwiegen könnten. Der Verwendung von plättchenreichem Plasma (PRP) werden vielversprechende Ergebnisse bescheinigt [30].

Maßnahmen der Bewegungstherapie sollten neben der medikamentösen Therapie zu den primären Behandlungsoptionen der Gonarthrose zählen [1]. Wellsandt und Golightly 2018 [31] sowie Page et al. 2011 [32] kommen in ihren Reviews zu dem Schluss, dass eine Bewegungstherapie die Schmerzen von Patient\*innen mit Gonarthrose reduzieren und Einschränkungen in der Funktionalität verbessern kann. Es kann keine Überlegenheit einer bestimmten Art von Physiotherapie (Wärmetherapie, Sport, manuelle Therapie, Wassersport, etc.) festgestellt werden. Eine Kombination von mehreren physiotherapeutischen Ansätzen mit Gewichtsverlust, psychologischem Training und medikamentöser Therapie scheint am wirksamsten [31-33]. Fransen et al. 2015 [34] verglich in seinem Review die Therapieerfolge von Patient\*innen mit „landgestützter“ Bewegungstherapie mit denen von Kontrollpatient\*innen. Es konnte ein mindestens 2-6 Monate anhaltender Behandlungseffekt in Bezug auf Schmerzreduktion und Funktionsverbesserung dargestellt werden. In einer randomisierten, kontrollierten Studie zur Effektivität von manueller Therapie und Bewegungstherapie zur Behandlung von Gonarthrose von Deyle et al. aus dem Jahre 2000 [35] konnte eine signifikante Verbesserung der Gehstrecke im 6-Minuten Gehstest sowie im WOMAC-Score [36] gezeigt werden. Nach einem Jahr war die Anzahl der Patient\*innen mit einer Knie-Endoprothese in der Interventionsgruppe um 15 % niedriger. Hieraus schließen Deyle et al., dass das Hinauszögern oder sogar Verhindern einer Operation durch die konservative Behandlung möglich sei. Auch eine Überlegenheit der physikalischen Therapie gegenüber der Injektion von Glukokortikoiden in das Kniegelenk nach einem Jahr konnte gezeigt werden [37]. Zur Schmerzreduktion und Funktionsverbesserung sollte bei übergewichtigen Patient\*innen zusätzlich eine Gewichtsreduktion angestrebt werden [10].

### 1.1.4 Operative Therapie

Wenn die Schmerzsymptomatik oder die Funktionseinschränkungen der Patient\*innen mit der konservativen Therapie nicht mehr in den Griff zu bekommen sind, kann eine operative Therapie indiziert sein. [1, 38]

Hier bieten sich entweder gelenkerhaltende oder gelenkersetzende Therapiemöglichkeiten an.

Die Kniearthroskopie ist eine minimalinvasive, gelenkerhaltende Therapieoption, die zu Lavage und Debridement bei Gonarthrosepatient\*innen eingesetzt wird. Randomisierte Studien der letzten Jahre haben keinen Vorteil dieser Behandlungsoption gegenüber einer physiotherapeutischen und medikamentösen Therapie zeigen können [39]. Insbesondere arthroskopische Knorpelersatzverfahren können bei Gonarthrose, mit Ausnahme der fokalen Früharthrose, nicht angewendet werden [1]. Ein Review von Thorlund et al. aus dem Jahre 2015 kommt zu dem Schluss, dass das Durchführen einer Arthroskopie bei Patient\*innen ab mittlerem Alter keinen Vorteil bringt [40].

Wenn allerdings neben der Gonarthrose noch ein nichttraumatischer Meniskusriss vorliegt, kann eine operative Therapie, in Form einer arthroskopischen Meniskektomie, durchaus sinnvoll sein [41].

Eine Option für Patient\*innen mit einer Achsfehlstellung und der daraus folgenden Fehlbelastung des Knies kann die Hohe Tibiale Osteotomie (HTO) sein. Durch diese Operation kann die Achsfehlstellung korrigiert und somit das Schmerzlevel reduziert werden. Eine Studie von Niinimäki et al. aus dem Jahre 2012 [42] konnte zudem zeigen, dass durch das Durchführen der HTO eine Knie-Totalendoprothese (Knie-TEP) bis zu 10 Jahre hinausgezögert werden konnte.

Als nächste Stufe der operativen Therapie werden die gelenkersetzenden Methoden gesehen. Optionen sind hier unikondyläre Prothesen oder die Knie-TEP, wobei die unikondylären Prothesen nur bei isolierter medialer oder lateraler Gonarthrose eingesetzt werden können. In einer vergleichenden Meta-Analyse von Arirachakaran et al. aus dem Jahre 2015 [43] zeigte sich kein eindeutiger Vorteil im klinischen Ergebnis der beiden Therapieoptionen. Die Ergebnisse für die trochleare Endoprothese bei isolierter patellofemorale Gonarthrose sind bei dieser neuen Therapieoption noch nicht eindeutig zu bewerten [44]. Generell zeigt sich die Knie-TEP als eine etablierte therapeutische Option, mit einer Revisionsrate von unter 5 % bei 10 Jahren Nutzungsdauer und einer lang anhaltenden Funktionsverbesserung, die zu einer der am meisten durchgeführten Operationen in der Orthopädie aufgestiegen ist [45]. Einschränkend ist hier die Lebensdauer einer solchen Prothese, deshalb sollte gerade bei jungen Patient\*innen versucht werden die Implantation möglichst lange hinauszuzögern. In der aktuelleren Literatur wird sogar die Option einer ambulanten Durchführung dieser Operation diskutiert [46].

Die als final zu betrachtende Operation ist die Arthrodesse des Kniegelenks. Diese Option sollte nur nach strenger Indikationsstellung durchgeführt werden, da mit ihr eine Unbeweglichkeit des Kniegelenks einhergeht. Die Arthrodesse wird deshalb nur bei rezidivierenden Knieinfektionen (z.B. nach Implantation einer Knie-TEP) oder bei „ausgedehntem Knochen- und Weichteildefekt und/oder Insuffizienz des Streckapparates“ [1] als eine therapeutische Option empfohlen. Laut Wu et al. 2014 [47] scheint die Arthrodesse bei einer Reinfektion des Kniegelenks nach einer zweizeitigen Revision mit einer Knie-TEP die beste verfügbare Option. [48, 49]

## **1.2 Wassergefilterte Infrarot-A-Strahlung**

Die Nutzung von wassergefilterter Infrarotstrahlung (wIRA) ist eine besondere Form der oben erwähnten Wärmetherapie. In der Literatur wird etwa ab 1989 erstmals der Einsatz von wIRA zur Behandlung von chronischen Wunden erwähnt [50]. Über die folgenden Jahre hinweg wurde die experimentelle Verwendung dieser Behandlung auf andere Krankheiten ausgedehnt. In diesem Zusammenhang lässt sich die Behandlung von superfiziellen Tumoren durch Vaupel et al. 1992 [51] sowie das Bestrahlen von akuten Wunden zur Schmerzreduktion durch Hartel et al. 2006 [52] erwähnen. In einer prospektiven randomisierten kontrollierten Patient\*innenbeobachtung von Merle aus dem Jahre 1995 [53] wurde das Kniegelenk von Patient\*innen mit Gonarthrose über den Zeitraum von 5-6 Wochen 10 mal für jeweils 30 Minuten mit einem wIRA-Strahler behandelt, in der Kontrollgruppe wurden die Bestrahlungen mit einer herkömmlichen Infrarotlampe durchgeführt. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte sich eine Verringerung der Schmerzintensität (0,9 vs. 2,1 auf einer Skala von 0-6 nach 10 Wochen) und eine Reduktion des Schmerzmittelbedarfs (0,7 vs. 2,9 Tab. Ibuprofen 400 pro Tag nach 10 Wochen), allerdings können die Ergebnisse aufgrund der niedrigen Teilnehmer\*innenzahl (n = 20) nur als explorativ angesehen werden.

Eine Studie zu chronisch venösen Unterschenkelulzera von Schumann et al. aus dem Jahre 2011 [54] konnte eine Tendenz zur besseren Wundheilung nachweisen.

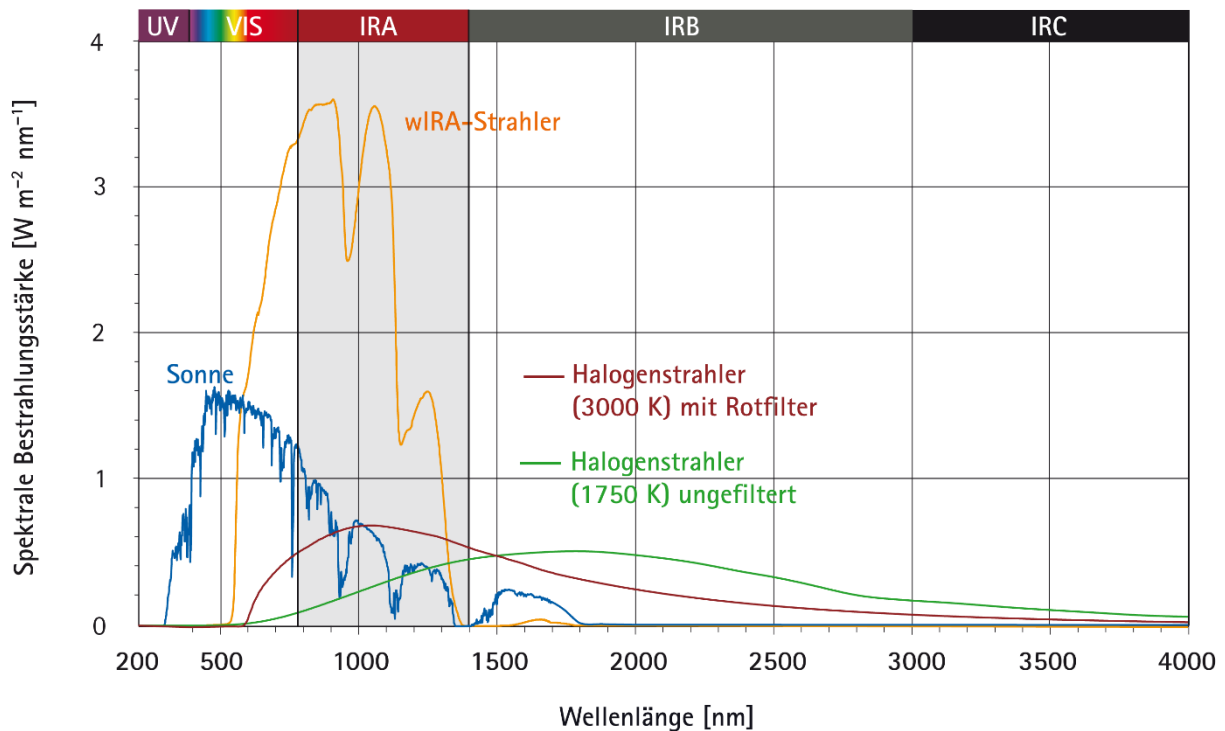
Besonders bei der Behandlung von rheumatischen Erkrankungen durch Lange et al. 2014 und 2017 konnte eine signifikante und klinisch relevante anhaltende Schmerzreduktion bei Arthritis psoriatica [55] und Morbus Bechterew [56] erzielt werden. Diese Schmerzreduktion konnte auch bei der von Xu et al. 2019 [57] durchgeführten Behandlung einer M. Bechterew-assoziierten Sakroiliitis reproduziert werden. Auch eine antiinfektive Wirkung in der Wundheilung konnte in Studien bestätigt werden [58, 59].

### **1.2.1 Wirkungsweise von wIRA – aktueller Forschungsstand**

Die wassergefilterte Infrarot-A-Strahlung wird durch das Filtern des ganzen Spektrums eines 3000 Kelvin Halogenstrahlers erzeugt [60-62]. Durch die Filtrierung wird die Infrarot-B- und C-Strahlung aus dem Spektrum entfernt. Dies führt dazu, dass ein höherer Energietransfer ohne Irritation der Haut durch zu hohe Oberflächentemperatur möglich ist [61, 62]. Die nun übrig gebliebene Strahlung besteht aus Wellen zwischen 780 und 1400 nm [61-64]. Diese Zusammensetzung wird in Abbildung 1 deutlich gemacht, zum Vergleich wurde auch das Spektrum der Sonne abgebildet. Teilweise wurde in Studien auch eine Kombination aus VIS („visible“ engl. für „sichtbar“) und wIRA verwendet [62, 65]. Der Vorteil von wIRA gegenüber VIS ist die höhere Eindringtiefe und somit auch eine gleichmäßigere und gewebeschonendere Erwärmung des zu bestrahlenden Körperteils [61, 62].

Wassergefilterte Infrarot-A-Strahlung wirkt einerseits über thermische, andererseits über nicht-thermische Effekte [62, 66]. Theoretisch könnte man die thermischen Effekte in zwei Untergruppen unterteilen: in jene, die durch die reine Übertragung von Wärmeenergie auftreten und solche, die durch das Ansteigen der Temperatur des bestrahlten Gewebes erzeugt werden. Allerdings ist eine getrennte Betrachtung nur sehr schwer möglich. Aus diesem Grund werden diese beiden Effekte im Folgenden unter dem Begriff „thermische Effekte“ zusammengefasst [61].

Abbildung 1: Spektren des wIRA-Strahlers, zwei ungefilterter Halogenstrahler und der Sonne. Durch die unterschiedlichen graphisch dargestellten Bestrahlungsstärken kann beim Menschen jeweils eine gleichwertige Erwärmung der Hautoberfläche erzeugt werden. [61]



### 1.2.2 Thermische Effekte

Die Erzeugung eines „Wärmefeldes“ kann zur Erklärung der thermischen Effekte herangezogen werden. Die wIRA-Strahlung führt zu einer oberflächlichen und wegen ihrer besonderen Eindringtiefe auch zu einer tieferliegenden Erwärmung des bestrahlten Gewebes. Eine Verteilung der Wärme in das angrenzende Gewebe findet einerseits durch Konduktion, andererseits auch durch Konvektion über den Blutfluss in Arterien und Venen statt. Diesen Effekt unterstützt die reflektorische Vasodilatation der Kapillaren durch Wärme. Die bessere Blutversorgung führt zu einem höheren Sauerstoffpartialdruck des Gewebes und der Anstieg der Temperatur gemäß der Reaktions-Geschwindigkeits-Temperatur-Regel zu einer schnelleren Stoffwechselaktivität. [52, 61, 62, 66, 67]

### 1.2.3 Nicht-thermische Effekte

Eine Wirkung der wIRA- Bestrahlung durch nicht-thermische Effekte wird in der Literatur kontrovers diskutiert. In ersten experimentellen Ansätzen konnten Albrecht-Bühler [68] und Ehrlicher et al. [69] Zellwachstum und die Ausbildung von Pseudopodien in Richtung einer Infrarot-Quelle (800-900nm) feststellen. Dies setzt eine direkte Wechselwirkung der Strahlung mit Bestandteilen der Zelle



voraus. Eine Zusammenfassung dieser Effekte auf die Zytochrom-C-Oxidase findet sich in einem Review von Karu aus dem Jahre 2010 [70]. Es sticht speziell die durch Infrarot-A induzierte Extrasynthese von ATP hervor. ATP kann sowohl als Energielieferant als auch als Transmitter dienen und dadurch nicht nur in den Stoffwechsel der Zelle, sondern auch in die Interaktion mit anderen Bestandteilen des Gewebes eingreifen. Widerlegt werden konnte die These, dass wIRA die DNA schädigt und Stress-Proteine oder Proteasen induziert. Umgekehrt wurde sogar eine Steigerung der Konzentration von Ferritin und somit ein höherer antioxidativer Schutz der Zelle beobachtet. [71, 72]

Die Bestrahlung von Fibroblasten mit einer Wellenlänge von 700-1000 nm konnte vor UV-Strahlung schützen sowie Mitosen induzieren [73]. Diese Beobachtung wird durch die protektive Wirkung von Infrarot-A-Strahlung bei UV-B induziertem Sonnenbrand im Mäusemodell unterstützt [74]. Klinisch signifikante Auswirkungen auf Entzündungs- oder Immunparameter in bestrahlten Kuh-Eutern konnten nicht festgestellt werden [75]. Weitere, noch nicht erforschte, immunmodulatorische Wirkungen werden vermutet [56, 61, 62, 66].

Ob die oben genannten Wirkungen auf nicht-thermischen Effekten beruhen, ist schwierig festzustellen. Es wird diskutiert, ob nicht auch hier eine Erwärmung der bestrahlten Zellen zu Grunde liegt. Verschiedene Ansätze zur Kühlung der behandelten Zellen und Zellverbände wurden experimentell betrachtet [76, 77]. Die Bestrahlung von wassergekühlten Zellen mit wIRA wurde in einem Versuch von Höhn aus dem Jahre 2015 durchgeführt [78]. Die protektive Wirkung von wIRA gegenüber UV-B induzierten DNA-Schäden konnte hier auch bei isothermer Bestrahlung nachgewiesen werden. Andere oft genannte Effekte, wie die Bildung von mitochondrialem Superoxid, die Änderung des mitochondrialen Membranpotenzials oder die Änderung der intrazellulären Calcium-Konzentration, konnten nicht durch eine isotherme Bestrahlung mit wIRA erzeugt werden, durch einfache Erwärmung allerdings schon. Andererseits wird auch auf die technische Herausforderung hingewiesen, Zellen oder sogar ganze Zellverbände unter isothermen Bedingungen bestrahlen zu wollen, da sogar bei äußerer Isothermität der Zellen intrazelluläre „Hotspots“ die Messungen beeinflussen könnten. Eine Unterscheidung zwischen thermischen und nicht-thermischen Effekten ist somit nur begrenzt möglich.

### **1.3 Fragestellung**

Diese randomisierte kontrollierte Studie soll den Effekt einer täglichen, einstündigen Behandlung der Knie von Gonarthrose betroffenen Patient\*innen über den Zeitraum von 30 Tagen gegenüber einer Kontrollgruppe mit Standardtherapie untersuchen.

## 2. Methoden

### 2.1 Studiendesign

Als Studiendesign wurde eine prospektive randomisierte kontrollierte Studie ohne Verblindung der Proband\*innen oder der untersuchenden Studienmitarbeiter\*innen gewählt. Eine Randomisierungsliste mit Vierer-Zeitblöcken wurde durch das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité mittels „Sealed Envelope“ erstellt [79]. Diese Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin bewilligt (Antragsnummer: EA4/184/17) und beim Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS; ID: DRKS00015180) registriert. An die Proband\*innen wurde nach der telefonischen Bestätigung ihres Termins eine laufende Nummer vergeben, anhand welcher durch die Randomisierungsliste eine Zuteilung zu den Studiengruppen möglich war. Somit wussten die Proband\*innen vor ihrem Termin in der Hochschulambulanz für Physikalische Medizin nicht, welcher Gruppe sie zugeordnet worden waren. Eingeschlossen wurden nur Patient\*innen, die alle Einschlusskriterien, aber dabei keines der Ausschlusskriterien erfüllten. Alle Proband\*innen wurden vor Beginn der Studie aufgeklärt und unterschrieben eine Einwilligungserklärung.

In der „wIRA-Gruppe“ genannten Interventionsgruppe erhielten die Proband\*innen an Tag 1 der Studie den „hydrosun®575 home“ wIRA-Strahler der Firma Hydrosun Medizintechnik GmbH (Müllheim), mit dem sie sich über den Zeitraum von einem Monat jeden Tag mindestens eine Stunde im häuslichen Setting selbst behandelten. An Tag 1 wurde den Proband\*innen der Interventionsgruppe die Handhabung des wIRA-Strahlers (Bestrahlungswinkel, Abstand des Strahlers zum Knie, Bedienung des im Gerät eingebauten Timers, etc.), sowie das Vorgehen bei etwaigen Nebenwirkungen (Schmerzen, Schwellung, etc.), genau erklärt. Es wurde explizit darauf hingewiesen, dass die Proband\*innen sich nach eigenem Ermessen zeitlich unbegrenzt auch länger als die vorgegebene Stunde bestrahlen dürfen. Die tatsächliche Behandlungszeit wurde von den Proband\*innen täglich dokumentiert. Andere, schon vor Beginn der Studie angefangene Therapien (Krankengymnastik, Schmerzmedikation, physikalische Therapie) wurden von den Proband\*innen weiter durchgeführt. Das Studienteam stand per E-Mail und Telefon für Rückfragen bereit. An den Studientagen 2, 9, 16, 23 und 30 wurde ein Fragebogen vor und nach der Behandlung mit dem Strahler ausgefüllt.

In der Kontrollgruppe erhielten die Proband\*innen an Tag 1 keinen wIRA-Strahler. Im Rahmen der Studie wurde keine spezielle Therapie mit den Proband\*innen der Kontrollgruppe durchgeführt, sie durften allerdings auch alle vorher schon begonnenen Therapien weiterführen. Gleichzeitig wurde auch hier

ein Fragebogen ausgegeben, der an den Studientagen 2, 9, 16, 23 und 30 auszufüllen war.

Die Ausprägung von Gonarthrose ist bei Patient\*innen individuell unterschiedlich, so kann die Symptomatik z.B. ein- oder beidseitig vorliegen. Alle während der Studie gestellten Fragen, sofern nicht explizit seitengetrennt erhoben, beziehen sich auf das beschwerdedominante Knie. Bei beidseitig identischer Symptomatik wurde das seitenführende Knie als beschwerdedominantes Knie definiert.

## **2.2 Rekrutierung**

Die Proband\*innen wurden von April 2018 bis Januar 2020 für diese Studie rekrutiert. Die Rekrutierung erfolgte über die Hochschulambulanz für Physikalische Medizin der Charité, über Poster sowie auch über das Charité-interne Portal „Intranet“.

## **2.3 Ein- und Ausschlusskriterien**

Einschlusskriterien:

- Weibliche und männliche Patient\*innen im Alter von mindestens 35 Jahren
- Klinisch dominant als Ausdruck einer Gonarthrose gewertete Schmerzen an einem oder beiden Knien über den Zeitraum der vergangenen drei Monate oder länger, die Diagnose wird primär klinisch gestellt. Begleitende Knieerkrankungen, wie z.B. Meniskusläsionen, stellen keinen Ausschlussgrund dar, soweit die Beschwerden klinisch dominant als Ausdruck der vorliegenden Gonarthrose gewertet werden können.

Ausschlusskriterien:

- Unmittelbar geplante Operationen am Knie
- Knie-Endoprothesen des zu behandelnden Knies
- Im persönlichen Kontakt Zeichen einer ungenügenden Compliance
- Randbedingungen, die keine Teilnahme an der Studie in der vorgesehenen Form ermöglichen oder die keine korrekte Teilnahme „per Protokoll“ erwarten lassen

Die Proband\*innen konnten bei nicht-studiengerechter Teilnahme auch nach Einschluss jederzeit durch das Studienteam von der Studie ausgeschlossen werden. Bei relevanter Verschlechterung der Symptomatik konnte die Teilnahme

an der Studie durch das Studienteam oder die Proband\*innen jederzeit abgebrochen werden.

## **2.4 Untersuchungen**

Die Proband\*innen beider Gruppen wurden im Rahmen der Studie an Tag 1 sowie an Tag 30 klinisch untersucht. Die Untersuchung wurde an beiden Tagen identisch und, wenn möglich, auch durch dieselbe Person durchgeführt.

Zu Beginn fand eine Anamnese mit gonarthrosespezifischem Schwerpunkt und klinischer Überprüfung der Diagnose statt, während welcher auch das beschwerdedominante Knie durch Proband\*in und Untersucher festgelegt wurde. Von einer radiologischen Untersuchung wurde im Rahmen der Studie Abstand genommen.

Daraufhin wurde die Beweglichkeit beider Knie der Proband\*innen auf Basis der Neutral-Null-Methode [15] mit einem Goniometer bestimmt. Dabei wurde jede Ausprägung (Strecken, Beugen) aktiv und passiv einzeln untersucht. Begonnen wurde mit dem beschwerdenachrangigen Knie.

Die Einbeinstanduntersuchung orientiert sich an Bohannon 1999 [80]. Die Untersuchung erfolgte auf ebenem Boden sowie auf instabilem Untergrund (AIREX® Balance-Pad) mit geöffneten Augen und vor der Brust verschränkten Armen. Mit beiden Beinen wurden jeweils auf ebenem und instabilem Grund 3 Versuche unternommen. Begonnen wurde auch hier jeweils mit dem beschwerdenachrangigen Knie. Als Abbruchkriterien wurden das Lösen der Armposition sowie der Bodenkontakt des Spielbeins definiert. Die maximale Standzeit betrug 30 Sekunden. Der Median der jeweils 3 Versuche wurde für die Auswertungen genutzt. Zusätzliche wurden, jeweils für beide Knie getrennt, vor und nach der Durchführung des Einbeinstandes die Schmerzlevel mittels VAS abgefragt.

## **2.5 Fragenbögen**

Die Datenerhebung erfolgte in der Klinik (Tag 1 und 30), sowie durch die Ausgabe eines Fragenkatalogs, den die Proband\*innen an den Tagen 2, 9, 16, 23 und 30 Zuhause ausfüllten. Die Proband\*innen der Studiengruppe füllten hierbei vor (Markierung der Fragen mit einem „a“, Bsp.: V01T01a (Frage 1, Tag 1, vor Behandlung)) und nach (Markierung der Fragen mit einem „b“, V01T01b (Frage 1, Tag 1, nach Behandlung)) ihrer eigenständigen Behandlung Fragen aus. Von den Proband\*innen der Kontrollgruppe wurden nur die für die Studiengruppe vor der Behandlung gedachten Fragen (mit „a“ markiert) ausgefüllt.

Es wurden an allen der oben genannten Tagen Fragen mit visuellen Analogskalen (VAS) nach Hayes & Patterson 1921 [81] verwendet. Dazu wurde den

Proband\*innen ein genau 100 mm langer Balken ohne Unterteilungen präsentiert. Markiert und verbal umschrieben wurden hier nur „0“ und „100“. Lediglich bei Fragen, bei denen „50“ einen Neutralpunkte darstellte, wurde dieser zum besseren Verständnis markiert. Zur Beantwortung der Frage wurde durch die Proband\*innen ein senkrechter Strich durch den Balken gezogen. Alle VAS-Fragen wurden so gestaltet, dass die günstigere Ausprägung (bspw. „keine Beschwerden“) links und die ungünstigere Ausprägung (bspw. „extreme Beschwerden“) rechts gezeigt wurde.

An den Tagen 1 und 30 füllten die Proband\*innen zusätzlich die deutsche Version des KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score; [82]) nach Kessler et al. 2003 [83] aus. Dieser Score dient der Evaluation von Symptomen, Schmerzen, ADL-Kompetenz, Sport/Freizeit und Lebensqualität der Proband\*innen. Im Studienplan wurde die Verwendung des WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index) [36] eingeplant. Bei der Konzeption der Fragebögen konnte allerdings leider kein Kontakt zu den Lizenzgebern aufgebaut werden. Aufgrund des bevorstehenden Studienstarts wurde kurzfristig der KOOS zur Evaluation der Proband\*innen ausgewählt und somit der WOMAC ersetzt. Da bei der Ausarbeitung des Studienplans noch nicht mit der Verwendung des KOOS geplant wurde, basierten 12 separat gestellte Einzelfragen (V002, V008-17, V023) auf Teilen des KOOS. Da es nicht sinnvoll erschien, diese Fragen doppelt zu bewerten, wurde von der Auswertung der Einzelfragen Abstand genommen und der komplette KOOS nur einmal abgefragt.

Die Proband\*innen der Interventionsgruppe wurden gebeten, die tägliche Nutzungsdauer des Strahlers in einer Tabelle zu notieren. Dabei wurden die Ergebnisse in vier Wochen gruppiert und jeweils ein Wochendurchschnitt gebildet. Da die Studiendauer nicht genau vier Wochen, sondern 30 Tage, betrug, wurden Woche 1 und 3 mit einer Dauer von jeweils 8 Tagen berechnet.

An Tag 1 wurden zusätzlich mittels eines allgemeinen Fragebogens personenbezogene Daten wie Alter, Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht, Vorerkrankungen und Medikation erfragt.

Der Schmerzmittelbedarf wurde an den Tagen 1, 9, 16, 23 und 30 abgefragt. Die Quantifizierung und der Vergleich von verschiedenen Schmerzmitteln wurde mittels der MQS (Medication Quantification Scale Version III) nach Harden 2005 [84] durchgeführt. Der Score wird durch einen Wert für das jeweilige Risikoprofil des Medikaments (Aufteilung in 22 Medikamentenklassen) multipliziert mit einem Verrechnungsfaktor für die Dosis berechnet. Der Wert des Risikos für die 22 Medikamentengruppen basiert auf einer Befragung der Mitglieder der „American Pain Society“ aus den Jahren 2002 und 2003. Für die Evaluation wurde die nach den Jahren 1992 und 1998 veränderte, dritte Version aus dem Jahre 2003 verwendet. Der berechnete Score kann einen Wert ab 0 annehmen und ist nach oben offen.

## 2.6 Fallzahlabeschätzung

Zur Fallzahlabeschätzung wurden die beobachteten Effekte von Merle 1995 und Hartel et al. 2006 zugrunde gelegt [52, 53]. Da für eine nicht-parametrische Fallzahlberechnung keine Werte aus Vorstudien vorlagen, wurde auf eine parametrische Fallzahlabeschätzung zurückgegriffen. Bei einem Gesamt-Alpha-Fehler von 0,05 ist für 25 unabhängig voneinander durchzuführende Testungen der Hauptzielvariablen ein individueller Alpha-Fehler von 0,002 zugrunde zu legen. Auf Basis der vorliegenden Daten wurde für eine Power von 90% die parametrische Situation mit  $n_1 = n_2 = 41$  festgelegt. Nimmt man eine relative Stärke der nicht-parametrischen Testung von 96 % zu der parametrischen an, ergibt sich eine Fallzahl von jeweils 43 Patient\*innen in Kontroll- und Interventionsgruppe. Bei einer angenommenen maximalen Dropoutrate von 20 % wurde berechnet, in beide Gruppen jeweils 54 Patient\*innen einzuschließen, insgesamt also 108. Die Fallzahlabeschätzung wurde mit der Software BiAS (Version 2015) durchgeführt.

## 2.7 Auswertung der Daten

Die Charakteristika der Studienteilnehmer\*innen beider Gruppen wurden miteinander verglichen. Der Vergleich der metrischen Variablen (Alter, Körpergewicht, Körpergröße, BMI) wurde mit dem t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Die Analyse der nominalskalierten Daten (Geschlecht und Vorerkrankungen) erfolgte mittels des zweiseitigen Chi-Quadrat-Tests nach Pearson.

Die erhobenen Daten wurden in eine in MS Excel geführte Datenbank eingetragen. Zur Auswertung wurden die Daten in SPSS 26 überführt. Für die Auswertung der langfristigen Hauptzielvariablen wurde festgelegt, die konfirmatorische Testung hierarchisch zu gliedern. Hierbei wurde zum Zeitpunkt der Studienplanung für jede Hauptzielvariable festgelegt, zuerst die maximale Zeitspanne im Gruppenvergleich zu testen (Tag 30 – Tag 1). Nur bei einem signifikanten Ergebnis in diesem Schritt wurde mit der nächstkleineren Zeitspanne fortgesetzt (Tag 23 – Tag 1 dann Tag 16 – Tag 1 dann Tag 9 – Tag 1). Der Tag 1 wurde hierbei immer als Ausgangspunkt gewählt. Die Testung erfolgte mittels des Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben. Beim ersten nicht signifikanten Ergebnis wurde die Testung beendet, für jede Hauptzielvariable einzeln. Bei nicht signifikantem Ergebnis des ersten Tests fand somit keine hierarchisch folgende Testung statt.

In der Planung der Studie wurde auch eine Bewertung des „Akuteffekts“ der Behandlung durch wIRA angestrebt. Es sollte eine Differenz von „nach der Behandlung“ (Fragen durch „b“ gekennzeichnet) und „vor der Behandlung“

(Fragen durch „a“ gekennzeichnet) berechnet werden. Vorgesehen war auch hier eine hierarchische Testung der Gruppenunterschiede mit Beginn bei Tag 2. Beispielsweise: Tag 2b minus Tag 2a. Bei signifikanten Ergebnissen wurde die Testung auf den Tag 9 (dann Tag 16, Tag 23, Tag 30) ausgeweitet. Diese Testung konnte jedoch nicht durchgeführt werden, da bei genauerer Betrachtung des Sachverhalts eine zweizeitige Bewertung des Knies durch die Proband\*innen der Kontrollgruppe mit einer Stunde Abstand (analog zur Studiengruppe) als nicht sinnvoll und durchführbar erachtet wurde.

Somit ist eine Auswertung laut Studienplan nicht möglich und die mit diesen Daten erarbeiteten Ergebnisse werden nur als explorativ betrachtet. Als Analyse wurde mit dem Wilcoxon-Vorzeichenrangtest für verbundene Stichproben die Nullhypothese „Median der Differenzen zwischen ‚a‘ und ‚b‘ ist gleich 0“ getestet. Das hierarchische Vorgehen der Testung wurde beibehalten.

Insgesamt wurden in der Studienplanung 25 Hauptzielvariablen zur Auswertung mit konfirmatorisch hierarchisch langfristiger Testung definiert. Da der WOMAC durch den KOOS ausgetauscht wurde, werden die somit doppelt gestellten Fragen des KOOS nur einmal ausgewertet (siehe 2.5 Fragebögen). Die konfirmatorisch hierarchisch geplante kurzfristige Fragestellung konnte aufgrund der fehlenden Daten der Kontrollgruppe nicht ausgewertet werden. Nach Abzug dieser bleiben 18 Hauptzielvariablen übrig. Auf Basis eines Gesamt-Alphafehlers von  $p = 0,05$  ist für 18 unabhängig voneinander durchzuführenden Vergleiche mittels der Bonferroni-Korrektur ein individueller p-Wert von  $p = 0,00278$  zugrunde zu legen. Die Änderung von 25 auf 18 Hauptzielvariablen, und die damit verbundene Erhöhung des p-Wertes führte nicht zu mehr statistisch signifikanten Ergebnissen. Alle anderen Variablen werden als Nebenzielvariablen betrachtet und nur explorativ ausgewertet. Hierbei wird ein p-Wert von  $p = 0,05$  zu Grunde gelegt.

Fehlende Werte wurden in die statistische Auswertung nicht eingeschlossen. Die Bildung von Differenzen wurde bei Fehlen eines der beiden Werte nicht durchgeführt. Der (konfirmatorische) Mann-Whitney-U-Test und die Angabe der Mediane beruht auf dem paarweisen Fallausschluss. Für jede Analyse wird die jeweilige Anzahl an ausgewerteten Datensätzen angegeben. Die Analyse der Daten erfolgte mit der Software SPSS 23 (IBM, USA).

## **2.8 Hauptzielvariablen**

- I. V001 (Zufriedenheit mit dem Knie)
- II. V004 (Schmerzen in Ruhe)
- III. V005 (Schmerzen unter Belastung)
- IV. V006 (Schmerzen nachts)
- V. V007 (Schmerzmittelbedarf)

- VI. V024 (Minderung der Lebensqualität)
- VII. V025 (Erfolg der Maßnahmen)
- VIII. V032 (Differenz „V031 minus V028“)
- IX. V034 (Kniebeurteilung; Studienmitarbeiter\*in)
- X. V035 (Erfolg der Maßnahmen; Studienmitarbeiter\*in)
- XI. KOOS (Symptome)
- XII. KOOS (Schmerzen)
- XIII. KOOS (ADL)
- XIV. KOOS (Sport)
- XV. KOOS (Lebensqualität)
- XVI. V069 (beschwerdedominantes Knie aktive Streckung)
- XVII. V070 (beschwerdedominantes Knie aktive Beugung)
- XVIII. V088 (Standzeit beschwerdedominantes Knie auf instabilem Grund)

## 2.9 Nebenzielvariablen

- I. V001 (Zufriedenheit mit dem Knie; Akuteffekt)
- II. V003 (Schmerzen über den Tag)
- III. V004 (Schmerzen in Ruhe; Akuteffekt)
- IV. V005 (Schmerzen unter Belastung; Akuteffekt)
- V. V018 (Schwierigkeiten beim Stehen auf einem Bein)
- VI. V019 (Schmerzfremde Gehstrecke)
- VII. V020 (Schmerzfremde Gehzeit)
- VIII. V021 (Maximale Gehstrecke)
- IX. V022 (Maximale Gehzeit)
- X. V026 (Erfolg der Behandlung mit wIRA)
- XI. V027 (Schmerzen beschwerdenachrangiges Knie vor Einbeinstand)
- XII. V028 (Schmerzen beschwerdedominantes Knie vor Einbeinstand)
- XIII. V029 (Schmerzen beschwerdenachrangiges Knie nach Einbeinstand)
- XIV. V030 (Differenz „V029 minus V027“)
- XV. V031 (Schmerzen beschwerdedominantes Knie nach Einbeinstand)
- XVI. V033 (Handhabung des wIRA-Strahlers)
- XVII. V036 (Erfolg der Behandlung mit wIRA; Studienmitarbeiter\*in)
- XVIII. V065 (beschwerdenachrangiges Knie aktive Streckung)
- XIX. V066 (beschwerdenachrangiges Knie aktive Beugung)
- XX. V067 (beschwerdenachrangiges Knie passive Streckung)
- XXI. V068 (beschwerdenachrangiges Knie passive Beugung)
- XXII. V071 (beschwerdedominantes Knie passive Beugung)
- XXIII. V072 (beschwerdedominantes Knie passive Streckung)
- XXIV. V085 (Standzeit beschwerdenachrangiges Knie auf ebenem Grund)
- XXV. V086 (Standzeit beschwerdenachrangiges Knie auf instabilem Grund)
- XXVI. V087 (Standzeit beschwerdedominantes Knie auf ebenem Grund)



## 3. Ergebnisse

### 3.1 Charakteristika der Studienteilnehmer\*innen

240 Patient\*innen wurden durch das Studienteam und das Ambulanzpersonal der Hochschulambulanz für Physikalische Medizin gescreent. Das Screening fand per Telefon, E-Mail oder persönlich vor Ort statt. 109 Patient\*innen wurden, nach erfolgreichem Screening, durch das Studienpersonal untersucht. Eine Patientin erfüllte die Kriterien für die Untersuchung nicht.

108 Patient\*innen wurden in diese kontrollierte randomisierte Studie eingeschlossen, davon jeweils 54 in Kontroll- und Interventionsgruppe. Es beendeten 51 Proband\*innen der Interventionsgruppe und 43 Proband\*innen der Kontrollgruppe erfolgreich die Studie (siehe Abbildung 2).

14 Proband\*innen (davon 3 [5,6 %] der Interventionsgruppe und 11 [20,3 %] der Kontrollgruppe) mussten im Verlauf der Studie als Dropout gewertet werden. Von den drei aus der Interventionsgruppe ausgeschiedenen Proband\*innen berichteten zwei (Nr. 47 u. Nr. 54) von *adverse events* im Sinne des Studienplans. Beide Probandinnen gaben unabhängig voneinander eine Schmerzzunahme nach Bestrahlung an, welche sich nach Ende der Therapie folgenlos zurückbildete. Diese *adverse events* sind somit als „leicht“ einzuordnen. Beiden Fällen gemeinsam waren die vorbekannten Diagnosen einer Adipositas (BMI: 36,8 bzw. 44,7 kg/m<sup>2</sup>) sowie eine chronisch venöse Insuffizienz.

Der letzte ausgeschiedene Proband der Interventionsgruppe musste seine Teilnahme krankheitsbedingt beenden, allerdings konnte dies nicht in Verbindung zur Behandlung gebracht werden.

In der Kontrollgruppe beendeten 11 Proband\*innen ihre Teilnahme. Sechs Proband\*innen erschienen nicht zu ihrer Abschlussuntersuchung und konnten weder telefonisch oder per E-Mail motiviert werden, einen Ausweichtermin wahrzunehmen. Drei Proband\*innen erschienen zu ihrem Termin, hatten den Fragebogen aber nicht „per-protokoll“ ausgefüllt, ein Proband musste die Studie aus nicht näher beschriebenen gesundheitlichen Gründen abbrechen. Da in der Kontrollgruppe keine Behandlung im Rahmen der Studie angeboten wurde, zeigte sich die Compliance in dieser Gruppe erwartungsgemäß geringer. Die Anzahl der Dropouts lag insgesamt deutlich unter der a priori eingeplanten Quote.

Die 94 verbliebenen Proband\*innen erschienen zu beiden Terminen der klinischen Untersuchung und füllten ihre Fragebögen während der Studienzeit hinreichend aus.

Abbildung 2: Flow Chart mit schematischer Darstellung des Studienablaufs

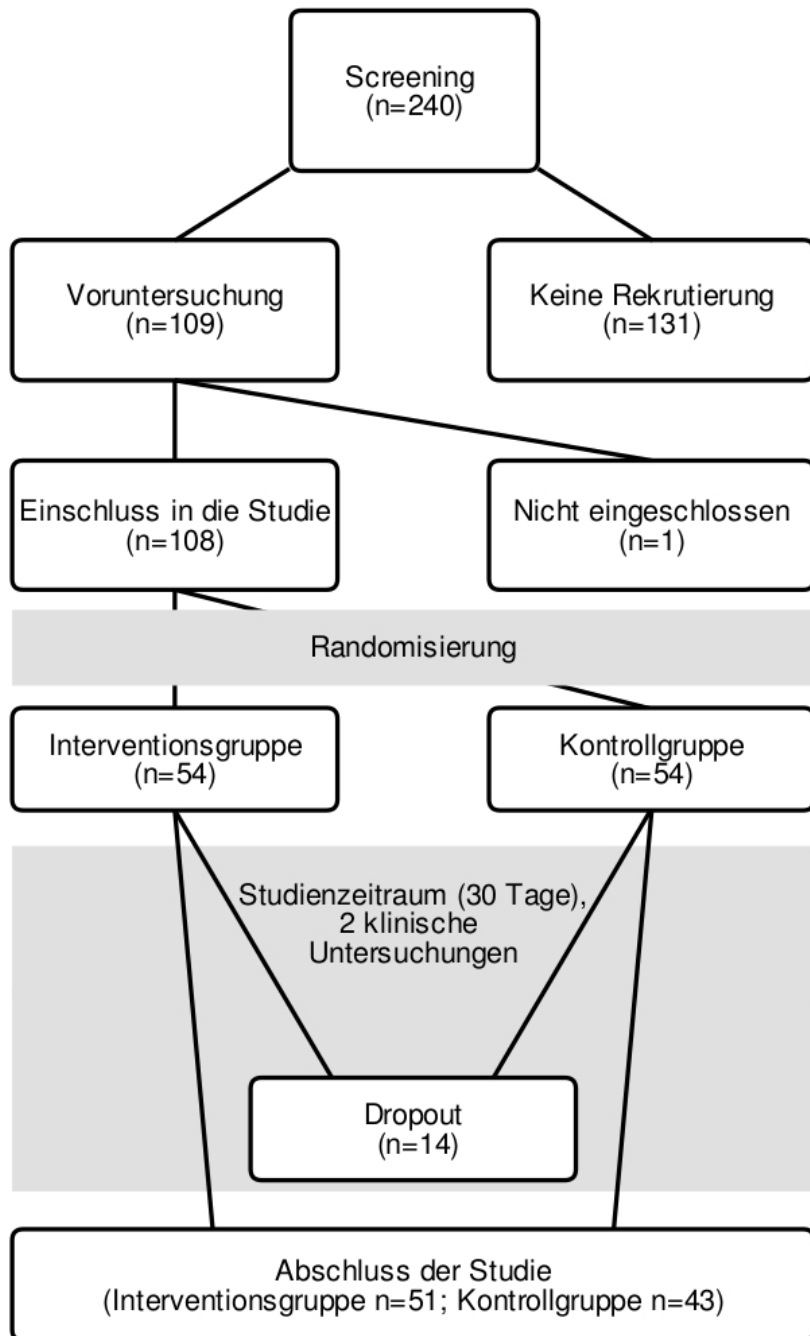


Tabelle 1: Charakteristika der Studienteilnehmer\*innen

	<b>Interventionsgruppe</b> (n = 51)	<b>Kontrollgruppe</b> (n = 43)	<b>p-Wert</b>
<b>Demographische Charakteristika (Mittelwert, 95 % KI)</b>			
Alter (Jahre)	59,3 (56,9 – 61,7)	59,3 (57,1 – 61,5)	0,993
Körpergewicht (kg)	86,9 (81,1 – 92,8)	86,7 (81,9 – 91,5)	0,946
Körpergröße (cm)	170,4 (167,8 – 173,1)	171 (168,4 – 173,6)	0,762
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29,8 (28,1 – 31,5)	29,7 (28,1 – 31,3)	0,910
Weiblich (%)	76,5	76,7	0,975
<b>Vorerkrankungen (in Prozent, ICD-Klassifikation)</b>			
Kreislaufsystem	47,1	37,2	0,336
Neubildungen	5,9	16,3	0,103
Stoffwechsel	33,3	23,3	0,282
Nervensystem	11,8	11,6	0,984
Atmungssystem	2	2,3	0,903
Haut und Unterhaut	2	0	0,356
Ohr und Warzenfortsatz	0	2,3	0,274
Auge und Augenanhangsgebilde	0	2,3	0,274

Durch die Randomisierung ergaben sich in Bezug auf die Charakteristika der Studienteilnehmer\*innen zwei homogene Studiengruppen, die sich in keiner der verglichenen Kategorien signifikant unterschieden (siehe Tabelle 1).

Bei der Geschlechterverteilung wird der Prozentsatz der weiblichen Probandinnen angegeben. Die Gruppierung der Vorerkrankungen orientierte sich an den Kapiteln des ICD-Codes. Die Gruppe der muskuloskelettalen Vorerkrankungen wurde, da allein durch die Einschlussdiagnose „Gonarthrose“ alle Proband\*innen per definitionem vorerkrankt waren, nicht in diese Berechnungen eingeschlossen.

Tabelle 2: Vergleich der Studienteilnehmer\*innen "per-protocol" mit den Studienteilnehmer\*innen "Dropout"

	Per-protocol (n = 94)	Dropout (n = 14)	p-Wert
<b>Demographische Charakteristika (Mittelwert, 95 % KI)</b>			
Alter (Jahre)	59,29 (57,66 – 60,91)	65,57 (57,76 – 73,39)	0,004
Körpergewicht (kg)	86,83 (83,06 – 90,59)	84,65 (70,31 – 98,98)	0,053
Körpergröße (cm)	170,67 (168,84 – 172,50)	166,21 (163,17 – 169,25)	0,024
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29,76 (28,63 – 30,89)	30,59 (25,67 – 35,48)	0,012
Weiblich (%)	76,6	64,3	0,321
<b>Vorerkrankungen (in Prozent, ICD-Klassifikation)</b>			
Kreislaufsystem	42,6	35,7	0,628
Neubildungen	10,6	14,3	0,685
Stoffwechsel	28,7	57,1	0,034
Nervensystem	10,2	7,1	0,613
Atmungssystem	2,1	0	0,582
Haut und Unterhaut	1,1	0	0,698
Ohr und Warzenfortsatz	1,1	0	0,698
Auge und Augenanhangsgebilde	1,1	0	0,698

Die als Dropout gewerteten Proband\*innen waren statistisch signifikant älter und hatten bei einer kleineren Körpergröße und niedrigerem Gewicht einen höheren BMI. Es zeigte sich zudem ein höherer Anteil an männlichen Proband\*innen in dieser Gruppe. Bei der Analyse der Vorerkrankungen konnte beobachtet werden, dass die Dropout-Proband\*innen eine höhere Inzidenz für Stoffwechselerkrankungen zeigten (siehe Tabelle 2).

Zudem wurde ein Vergleich der Antworten an Tag 1 zwischen der Kontrollgruppe und der Interventionsgruppe durchgeführt. Bei keiner der gestellten Fragen zeigte sich im Mann-Whitney-U-Test ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Auch die Ergebnisse des KOOS, der Einbeinstandstestung und der passiven und aktiven Beweglichkeit der beiden Gruppen unterschieden sich nicht statistisch signifikant (siehe Tabelle 3).

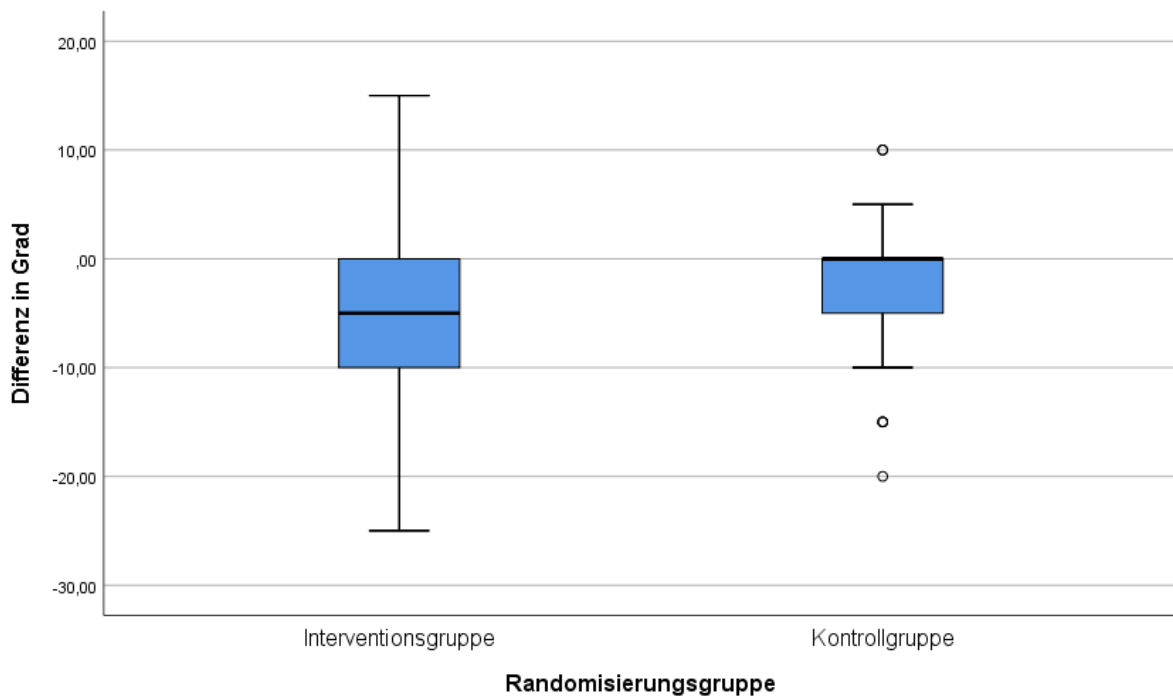
Tabelle 3: KOOS an Tag 1; Einbeinstand an Tag 1; Bewegungsumfang an Tag 1

	Interventionsgruppe (n = 51) Median (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	Kontrollgruppe (n = 43) Median (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	p-Wert
<b>KOOS (in Prozent)</b>			
Symptome	46 (36; 68)	57 (43; 75)	0,176
Schmerzen	47 (33; 61)	50 (33; 64)	0,837
ADL-Kompetenz	53 (38; 68)	51 (41; 74)	0,738
Sport	25 (10; 40)	20 (10; 40)	0,897
Lebensqualität	25 (12; 37)	25 (19; 37)	0,789
<b>Einbeinstand (in Sekunden)</b>			
Beschwerdenachrangiges Knie			
Ebener Untergrund	30 (15; 30)	30 (24; 30)	0,264
Instabiler Untergrund	12 (4; 30)	20 (4; 30)	0,681
Beschwerdedominantes Knie			
Ebener Untergrund	30 (15; 30)	30 (13; 30)	0,993
Instabiler Untergrund	10 (5; 27)	21 (3; 30)	0,504
<b>Bewegungsumfang (in Grad)</b>			
Beschwerdenachrangiges Knie			
Aktive Streckung	-1 (-5; 0)	-5 (-10; 0)	0,255
Passive Streckung	0 (0; 5)	0 (-5; 0)	0,187
Aktive Beugung	-130 (-135; -110)	-130 (-135; -120)	0,673
Passive Beugung	-135 (-140; -125)	-135 (-140; -120)	0,542
Beschwerdedominantes Knie			
Aktive Streckung	-5 (-10; 0)	-5 (-10; 0)	0,774
Passive Streckung	-5 (-10; 0)	-5 (-5; 0)	0,667
Aktive Beugung	-115 (-130; -110)	-120 (-130; -110)	0,224
Passive Beugung	-125 (-135; -110)	-130 (-135; -115)	0,220

### 3.2 Bewegungsumfang

Der Bewegungsumfang wurde an Tag 1 und Tag 30 bei beiden Gruppen für jeweils beide Knie nach der Neutral-Null-Methode bestimmt. Als Hauptzielkriterien wurden die aktive Streckung und Beugung des beschwerdedominanten Knies betrachtet. Es zeigte sich eine verbesserte aktive Beugung des behandelten, beschwerdedominanten Knies der Interventionsgruppe im Vergleich zu dem beschwerdedominanten Knie der Kontrollgruppe (nach Neutral-Null-Methode -5 Grad vs. 0 Grad;  $p = 0,011$ ; Abbildung 3). In Sinne der Alpha-Fehler Korrektur erreichte dieses Ergebnis keine statistische Signifikanz. Die aktive Streckung des beschwerdedominanten Knies zeigte sich im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht verbessert ( $p = 0,126$ ).

Abbildung 3: Differenz zwischen Tag 30 und Tag 1; Aktive Beugung des beschwerdedominanten Knies



Als Nebenzielvariablen verbesserte sich auch die passive Beugung des beschwerdedominanten Knies im Median um 5 Grad (Median der Kontrollgruppe 0 Grad;  $p = 0,007$ ). Die passive Streckung des beschwerdedominanten Knies konnte sich nicht verändern ( $p = 0,051$ ).

Das nicht behandelte, beschwerdenachrangige Knie der Interventionsgruppe zeigte keine verbesserte Beugung (aktiv  $p = 0,560$ ; passiv  $p = 0,664$ ) oder Streckung (aktiv  $p = 0,439$ ; passiv  $p = 0,887$ ) im Vergleich zum beschwerdenachrangigen Knie der Kontrollgruppe.

### 3.3 Einbeinstand

Die Einbeinstanduntersuchung wurde an Tag 1 und Tag 30 durchgeführt. Als Hauptzielkriterium war die Veränderung der Schmerzen über den Zeitraum des Einbeinstandes in der Differenz Tag 30 minus Tag 1 im Gruppenvergleich definiert. Diese zeigte keinen signifikanten Unterschied im Vergleich der beiden Gruppen ( $p = 0,728$ ). Als Nebenzielvariable wurde die Differenz zwischen Tag 1 und Tag 30 getrennt für „Schmerz vor Einbeinstand“ und „Schmerz nach Einbeinstand“ mittels des Mann-Whitney-U-Test getestet. Es zeigte sich eine Verbesserung des Schmerzlevels vor und nach der Untersuchung nur im beschwerdedominanten, mit wIRA behandelten, Knie (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Differenz der Knieschmerzen vor und nach Einbeinstand für beschwerdedominantes und beschwerdenachrangiges Knie; Skala: 0-100

	Interventionsgruppe Median (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	Kontrollgruppe Median (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	p-Wert
<b>Knieschmerzen Verbesserung</b>			
Beschwerdenachrangiges Knie			
Knieschmerzen vor Stand	0 (-7; 0) (n = 50)	0 (-3; 5) (n = 42)	0,199
Knieschmerzen nach Stand	0 (-8; 0) (n = 49)	0 (-6; 4) (n = 42)	0,206
Beschwerdedominantes Knie			
Knieschmerzen vor Stand	-9 (-23; 0) (n = 50)	0 (-3; 10) (n = 43)	0,009
Knieschmerzen nach Stand	-14 (-27; 0) (n = 48)	-1 (-15; 7) (n = 43)	0,011

Die Einbeinstandzeit der zwei Gruppen wurde für beide Knie jeweils auf ebenem sowie auf instabilem Untergrund gemessen. Es wurden für jede Kombination (bspw.: beschwerdedominantes Knie auf instabilem Untergrund) drei Versuche durchgeführt. Der Median dieser Versuchsreihe wurde für die Gruppenvergleiche verwendet.

Der Gruppenvergleich der Differenzen zwischen Tag 1 und Tag 30 wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Es zeigt sich eine verbesserte Standzeit des beschwerdenachrangigen Knies der Interventionsgruppe auf ebenem Grund im Vergleich zur Kontrollgruppe. Bei der Auswertung der Ergebnisse zeigte sich allerdings der Median der Verbesserung als 0 ( $p = 0,034$ ). Bei der Betrachtung des Mittelwerts ergab sich eine Verbesserung der Standzeit um 1,4 Sekunden in der Interventionsgruppe, während die Kontrollgruppe eine Verschlechterung um 0,51 Sekunden aufwies. Auf instabilem Grund zeigte sich keine Verbesserung der Standzeit im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $p = 0,321$ ). Beim Vergleich des beschwerdedominanten Knies zeigte sich weder auf ebenem ( $p = 0,539$ ) noch auf instabilem ( $p = 0,578$ ) Grund ein Unterschied zur Kontrollgruppe.

### 3.4 KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score)

Alle fünf Teil-Scores des KOOS wurden als Hauptzielvariablen definiert. Sie können jeweils einen Wert zwischen 0 und 100 % annehmen, dabei steht 0 % für die schwerstmögliche Einschränkung der Proband\*innen und 100 % für die geringstmögliche Einschränkung. Bei der Auswertung wurde die Differenz zwischen Tag 1 und Tag 30 im Gruppenvergleich per Mann-Whitney-U-Test überprüft. Dies wurde gesondert für die fünf Teilbereiche (Symptome, Schmerzen, ADL-Kompetenz, Sport/Freizeit und Lebensqualität) des KOOS durchgeführt (Abbildungen 4-8). In Tabelle 5 sieht man eine Differenz in allen fünf Teilbereichen, allerdings konnten die Ergebnisse aufgrund der Alpha-Fehler-Adjustierung keine statistische Signifikanz erreichen.

Tabelle 5: Verbesserung der Werte der KOOS-Scores über den Studienzeitraum; Skala 0-100 %

	Interventionsgruppe Median (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	Kontrollgruppe Median (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	p-Wert
<b>Veränderung „KOOS“</b>			
Symptome	+8 (0; 18) (n = 51)	+/-0 (-7; 7) (n = 43)	0,003
Schmerzen	+9 (0; 22) (n = 51)	+1 (-3; 9) (n = 43)	0,039
ADL-Kompetenz	+6 (0; 17) (n = 51)	+/-0 (-4; 10) (n = 43)	0,015
Sport	+5 (0; 20) (n = 49)	+/-0 (-5; 10) (n = 43)	0,033
Lebensqualität	+6 (0; 19) (n = 50)	+/-0 (-7; 7) (n = 43)	0,013

Abbildung 4: KOOS-Score Symptome an Tag 30 im Gruppenvergleich

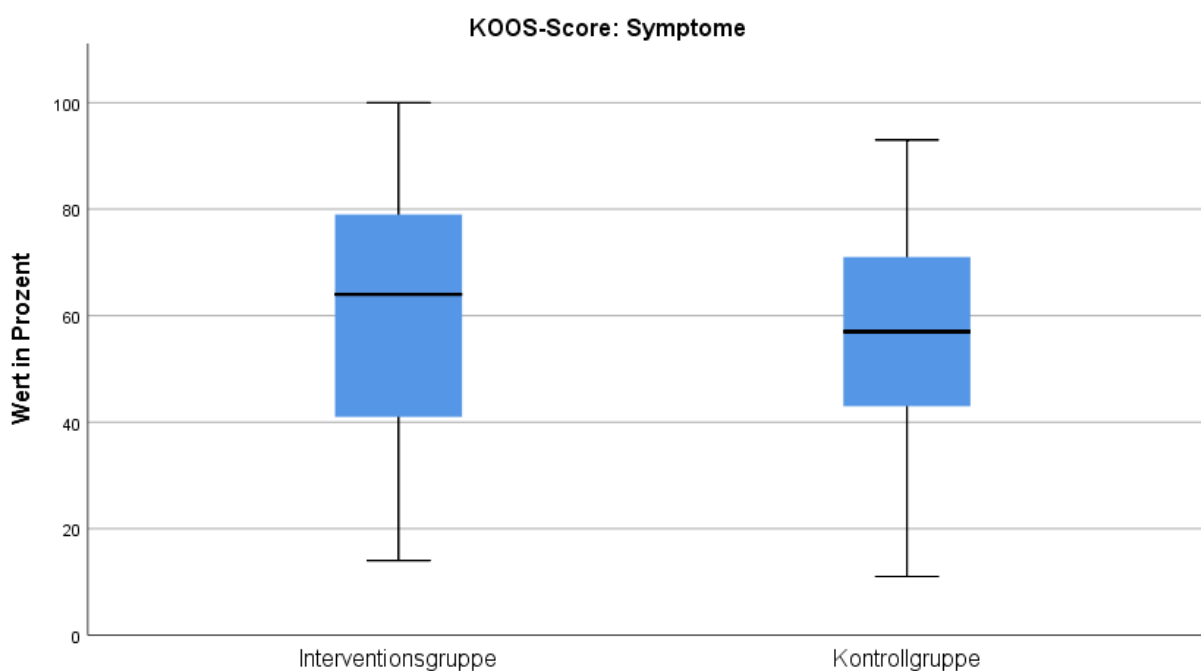




Abbildung 5: KOOS-Score Schmerzen an Tag 30 im Gruppenvergleich

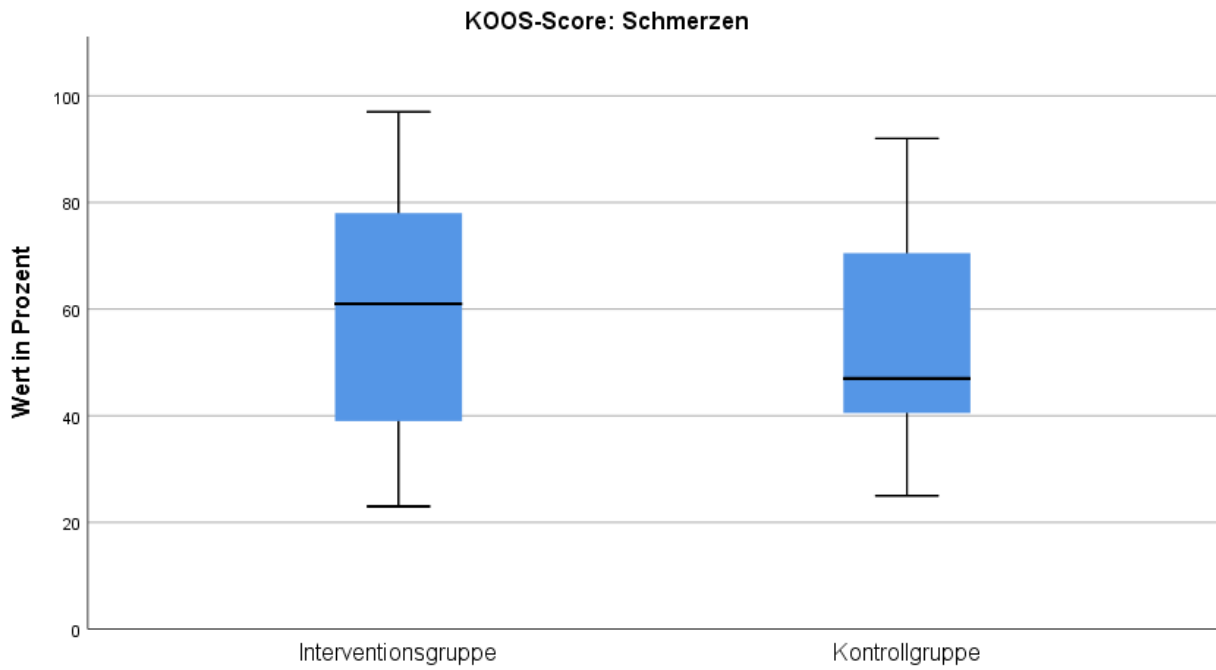


Abbildung 6: KOOS-Score ADL-Kompetenz an Tag 30 im Gruppenvergleich

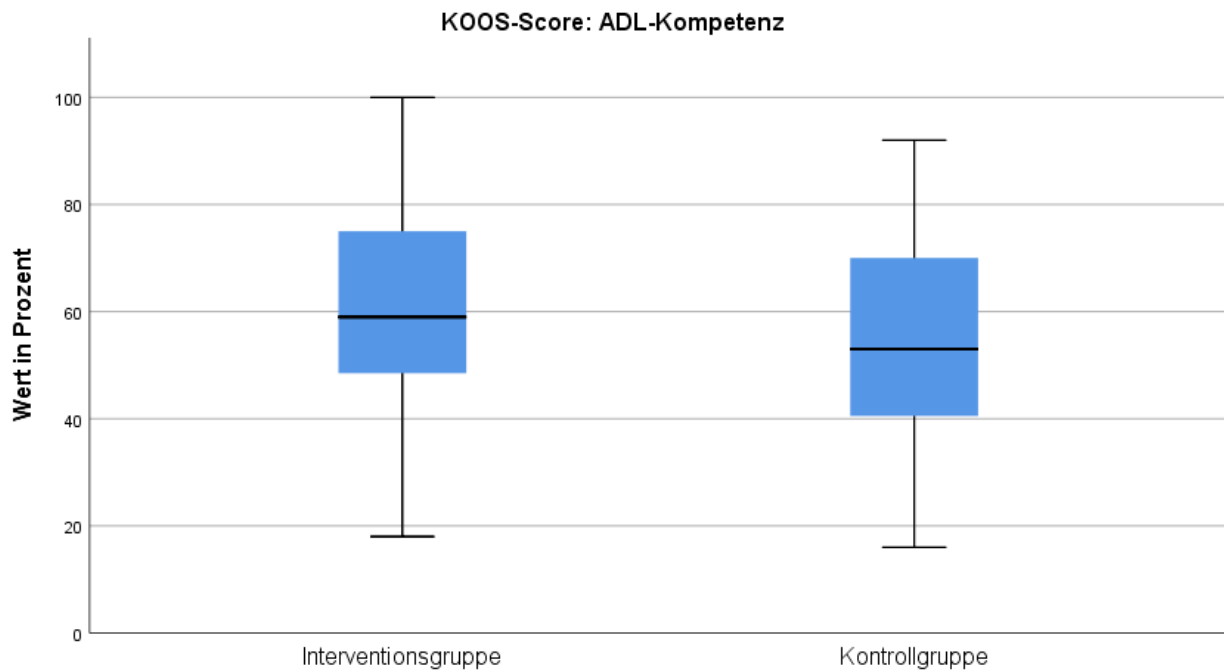


Abbildung 7: KOOS-Score Sport an Tag 30 im Gruppenvergleich

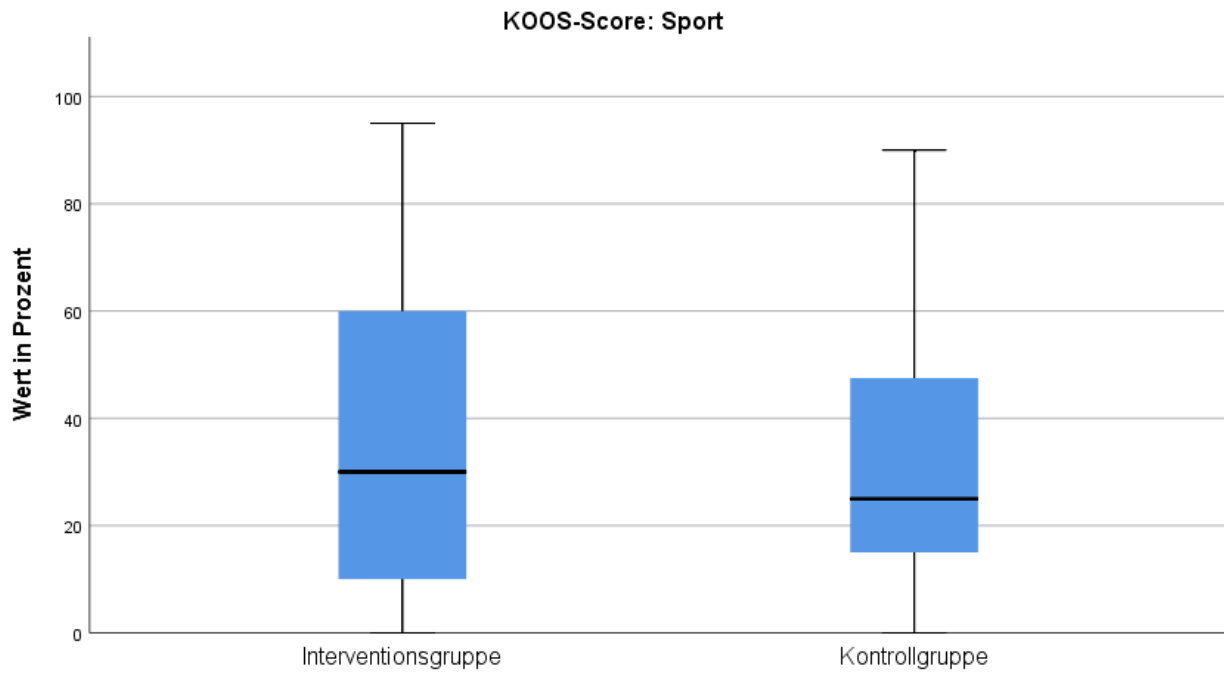
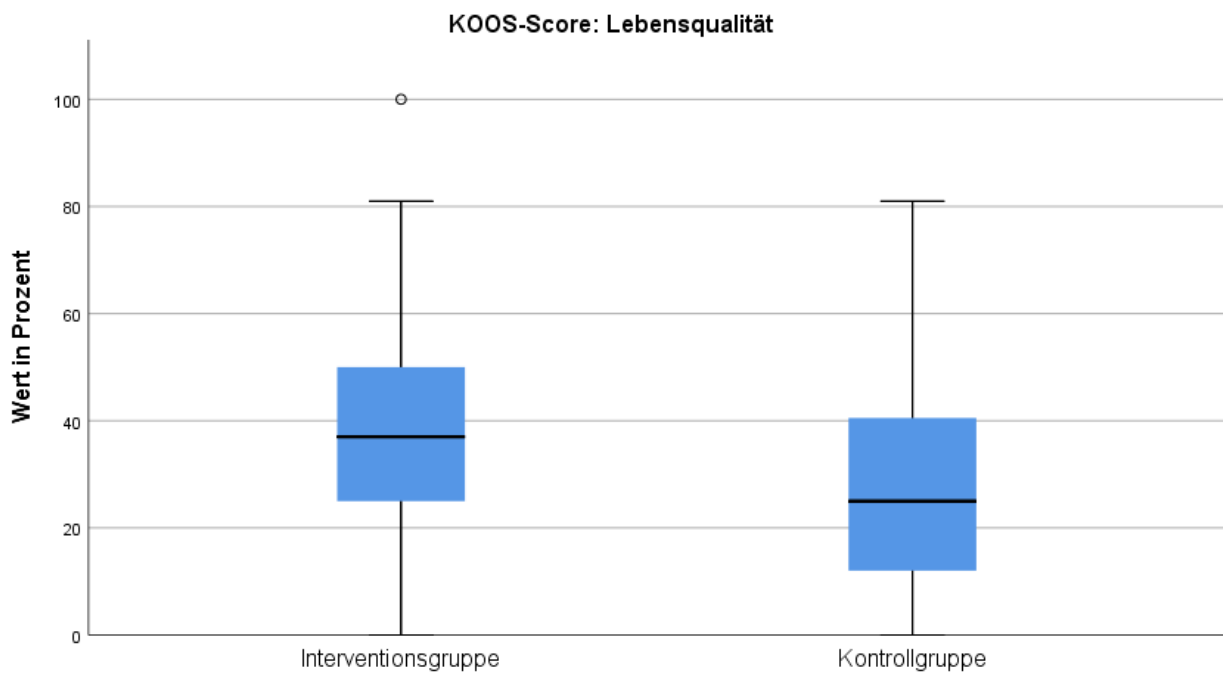


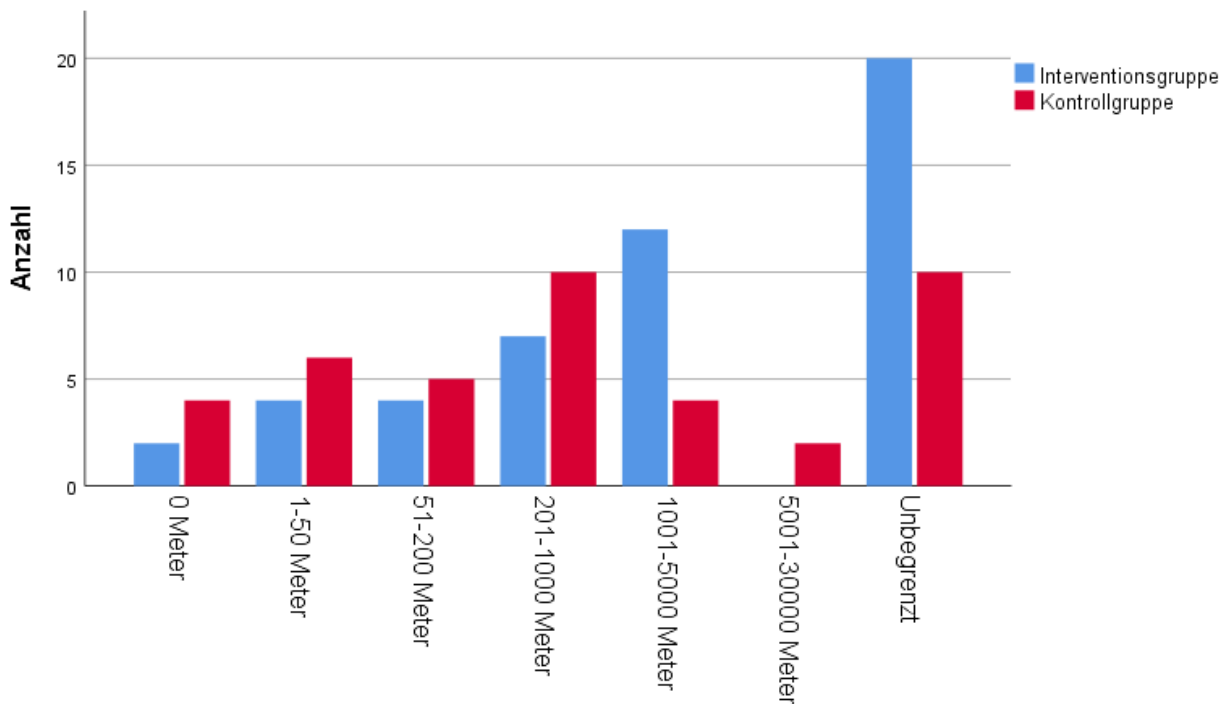
Abbildung 8: KOOS-Score Lebensqualität an Tag 30 im Gruppenvergleich



### 3.5 Gehstrecke und Gehzeit

Gehstrecke und Gehzeit wurden als Nebenvariablen betrachtet. Zur Analyse füllten die Proband\*innen an Tag 1, 9, 16, 23 und 30 jeweils Fragen zu „schmerzfrier“ und „maximaler“ Geh-Strecke und -Zeit aus. Die Antworten wurden gruppiert und Mittels des Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben verglichen. Eine Gruppierung war nötig, da den Proband\*innen neben der Angabe einer absoluten Zahl auch die Möglichkeit gegeben wurde „Unbegrenzt“ anzukreuzen. An Tag 1 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied der beiden Gruppen. Für den Vergleich der schmerzfreien Gehstrecke ( $p = 0,030$ ) und Gehzeit ( $p = 0,018$ ) an Tag 30 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen. In der Interventionsgruppe konnten doppelt so viele Proband\*innen eine unbegrenzte schmerzfreie Gehstrecke angeben (Siehe Abbildung 9). Für den Tag 23 ergab sich kein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen für die schmerzfreie Gehstrecke ( $p = 0,230$ ) und Gehzeit ( $p = 0,168$ ), somit wurde die Testung hier beendet. Die maximale Gehstrecke ( $p = 0,111$ ) und Gehzeit ( $p = 0,169$ ) zeigte keinen signifikanten Gruppenunterschied an Tag 30.

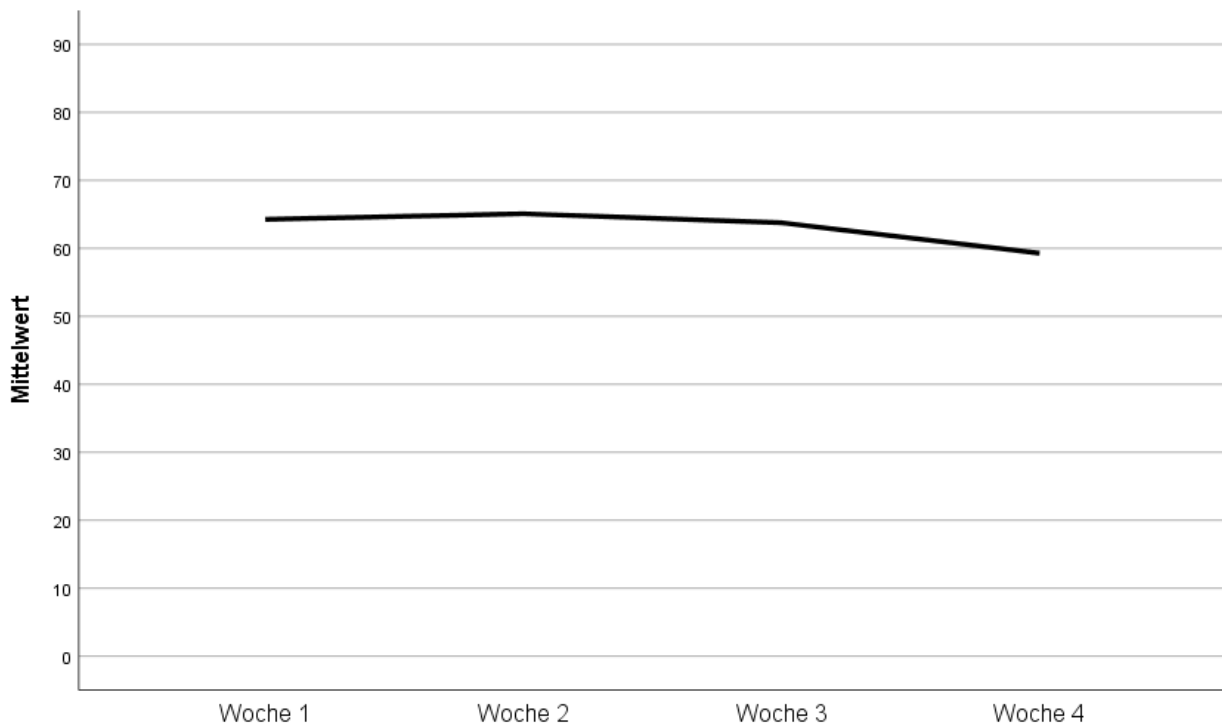
Abbildung 9: Angegebene schmerzfreie Gehstrecke der Proband\*innen an Tag 30



### 3.6 Behandlungsdauer

Für die Dauer der Studie war eine Behandlungsdauer von minimal einer Stunde pro Tag für die Proband\*innen der Studiengruppe vorgesehen. Die Behandlungszeit konnte jederzeit durch die Proband\*innen verlängert werden. Die Proband\*innen wurden gebeten, die tatsächliche Bestrahlungszeit pro Tag in einem Tagebuch einzutragen. Die hier angegebenen Werte wurden in 4 Wochen eingeteilt, wobei jeweils Woche 1 und 3 mit acht Tagen berechnet wurden, um im Endeffekt alle 30 Tage abzudecken. Es zeigt sich ein Maximum der angegebenen Nutzungsdauer in Woche 2 mit einem Mittelwert von 65,08 Minuten (95 % KI [59,97;70,19]). Gegen Ende der Studie sank die Nutzungsdauer leicht unter eine Stunde auf einen Mittelwert von 59,28 Minuten (95 % KI [54,23;64,33]). Insgesamt zeigten sich 82,5 % der Wochendurchschnitte größer gleich 60 Minuten, was auf eine gute Compliance schließen lässt (siehe Abbildung 10).

Abbildung 10: Mittelwert der angegebenen Nutzungsdauer der wIRA-Strahler



## **3.7 Auswertung der Einzelfragen**

### **3.7.1 Zielvariablen mit Gruppenvergleich**

Folgende Fragen, mit Ausnahme von V034 (Hauptzielvariable IX.), wurden an den Tagen 1, 9, 16, 23 und 30 der Studie an unsere Proband\*innen gestellt. Die statistische Auswertung unterliegt einer hierarchischen Gliederung der Testabfolge (siehe Methoden). Die Fragen werden einzeln betrachtet und die Ergebnisse für jede Frage einzeln vorgestellt. Alle statistischen Tests beziehen sich auf den Gruppenvergleich der Differenzen zwischen den Tagen 30 und 1 (respektive dann auch „23 und 1“, „16 und 1“, „9 und 1“). Die Frage selbst ist in kursiver Schrift dargestellt. Die Fragen waren als VAS formatiert, demnach ist die Skala der Antwortmöglichkeiten immer 0-100. Die entsprechende klinische Korrelation ist bei jeder Frage angegeben. Alle Hauptzielvariablen wurden mit dem, nach der Bonferroni-Korrektur angepassten p-Wert von 0,00278, bewertet und sind dementsprechend gekennzeichnet.

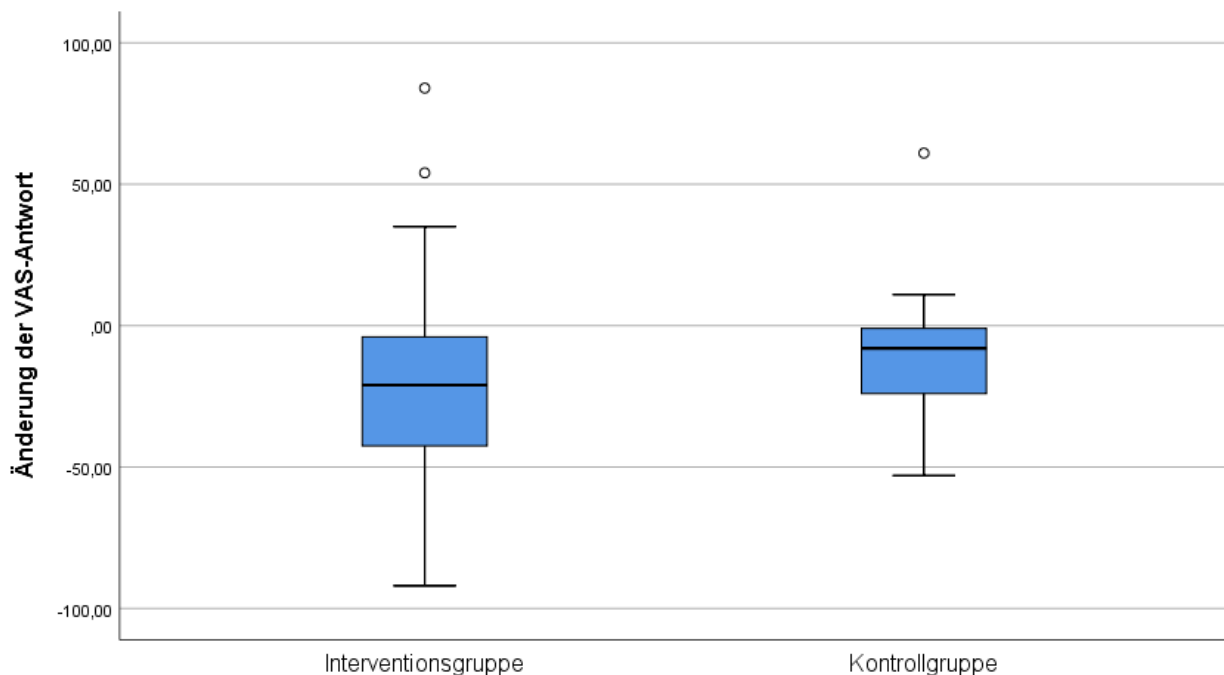
V001: Wie zufrieden oder unzufrieden sind Sie aktuell mit Ihrem Knie? (0 = sehr zufrieden; 100 = sehr unzufrieden)

V001 wurde als Hauptzielvariable I im Sinne des Studienprotokolls definiert. Die Auswertung mit dem Mann-Whitney-U-Test ergab, auf Basis der Alpha-Fehler-Adjustierung, ein nicht signifikantes Ergebnis für die Differenz „Tag 30- Tag 1“. Bei nicht signifikantem Ergebnis wurde die weitere hierarchische Testung abgebrochen (siehe Tabelle 6; Abbildung 11).

Tabelle 6: Veränderung des für V001 angegebenen Wertes im Gruppenvergleich

	Interventionsgruppe Median (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	Kontrollgruppe Median (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	p-Wert
<b>V001</b>			
Ausgangswert Tag 1	73 (46; 82) (n = 51)	76 (51; 85) (n = 43)	0,475
Tag 30 – Tag 1	-21 (-43; -3) (n = 51)	-8 (-25; -0,5) (n = 41)	0,014

Abbildung 11: Veränderung des für V001 angegebenen Wertes im Gruppenvergleich; Tag 30 – Tag 1



*V003: Wie stark sind aktuell Ihre Schmerzen im Knie über einen ganzen Tag gerechnet, also über die letzten 24 Stunden? (0 = gar nicht vorhanden; 100 = unerträglich)*

V003 wurde als Nebenzielvariable II im Sinne des Studienplans definiert, somit sind die Ergebnisse als explorativ anzusehen. Die Auswertung mit dem Mann-Whitney-U-Test ergab ein nicht statistisch signifikantes Resultat für die Differenz „Tag 30 – Tag 1“. Bei nicht signifikantem Ergebnis wurde die weitere hierarchische Testung abgebrochen (siehe Tabelle 7).

*Tabelle 7: Veränderung des für V003 angegebenen Wertes im Gruppenvergleich*

	Interventionsgruppe Median (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	Kontrollgruppe Median (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	p-Wert
<b>V003</b>			
Ausgangswert Tag 1	56 (36; 68) (n = 51)	62 (34; 71) (n = 43)	0,569
Tag 30 – Tag 1	-16 (-30; +2) (n = 51)	-6 (-23; +4) (n = 43)	0,106

*V004: Wie stark sind aktuell Ihre Schmerzen im Knie in Ruhe? (0 = gar nicht vorhanden; 100 = unerträglich)*

V004 wurde als Hauptzielvariable II im Sinne des Studienplans definiert. Die Auswertung mit dem Mann-Whitney-U-Test ergab ein nicht statistisch signifikantes Resultat für die Differenz „Tag 30 – Tag 1“. Bei nicht signifikantem Ergebnis wurde die weitere hierarchische Testung abgebrochen (siehe Tabelle 8).

*Tabelle 8: Veränderung des für V004 angegebenen Wertes im Gruppenvergleich*

	Interventionsgruppe Median (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	Kontrollgruppe Median (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	p-Wert
<b>V004</b>			
Ausgangswert Tag 1	26 (10; 48) (n = 51)	21 (7; 50) (n = 43)	0,918
Tag 30 – Tag 1	-6 (-26; +3) (n = 51)	0 (-18; +9) (n = 43)	0,110

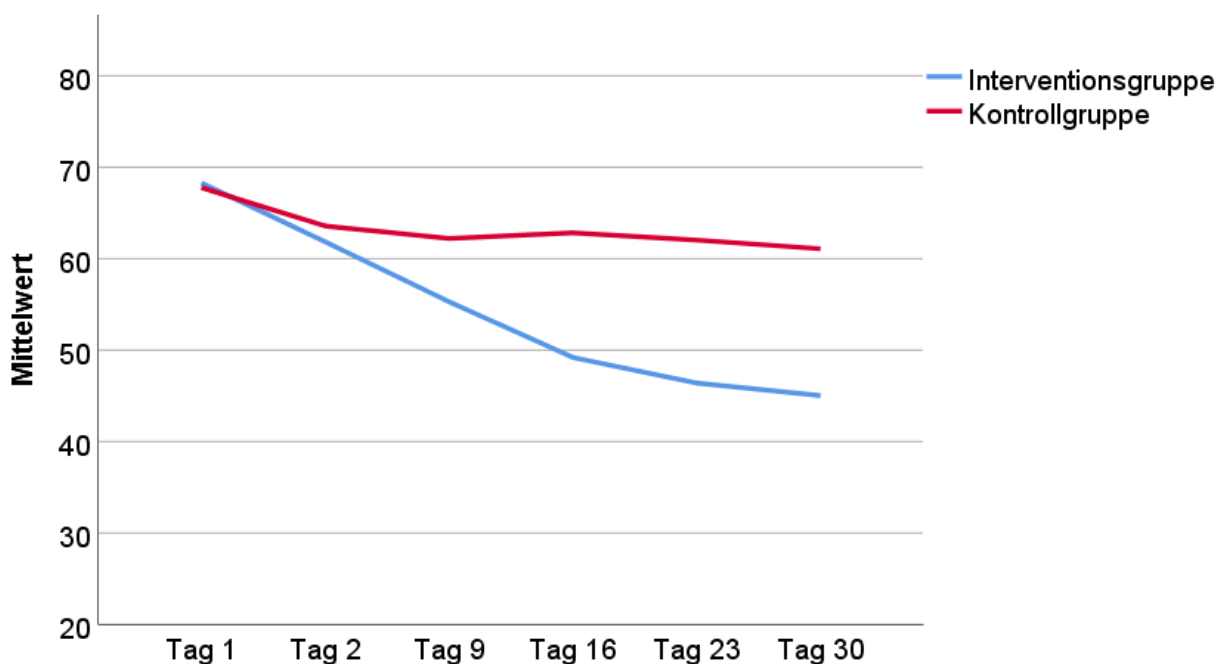
V005: Wie stark sind aktuell Ihre Schmerzen im Knie unter Belastung (z.B. Stehen, Gehen, Treppensteigen)? (0 = gar nicht vorhanden; 100 = unerträglich)

V005 wurde als Hauptzielvariable III im Sinne des Studienprotokolls definiert. Die Auswertung mit dem Mann-Whitney-U-Test ergab ein statistisch signifikantes Ergebnis für die Differenz „Tag 30- Tag 1“, „Tag 23 – Tag 1“ und „Tag 16 – Tag 1“. Bei einem nicht statistisch signifikanten Ergebnis für „Tag 9 – Tag 1“ wurde die Testung abgebrochen. Es zeigt sich für die Interventionsgruppe eine im Median zunehmende Verbesserung der Schmerzen im Knie bei Belastung bis zu Tag 23. Zur besseren Visualisierung wird in Abbildung 12 der Mittelwert dargestellt (siehe Tabelle 9; Abbildung 12).

Tabelle 9: Veränderung des für V005 angegebenen Wertes im Gruppenvergleich

	Interventionsgruppe Median (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	Kontrollgruppe Median (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	p-Wert
<b>V005</b>			
Ausgangswert Tag 1	70 (61; 83) (n = 51)	80 (47; 89) (n = 43)	0,473
Tag 30 – Tag 1	-18 (-41; -6) (n = 51)	-4 (-13; +2) (n = 43)	< 0,001
Tag 23 – Tag 1	-19 (-34; -7) (n = 51)	-4 (-15; +3) (n = 42)	< 0,001
Tag 16 – Tag 1	-12 (-33; -5) (n = 51)	-2 (-10; +2) (n = 43)	< 0,001
Tag 9 – Tag 1	-10 (-26; -2) (n = 51)	-4 (-17; +4) (n = 42)	0,079

Abbildung 11: Belastungsschmerzen im Verlauf in mm VAS (Mittelwert)





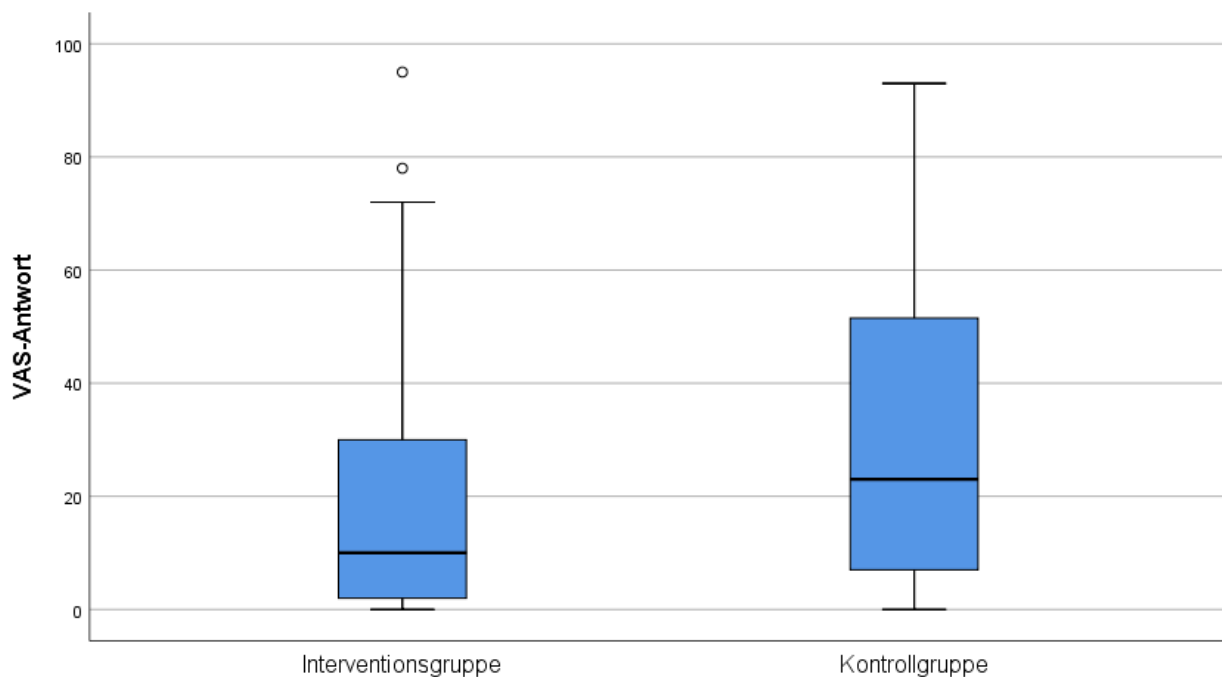
V006: Wie stark sind aktuell Ihre Schmerzen im Knie nachts? (0 = gar nicht vorhanden; 100 = unerträglich)

V006 wurde als Hauptzielvariable IV im Sinne des Studienprotokolls definiert. Die Auswertung mit dem Mann-Whitney-U-Test ergab, auf Basis der Alpha-Fehler Justierung, ein nicht statistisch signifikantes Ergebnis für die Differenz „Tag 30-Tag 1“. Bei einem nicht statistisch signifikanten Ergebnis für „Tag 30 – Tag 1“ wurde die Testung abgebrochen (siehe Tabelle 10; Abbildung 13).

Tabelle 10: Veränderung des für V006 angegebenen Wertes im Gruppenvergleich

	Interventionsgruppe Median (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	Kontrollgruppe Median (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	p-Wert
<b>V006</b>			
Ausgangswert Tag 1	38 (12; 56) (n = 51)	37 (5; 54) (n = 43)	0,817
Tag 30 – Tag 1	-11 (-34; -1) (n = 51)	0 (-25; +5) (n = 43)	0,028

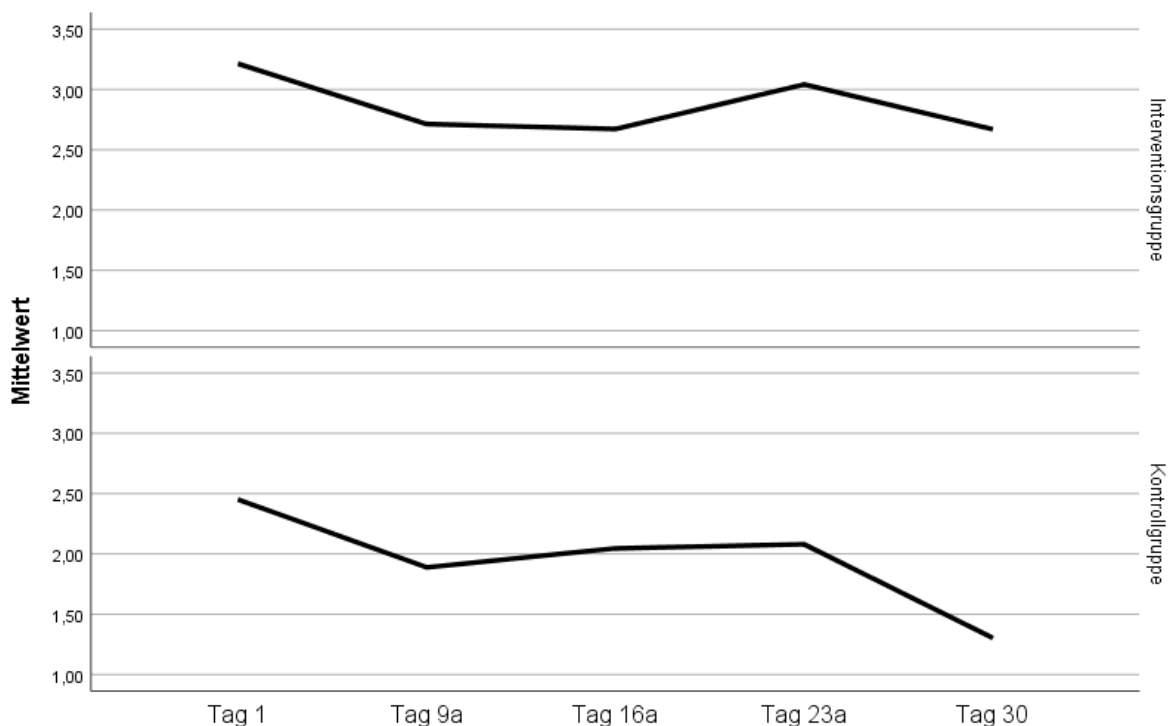
Abbildung 13: Für V006 angegebene Wert an Tag 30 im Gruppenvergleich



V007: Welche und wieviel Schmerz- und Rheumamittel benötigen Sie aktuell typischerweise pro Tag?

V007 wurde als Hauptzielvariable V im Sinne des Studienprotokolls definiert. Zur Analyse dieser Frage wurde der von den Patient\*innen angegebene Schmerz- und Rheumamedikamentenbedarf für die Patient\*innen in den MQS [84] umgerechnet. Daraufhin wurde mittels des Mann-Whitney-U-Test die Differenz „Tag 30 – Tag 1“ zwischen der Kontrollgruppe und der Interventionsgruppe verglichen, dabei konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $p = 0,927$ ). Die Abbildung 14 zeigt den Schmerzmittelbedarf beider Studiengruppen über den Verlauf der Studie. Im Sinne einer besseren Visualisierung des Bedarfs wird in der Abbildung der Mittelwert dargestellt (siehe Abbildung 14).

Abbildung 14: Mittelwert des Schmerzmittelbedarfs (MQS-Score) für beide Studiengruppen



V018: Haben Sie aktuell Schwierigkeiten beim Stehen auf einem Bein? (0 = keine Schwierigkeiten; 100 = extreme Schwierigkeiten)

V018 wurde als Nebenzielvariable V im Sinne des Studienplans definiert, somit sind die Ergebnisse als explorativ anzusehen. Die Auswertung mit dem Mann-Whitney-U-Test ergab ein nicht statistisch signifikantes Resultat für die Differenz „Tag 30 – Tag 1“. Bei nicht signifikantem Ergebnis wurde die weitere hierarchische Testung abgebrochen (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Veränderung des für V018 angegebenen Wertes im Gruppenvergleich

	Interventionsgruppe Median (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	Kontrollgruppe Median (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	p-Wert
<b>V018</b>			
Ausgangswert Tag 1	48 (11; 72) (n = 72)	52 (6; 78) (n=42)	0,893
Tag 30 – Tag 1	-4 (-25; +2) (n = 49)	0 (-10; +8) (n = 41)	0,108

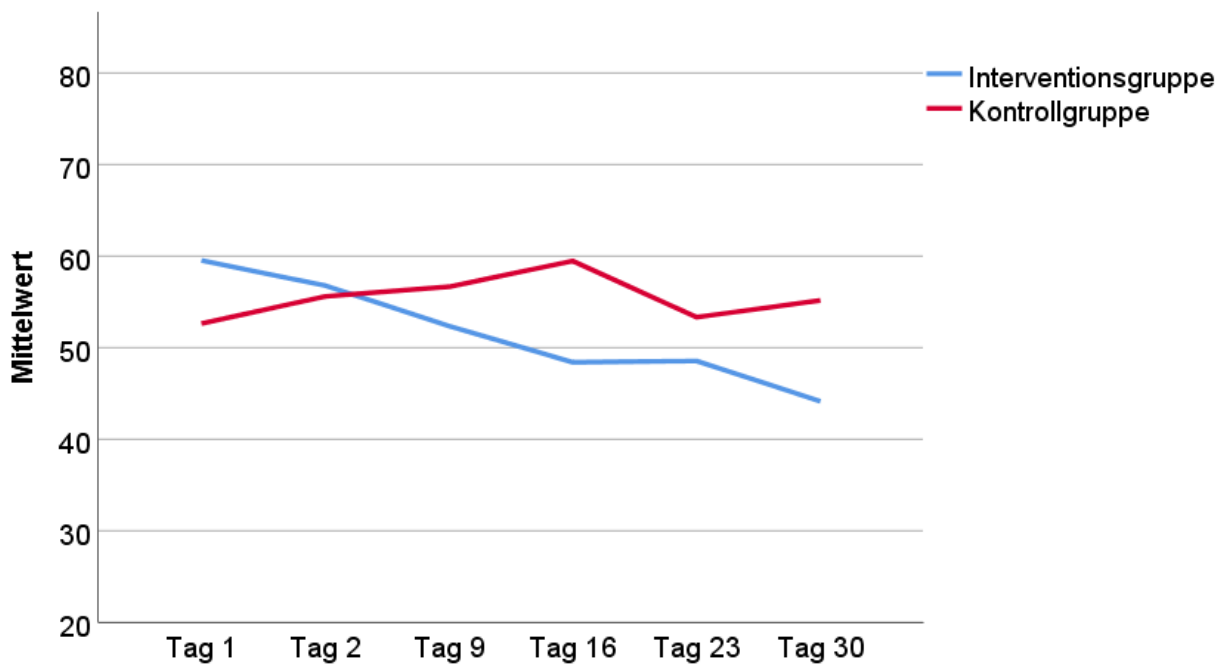
V024: Wie stark mindert aktuell Ihr Knie Ihre Lebensqualität? (0 = keine Minderung; 100 = extreme Minderung)

V024 wurde als Hauptzielvariable VI im Sinne des Studienprotokolls definiert. Die Auswertung mit dem Mann-Whitney-U-Test ergab ein statistisch signifikantes Ergebnis für die Differenz „Tag 30- Tag 1“. Bei einem, auf Basis der Alpha-Fehler Justierung, nicht statistisch signifikanten Ergebnis für „Tag 23 – Tag 1“ wurde die Testung abgebrochen (siehe Tabelle 12; Abbildung 15).

Tabelle 12: Veränderung des für die Minderung der Lebensqualität angegebenen Wertes im Gruppenvergleich

	Interventionsgruppe Median (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	Kontrollgruppe Median (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	p-Wert
<b>V024</b>			
Ausgangswert Tag 1	66 (47; 74) (n=51)	58 (29; 84) (n =43)	0,713
Tag 30 – Tag 1	-8 (-24; 0) (n = 51)	0 (-5; 13) (n = 43)	< 0,001
Tag 23 – Tag 1	-10 (-20; 1) (n = 51)	1 (-11; 10) (n = 42)	0,004

Abbildung 12: Belastung der Lebensqualität durch die Knieschmerzen im Verlauf in mm VAS (Mittelwert)



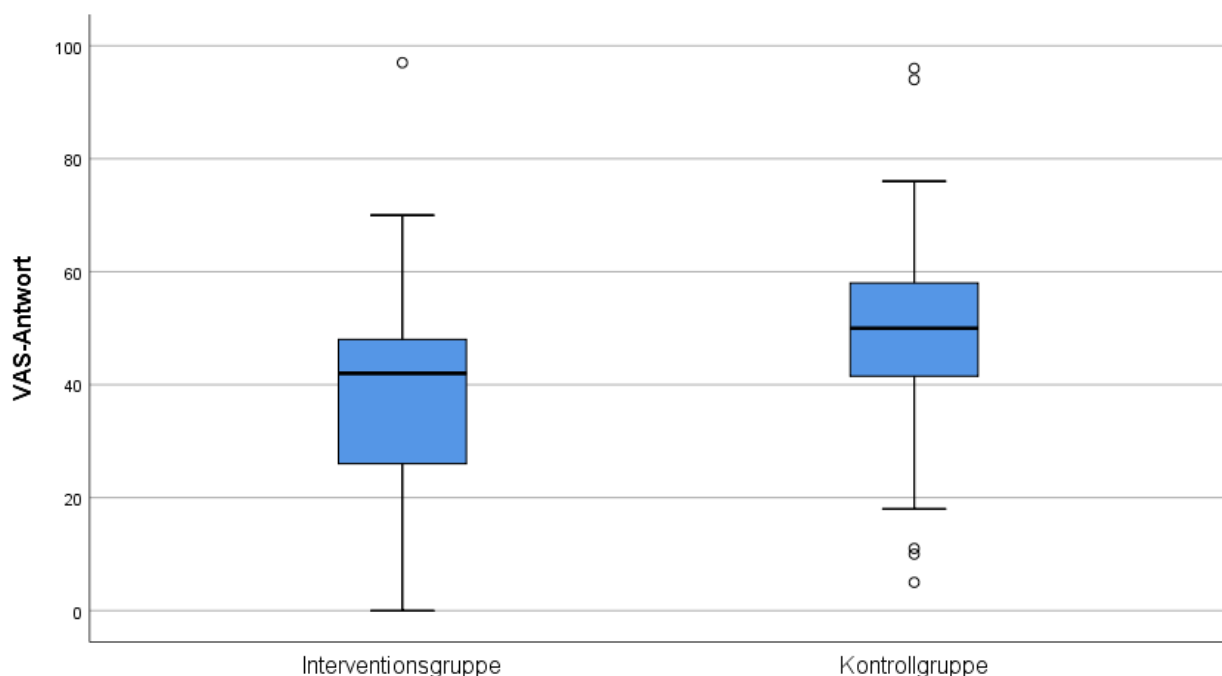
V025: Wie beurteilen Sie aktuell insgesamt den Erfolg oder Misserfolg aller derzeit durchgeführten therapeutischen Maßnahmen (Schmerz- und Rheumamittel, Physiotherapie, Bestrahlungen etc.)? (0 = extremer Erfolg (extreme Verbesserung; 50 = kein Effekt (Unverändert); 100 = extremer Misserfolg (extreme Verschlechterung))

V025 wurde als Hauptzielvariable VII im Sinne des Studienprotokolls definiert. Die Auswertung mit dem Mann-Whitney-U-Test ergab, auf Basis der Alpha-Fehler Justierung, ein nicht statistisch signifikantes Ergebnis für die Differenz „Tag 30-Tag 1“. Bei einem nicht statistisch signifikanten Ergebnis für „Tag 30 – Tag 1“ wurde die Testung abgebrochen (siehe Tabelle 13; Abbildung 16).

Tabelle 13: Veränderung des für V025 angegebenen Wertes im Gruppenvergleich

	Interventionsgruppe Median (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	Kontrollgruppe Median (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	p-Wert
<b>V025</b>			
Ausgangswert Tag 1	46 (25; 51) (n = 47)	50 (33; 52) (n = 41)	0,389
Tag 30 – Tag 1	-2 (-11; +2) (n = 47)	3 (-7; +14) (n = 39)	0,025

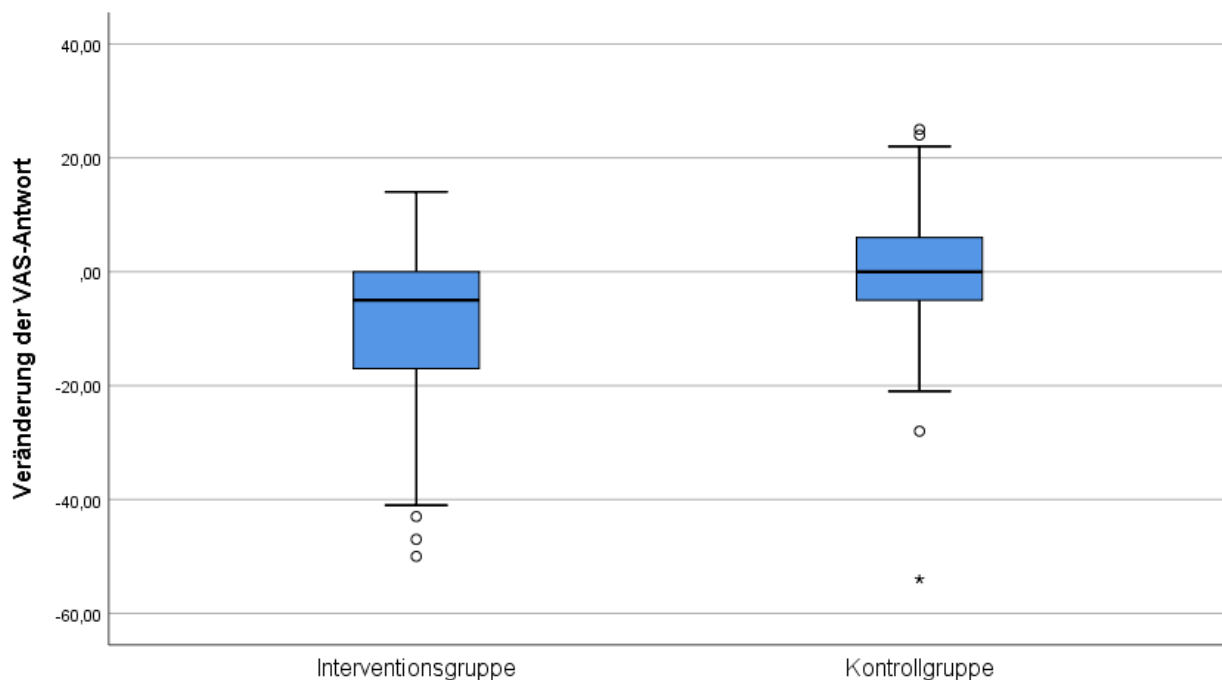
Abbildung 16: Für V025 angegebene Werte an Tag 30 im Gruppenvergleich



V034: Wie beurteilen Sie insgesamt das Knie? (0 = ganz unauffällig; 100 = extrem auffällig)

V034 wurde als Hauptzielvariable IX im Sinne des Studienprotokolls definiert. Diese Frage wurde an Tag 1 und 30 an das untersuchende Studienpersonal gestellt. An Tag 1 zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p = 0,153$ ). Die Auswertung mit dem Mann-Whitney-U-Test ergab, auf Basis der Alpha-Fehler Justierung, ein nicht statistisch signifikantes Ergebnis für die Differenz „Tag 30 - Tag 1“. Im Median konnte in der Interventionsgruppe eine Verbesserung um 5 festgestellt werden, in der Kontrollgruppe stellte sich keine Veränderung dar ( $p = 0,005$ ; Interventionsgruppe  $n = 49$ , Kontrollgruppe  $n = 38$ ) (siehe Abbildung 17).

Abbildung 17: Veränderung des für V034 angegebenen Wertes im Gruppenvergleich; Tag 30 – Tag 1



V035: *Wie beurteilen Sie aktuell insgesamt den Erfolg oder Misserfolg aller derzeit durchgeführten therapeutischen Maßnahmen (Schmerz- und Rheumamittel, Physiotherapie, Bestrahlungen etc.)? (0 = extremer Erfolg (extreme Verbesserung); 50 = kein Effekt (unverändert); 100 = extremer Misserfolg (extreme Verschlechterung)) (Frage an das Studienpersonal)*

V035 wurde als Hauptzielvariable X im Sinne des Studienprotokolls definiert. Die Auswertung mit dem Mann-Whitney-U-Test ergab, auf Basis der Alpha-Fehler Justierung, ein nicht statistisch signifikantes Ergebnis für die Differenz „Tag 30-Tag 1“. Bei einem nicht statistisch signifikanten Ergebnis für „Tag 30 – Tag 1“ wurde die Testung abgebrochen (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: *Veränderung des für V035 angegebenen Wertes im Gruppenvergleich*

	Interventionsgruppe Median (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	Kontrollgruppe Median (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	p-Wert
<b>V035</b>			
Ausgangswert Tag 1	50 (47; 50) (n = 50)	50 (45; 50) (n = 41)	0,892
V035 („Tag 30 – Tag 1“)	-1 (-12; +2) (n = 48)	0 (-3; +1) (n = 38)	0,189

### 3.7.2 Zielvariablen ohne Gruppenvergleich

Im Folgenden werden Fragen ausgewertet, die nur der Interventionsgruppe gestellt wurden, und somit nicht durch die im Studienplan festgelegte hierarchisch gegliederte Testung des Gruppenvergleichs ausgewertet werden können. Manche Fragen aus dem Bereich „Zielvariablen mit Gruppenvergleich“ wurden auch hier verwendet, da sie auch zur Analyse der kurzfristigen Wirkung von wIRA direkt vor und nach einzelnen Behandlungen gestellt wurden. Die Ergebnisse der Testung werden nur als explorativ angesehen. Verglichen wurden die Werte vor (a) und nach (b) einer Behandlung mit wIRA an verschiedenen Tagen durch den Wilcoxon-Vorzeichenrangtest für verbundene Stichproben.

*V001: Wie zufrieden oder unzufrieden sind Sie aktuell mit Ihrem Knie? (0 = sehr zufrieden; 100 = sehr unzufrieden)*

Die Auswertung von V001 mit dem Wilcoxon-Vorzeichenrangtest für verbundene Stichproben ergab ein signifikantes Ergebnis für den Vergleich von „Tag 2b – Tag 2a“ und „Tag 9a – Tag 9b“. Nicht signifikant war der Vergleich von „Tag 16b – 16a“, somit wurde die hierarchische Testung hier beendet. Es zeigt sich über die getesteten Tage im Median eine Veränderung der VAS-Antwort für V001 von -1 bis -3 (von 100) (siehe Tabelle 15).

*Tabelle 15: Veränderung der VAS-Antwort für V001 durch die einzelne Behandlung mit wIRA an verschiedenen Tagen*

	Interventionsgruppe Median (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	p-Wert
<b>V001</b>		
Tag 2b – Tag 2a	-2 (-11; +3) (n = 50)	0,031
Tag 9b – Tag 9a	-3 (-10; 2) (n = 51)	0,036
Tag 16b – Tag 16a	-2 (-8; +5) (n = 50)	0,225



*V004: Wie stark sind aktuell Ihre Schmerzen im Knie in Ruhe? (0 = gar nicht vorhanden; 100 = unerträglich)*

Die Auswertung von V004 mit dem Wilcoxon-Vorzeichenrangtest für verbundene Stichproben ergab ein signifikantes Ergebnis für den Vergleich von „Tag 2b – Tag 2a“. Nicht signifikant war der Vergleich von „Tag 9b – 9a“, somit wurde die hierarchische Testung beendet (siehe Tabelle 16).

*Tabelle 16: Veränderung der VAS-Antwort für V004 durch die einzelnen Behandlungen mit wIRA an verschiedenen Tagen*

	Interventionsgruppe Median (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	p-Wert
<b>V004</b>		
Tag 2b – Tag 2a	-4 (-18; +1) (n = 50)	< 0,001
Tag 9b – Tag 9a	-1 (-10; 3) (n = 51)	0,147

*V005: Wie stark sind aktuell Ihre Schmerzen im Knie unter Belastung (z.B. Stehen, Gehen, Treppensteigen)? (0 = gar nicht vorhanden; 100 = unerträglich)*

Die Auswertung von V005 mit dem Wilcoxon-Vorzeichenrangtest für verbundene Stichproben ergab ein signifikantes Ergebnis für den Vergleich von „Tag 2b – Tag 2a“, „Tag 9a – Tag 9b“ und „Tag 16b – 16a“. Nicht signifikant war der Vergleich von „Tag 23b – 23a“, somit wurde die hierarchische Testung beendet (siehe Tabelle 17).

*Tabelle 17: Veränderung der VAS-Antwort für V005 durch die einzelnen Behandlungen mit wIRA an verschiedenen Tagen*

	Interventionsgruppe Median (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	p-Wert
<b>V005</b>		
Tag 2b – Tag 2a	-4 (-13; +1) (n = 49)	0,006
Tag 9b – Tag 9a	-5 (-11; +4) (n = 51)	0,012
Tag 16b – Tag 16a	-2 (-9; +1) (n = 51)	0,008
Tag 23b – Tag 23a	-2 (-6; +5) (n = 51)	0,302

V025: Wie beurteilen Sie aktuell insgesamt den Erfolg oder Misserfolg aller derzeit durchgeführten therapeutischen Maßnahmen (Schmerz- und Rheumamittel, Physiotherapie, Bestrahlungen etc.)? (0 = extremer Erfolg (extreme Verbesserung; 50 = kein Effekt (Unverändert); 100 = extremer Misserfolg (extreme Verschlechterung))

Die Auswertung von V025 mit dem Wilcoxon-Vorzeichenrangtest für verbundene Stichproben ergab ein signifikantes Ergebnis für den Vergleich von „Tag 2b – Tag 2a“. Nicht signifikant war der Vergleich von „Tag 9b – 9a“, somit wurde die hierarchische Testung beendet (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Veränderung der VAS-Antwort für V025 durch die einzelnen Behandlungen mit wIRA an verschiedenen Tagen

	Interventionsgruppe Median (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	p-Wert
<b>V025</b>		
Tag 2b – Tag 2a	-1 (-3; 1) (n = 45)	0,028
Tag 9b – Tag 9a	0 (-2; +2) (n = 49)	0,768

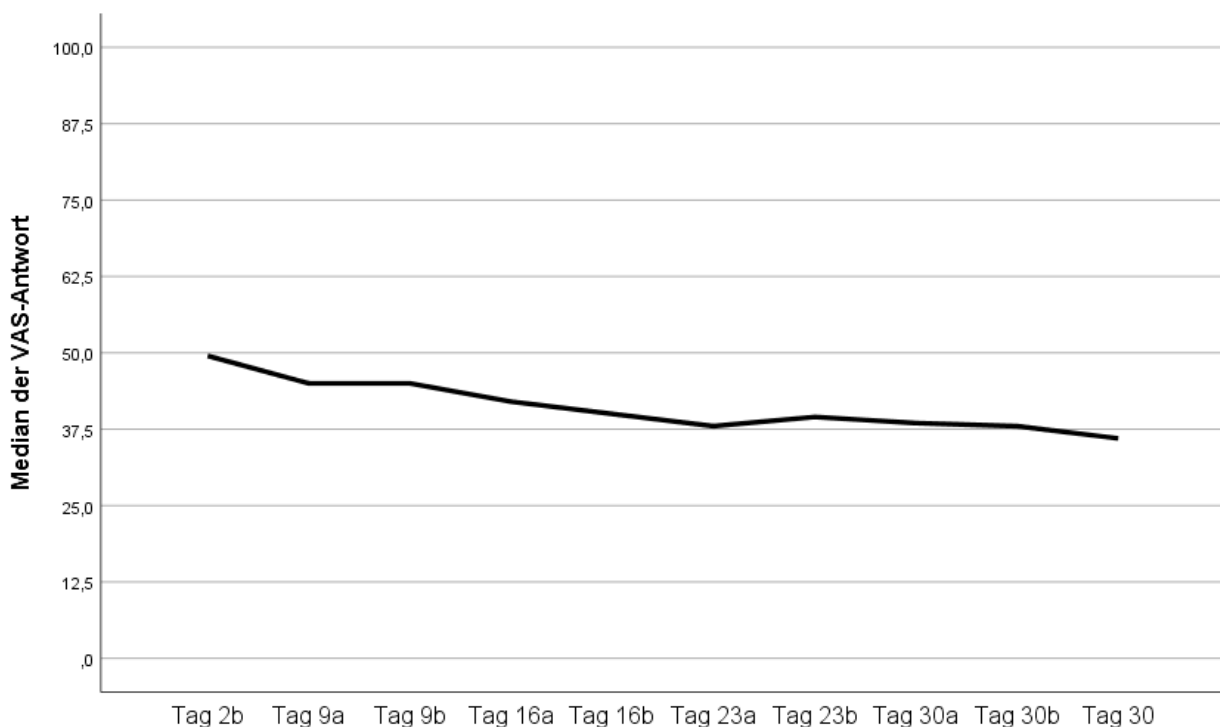
### 3.7.3 Fragen zum wIRA-Strahler

Die folgenden Fragen beschäftigen sich zum einen mit dem subjektiven Therapieerfolg der Proband\*innen, zum anderen mit der Handhabung des Strahlers. Diese Fragen wurden deshalb nur den Proband\*innen der Interventionsgruppe bzw. den Untersuchern gestellt und eignen sich so nicht zum Gruppenvergleich. Es werden lediglich die Ergebnisse dargestellt, eine statistische Auswertung erfolgte nicht.

*V026: Wie beurteilen Sie aktuell insgesamt den Erfolg oder Misserfolg der Bestrahlungen mit wassergefiltertem Infrarot A (wIRA)? (0 = extremer Erfolg (extreme Verbesserung); 50 = kein Effekt (unverändert); 100 = extremer Misserfolg (extreme Verschlechterung))*

Die Frage V026 wurde den Proband\*innen der Interventionsgruppe an den Tagen 2b, 9a/b, 16a/b, 23a/b, 30a/b und 30 gestellt. Der Tag 30 stellt den Abschluss der Studie da und ist somit nicht mit „a“ oder „b“ beschrieben. Man sieht in Abbildung 18 einen von den Studienteilnehmer\*innen als zunehmend wahrgenommenen Erfolg (siehe Abbildung 18).

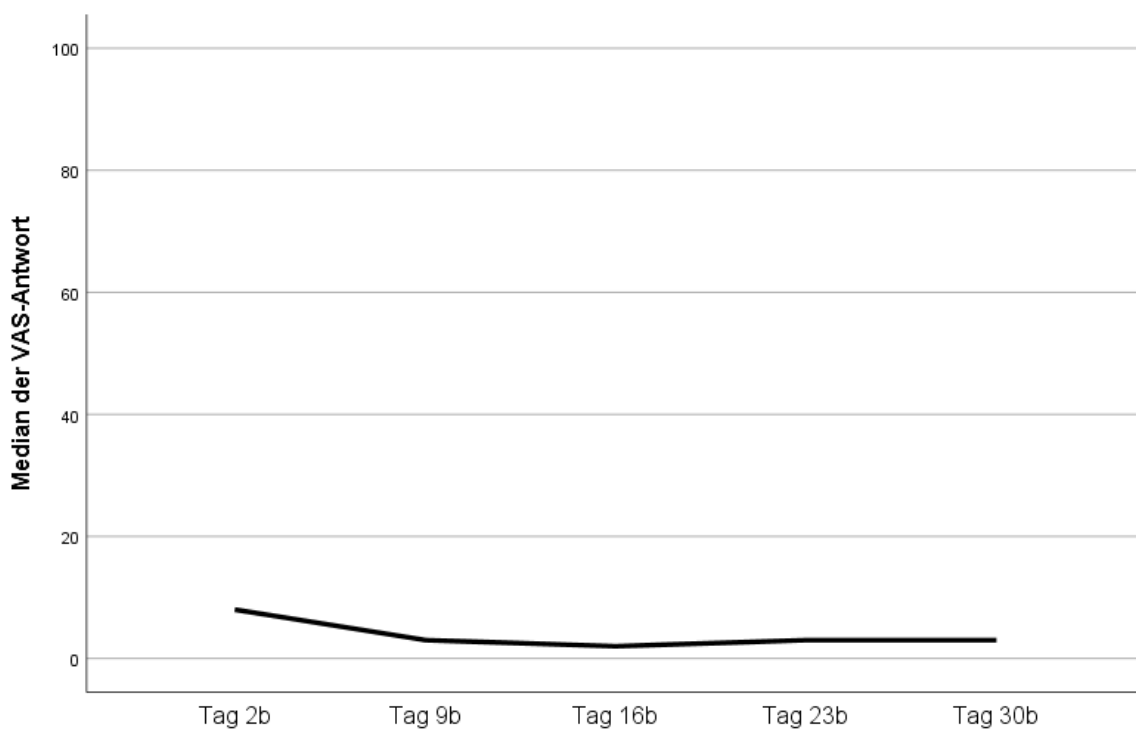
Abbildung 13: Median der VAS-Antwort für V026 über den Zeitraum der Studie



V033: Wie leicht oder schwer ist die Handhabung des wIRA-Strahlers (0 = extrem leicht; 100 = extrem schwer)

Die Frage V033 wurde nur den Proband\*innen der Interventionsgruppe an den Tagen 2b, 9b, 16b, 23b, und 30b gestellt. Im Median gaben die Proband\*innen an Tag 2b einen Wert von 8 an, welcher sich über den Studienzeitraum noch auf den Wert 3 an Tag 30b verbesserte (siehe Abbildung 19).

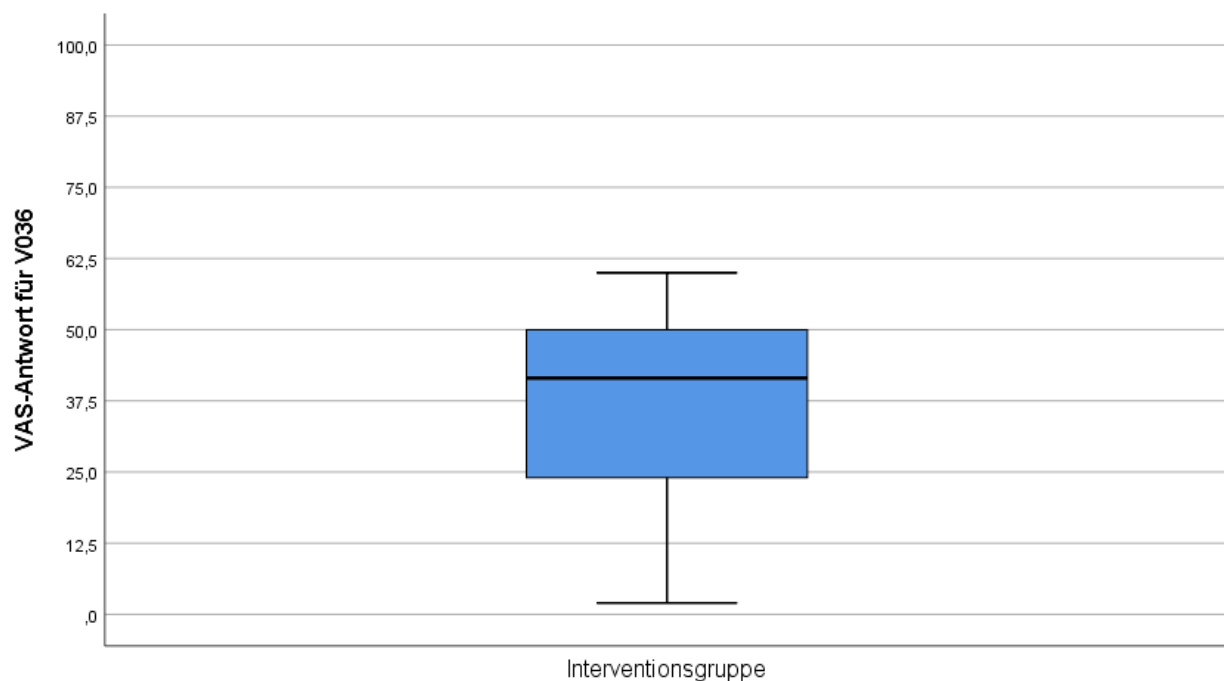
Abbildung 14: Median der VAS-Antwort für V033 über den Zeitraum der Studie



V036: Wie beurteilen Sie aktuell insgesamt den Erfolg der Bestrahlungen mit wassergefiltertem Infrarot A (wIRA)? (0 = extremer Erfolg (extreme Verbesserung); 50 = kein Effekt (unverändert); 100 = extremer Misserfolg (extreme Verschlechterung))

Diese Frage wurde nur an Tag 30 an die Untersucher gestellt. Dies diente einer objektiven Einschätzung des absoluten Therapieerfolgs. Es zeigte sich im Median eine Bewertung der Therapie bei 41,5 mm auf der VAS (siehe Abbildung 20).

Abbildung 15: VAS-Antwort auf die Frage V036 an Tag 30 durch das Studienpersonal



## 4. Diskussion

### 4.1 Diskussion der Hauptzielvariablen

Die hier beschriebene randomisierte kontrollierte Studie zeigt in verschiedenen Bereichen positive Auswirkungen der Behandlung von gonarthrotisch ausgelösten Beschwerden mit wassergefilterter Infrarot-A-Strahlung (wIRA). Die Belastungsschmerzen konnten statistisch signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe gesenkt werden. Dieser Effekt zeigte sich schon nach der ersten Woche der Behandlung, setzte sich im Verlauf bis zur dritten Woche weiter fort und stabilisierte sich ab Tag 23. Zeitgleich konnte auch die Lebensqualität der Proband\*innen statistisch signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe verbessert werden.

In der aktiven Beugung der behandelten Knie zeigte die Interventionsgruppe im Median eine Verbesserung um 5 Grad, während bei der Kontrollgruppe keine Verbesserung festgestellt werden konnte. Eine Verbesserung der aktiven Streckung gegenüber der Kontrollgruppe konnte nicht dargestellt werden.

Bei der Analyse des Einbeinstandes konnte die Veränderung der Schmerzen „nach Einbeinstand-Untersuchung minus vor Einbeinstand-Untersuchung“ in der Differenz Tag 30 minus Tag 1 im Gruppenvergleich keine statistisch signifikante Veränderung zeigen. Als Hauptzielvariable war auch die Standzeit des beschwerdedominanten Knies auf instabilem Grund definiert. Hier konnte keine Verbesserung im Vergleich zur Kontrollgruppe dargestellt werden.

Der KOOS-Score zeigte über alle 5 Teilbereiche hinweg eine Verbesserung im Vergleich zur Kontrollgruppe. Hier sticht besonders der sich um +9 verbesserte Teilbereich „Schmerzen“ hervor (+9 vs. +1;  $p = 0,039$ ; Skala 0-100). Die Kontrollgruppe zeigte in den restlichen vier Teilbereichen im Median keine Veränderung zu den Werten an Tag 1, während in der Interventionsgruppe eine Zunahme von +5 bis +8 gezeigt werden konnte. Diese Verbesserung wird allerdings nicht den Kriterien der „minimal detectable change“ laut Collins et al. 2016 [85] gerecht.

Die Patient\*innenzufriedenheit (V001) zeigte sich am Ende der Studie stark gesteigert. Gleichzeitig gaben die Proband\*innen an einen Erfolg der Behandlung zu spüren (V025), dieser Effekt zeigte sich in der (subjektiven) Beurteilung des Erfolgs der Behandlung durch den Untersucher nur teilweise bestätigt (V035).

In der allgemeinen Beurteilung des Knies durch die Untersucher (V034) konnten sich die Proband\*innen der Studiengruppe im Median um 5 verbessern, während in der Kontrollgruppe keine Fortschritte zu sehen waren

Eine Reduktion der Schmerzintensität nachts (V006) gelang um 11 (vs. +/- 0 in der Kontrollgruppe;  $p = 0,028$ ; VAS 0-100; Tag 30 – Tag 1), dies konnte allerdings

in Ruhe (V004) während des Tages nur teilweise reproduziert werden (-6 vs. +/- 0;  $p = 0,110$ ; VAS 0-100; Tag 30 -Tag 1). Diese Ergebnisse gingen nicht mit einer Reduktion des Schmerzmittelverbrauchs einher.

## 4.2 Diskussion der Nebenzielvariablen

Über den Zeitraum einer einzelnen Behandlung jeweils an Tag 2 zeigte sich die Zufriedenheit mit dem Knie (V001), die Schmerzen in Ruhe (V004) und die Schmerzen unter Belastung (V005) in der Interventionsgruppe statistisch signifikant verbessert.

Die Schmerzen der wIRA-Gruppe über den ganzen Tag betrachtet (V003) reduzierten sich um 16 mm der VAS, während die Kontrollgruppe eine Reduktion von 6 mm auf der VAS angab (VAS 0-100;  $p = 0,106$ ). Die Schwierigkeiten beim Stehen auf einem Bein zeigten sich in der Interventionsgruppe gering reduziert.

Bei der Analyse der Gehstrecke und Gehzeit ergab sich das Problem, dass den Proband\*innen, neben der absoluten Zahl in Minuten oder Metern, auch die Option gegeben wurde, mit „Unbegrenzt“ zu antworten. Somit konnte eine Differenz zwischen Tag 30 und Tag 1 nicht berechnet werden, ein statistischer Vergleich wurde so nur zwischen den beiden Studiengruppen an Tag 30 durchgeführt. Für die schmerzfreie Gehstrecke ( $p = 0,030$ ) und Gehzeit ( $p = 0,018$ ) an Tag 30 zeigte sich ein Unterschied. In der Studiengruppen gaben doppelt so viele Proband\*innen (20 vs. 10) wie in der Kontrollgruppe an, „unbegrenzt“ schmerzfrei gehen zu können. Die maximale Gehstrecke und Gehzeit zeigte keine Unterschiede zwischen den Studiengruppen an Tag 30. Diese Ergebnisse sollten allerdings aufgrund der rückwirkend nicht optimalen Fragensauswahl mit Einschränkung beurteilt werden (Siehe Limitationen).

Bei der Frage nach dem Erfolg der Behandlung mit wIRA (V026) zeigte sich eine zunehmend positivere Einschätzung des Therapieerfolgs über den Zeitraum der Studie. Dieselbe Frage an die Untersucher gestellt ergab für 75 % der Proband\*innen einen Wert von kleiner gleich 50 bei einer Skala von: 0 = extremer Erfolg; 50 = kein Effekt; 100 = extremer Misserfolg.

Bei der Analyse des Einbeinstandes konnte eine statistisch signifikant verbesserte Standzeit des beschwerdenachrangigen Knies der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe gemessen werden. Bei der Betrachtung des Mittelwerts ergab sich eine Verbesserung der Standzeit um 1,4 Sekunden in der Interventionsgruppe, während die Kontrollgruppe eine Verschlechterung um 0,51 Sekunden aufwies. Auf instabilem Grund zeigte sich keine Verbesserung der Standzeit im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $p = 0,321$ ). Beim Vergleich des beschwerdedominanten Knies konnte sich weder auf ebenem ( $p = 0,539$ ) noch auf instabilem ( $p = 0,578$ ) Grund ein Unterschied zur

Kontrollgruppe zeigen. Bei den Fragen zu den Schmerzen in den Knien der Proband\*innen vor und nach dem Einbeinstandversuch wurde eine interessante Beobachtung gemacht: eine signifikante Verbesserung des Schmerzlevels zeigte nur das behandelte Knie der Interventionsgruppe (Knieschmerzen vor Stand -8,5 vs. 0;  $p = 0,009$ ; Skala 0-100) (Knieschmerzen nach Stand (-14 vs. -1;  $p = 0,011$ ; Skala 0-100). In Bezug auf das nicht behandelte Knie der Interventionsgruppe konnte keine Änderung der Schmerzintensität festgestellt werden.

Die Handhabung des Strahlers (V033) schätzten die Proband\*innen zu Beginn der Studie mit 8 (auf einer Skala von 0 = extrem leicht; 100 = extrem schwer) ein. Über den Zeitraum der Studie verbesserte sich dieser Wert auf 3 (Siehe Abbildung 19).

Die Behandlungszeit von mindestens 60 Minuten täglich über den Zeitraum von 30 Tagen wurde von den Proband\*innen gut umgesetzt. Da eine Obergrenze der Behandlungsdauer nicht vorgegeben war, und die Behandlung nach eigenem Ermessen verlängert werden durfte, zeigte sich in Woche 2 eine durchschnittliche Bestrahlungsdauer von 65,08 Minuten. Bis Woche 4 zeigte sich ein leichter Abfall, allerdings lag der Wert gegen Ende immer noch bei 59,28 Minuten. Insgesamt betrachtet lagen nur 17,5 % der durchschnittlichen Bestrahlungszeiten pro Woche unter der angestrebten Zeit von 60 Minuten. Im Gespräch der Proband\*innen mit unseren Untersuchern wurde oft erwähnt, einen Tag der Behandlung aufgrund anderer Verpflichtungen (Geburtstag, Besuch, etc.) verpasst zu haben. Bei sonst protokollgemäßem Einhalten des zeitlichen Minimums führte dies zu einer Durchschnittszeit von unter 60 Minuten. In Anbetracht dessen lässt die Tatsache, dass 82,5 % der Wochendurchschnitte größer gleich 60 Minuten waren, auf eine gute Compliance der Proband\*innen schließen.

Die passive Beugung des beschwerdedominanten Knies verbesserte sich statistisch signifikant ( $p = 0,007$ ) im Median um -5 Grad. Die Beugung des beschwerdenachrangigen Knies zeigte, genauso wie die Streckung des beschwerdedominanten Knies, keine Besserung.

### **4.3 Einordnung der wIRA-Behandlung**

wIRA bietet verschiedene Vorteile im Vergleich zu konventioneller Wärmetherapie. Einerseits ist Infrarot-A-Strahlung weniger gewebebelastend als bspw. Infrarot-B oder -C. Somit ist ein höherer Energietransfer ohne Schädigung der Haut möglich [61, 62]. Auf der anderen Seite ergibt sich durch die leichte Handhabung des Strahlers das Potential, die Behandlung an die Patient\*innen abzugeben und im häuslichen Umfeld durchführen zu lassen. In Kombination mit einer Behandlungsdauer, die nach einem Ermessen verlängert werden kann, wird ein hohes Maß an Verantwortung an die Patient\*innen abgegeben. Dies kann im



Sinne der Selbstwirksamkeitserwartung einen positiven Effekt auf den Erfolg der Therapie und die Compliance der Proband\*innen haben. In dieser Studie ließ sich zeigen, dass nach einmaliger Einweisung in die Funktion des Strahlers von Patient\*innenseite eine sehr leichte Handhabung bescheinigt werden konnte.

Wärmestrahler haben zudem den Vorteil, dass sie kontaktlos genutzt werden können. So ist im ambulanten wie im stationären Setting denkbar, das Gerät nacheinander bei mehreren Patient\*innen zu nutzen. Auf zu verwerfende Utensilien kann verzichtet werden.

Die den Ergebnissen zugrundeliegende Physiologie ist vor dem Hintergrund der eingangs beschriebenen Wirkeffekte zu diskutieren. Da ein Knorpelaufbau höchst unwahrscheinlich ist, sind auf physiologischer Ebene inflammationshemmende Faktoren im Bereich der Synovia oder eine direkte Beeinflussung der Nozizeptoren anzunehmen. Da der zeitliche Verlauf der klinischen Verbesserungen als klassischer serieller Effekt auftritt, wäre ebenfalls eine mit der Hyperämie einhergehenden Trophikverbesserungen und dadurch erreichte Bildung von Granulationsgewebe in geschädigten Bereichen denkbar, wie sie von Menisci intervertebrales oder bei Meniskopathien des Kniegelenkes bekannt sind. Über die vorliegende, hier rein klinisch orientierte Studie hinaus bleibt die Beantwortung dieser Fragen jedoch der weiteren Grundlagenforschung vorbehalten.

#### **4.4 Adverse Events und Therapiesicherheit**

Die zwei genannten „adverse events“ im Sinne des Studienprotokolls verlangen einer genaueren Betrachtung. Beide Probandinnen stellten sich unabhängig voneinander mit einer ähnlichen Ausprägung der Vorerkrankungen vor: Es zeigte sich eine morbid Adipositas (BMI: 36,8 bzw. 44,7 kg/m<sup>2</sup>) sowie eine chronisch venöse Insuffizienz (CVI). Bei einer der Probandinnen war auch die Differentialdiagnose Lipödem denkbar, bei der anderen ist eine Narbe im Kniebeugen-Bereich nach einer Oberschenkelstraffung zu erwähnen. Als Symptome gaben beide eine Ruheschmerzzunahme in zeitlicher Nähe zur wIRA-Behandlung an. Es wäre denkbar, dass diese Konstellation an Vorerkrankungen in Kombination mit einer möglichen zusätzlichen venösen Hypertension in den Beinen der Probandinnen (Dependency Syndrome) als Auslöser für die subjektive Schmerzzunahme gesehen werden kann [86]. Beide Probandinnen gaben, nach Abbruch der Therapie, eine vollständige, zügige und folgenlose Ausheilung der neu aufgetretenen Beschwerden an. Für künftige Planungen sollte eine venöse Insuffizienz als Ausschlusskriterium diskutiert werden. Des Weiteren ist zu erwähnen, dass auch zwei Probanden der Kontrollgruppe, welchen als Ausgleich nach Ende der Studie der Strahler ausgeliehen wurde, von einer subjektiven Schmerzzunahme berichteten. Diese Probanden waren, mit Ausnahme einer

Knieluxation in der Vorgeschichte, vorerkrankungsfrei und die Symptomverschlechterung wurde als Zeichen einer Aktivierung der Gonarthrose gesehen. Auch hier bildeten sich alle Symptome nach Abbruch der Behandlung folgenlos zurück. Insgesamt betrachtet traten so bei vier Proband\*innen erwähnenswerte Nebenwirkungen auf. Dies entspricht etwa 3,7 % der eingeschlossenen Proband\*innen. Somit erscheint wIRA in dieser Studie als nebenwirkungsarme Behandlung, insbesondere dadurch, dass keiner dieser Fälle eine nachhaltige Auswirkung auf die Betroffenen hatte.

Um eine Therapiesicherheit zu garantieren, wurden im Rahmen der Studie eine Einführung in die Bedienung des wIRA-Strahlers durchgeführt. Insbesondere auf den Bestrahlungsabstand und Winkel sowie auf mögliche Kriterien zum Abbruch der Behandlung (Schmerzzunahme, Schwellung, etc.) wurde hingewiesen. Die Proband\*innen hatten jederzeit die Möglichkeit mit dem Studienteam per Mail sowie telefonisch bei Rückfragen Kontakt aufzunehmen.

#### **4.5 Vergleich mit anderen Studien**

Ein Vergleich dieser Studie bietet sich am ehesten mit der Patient\*innenbeobachtung von Merle aus dem Jahre 1995 [53] an. Das Patient\*innenkollektiv (n = 20) dieser Studie war insofern stärker eingegrenzt, als Patient\*innen mit muskuloskelettalen Begleiterkrankungen (Bandschäden, Meniskusläsionen, etc.) oder sekundärer Gonarthrose ausgeschlossen waren. Die Methodik unterschied sich vor allem dadurch, dass bei Merle nur eine 30-minütige Behandlung zweimal die Woche durchgeführt wurde, wodurch die Proband\*innen auf eine Gesamtbehandlungsdauer von maximal 6 Stunden über den Zeitraum von 6 Wochen kamen. Dies steht im Kontrast zu der in dieser Studie durchgeführten, intensivierten Behandlung mit minimal 30 Stunden über den Zeitraum von 30 Tagen (etwa 4,3 Wochen). Die Kontrollgruppen unterscheiden sich dahingehend, dass bei Merle auch eine Behandlung stattfand, allerdings mit einer gewöhnlichen Infrarot-Lampe. Merle berichtete von einer deutlichen Besserung der Symptomatik mit einer Reduktion der Gelenkschmerzen von 3,1 auf 0,9 (Skala 0-6) über den Zeitraum der Studie in der Interventionsgruppe. Diese Ergebnisse konnten insofern reproduziert werden, als eine Reduktion der belastungsabhängigen Schmerzen um -18 (vs. -4 in der Kontrollgruppe;  $p < 0,001$ ; VAS 0-100) und der Schmerzen in der Nacht um -11 (vs. +/-0 in der Kontrollgruppe  $p = 0,028$ ; VAS 0-100) beobachtet wurde. Das Verringern des mittleren Medikamentenverbrauchs, wie bei Merle beobachtet (2,6 auf 0,7 Tbl. Ibuprofen 400mg pro Woche über den Studienzeitraum), konnte nicht reproduziert werden. Dies könnte allerdings an der diverseren Schmerzmittelversorgung der Proband\*innen liegen, da die Einnahme nicht auf

ein einzelnes Schmerzmedikament (Ibuprofen) reduziert war. Insgesamt können die explorativen Ergebnisse von Merle durch diese Studie untermauert werden.

#### 4.6 Limitationen

Limitationen dieser Arbeit zeigen sich unter anderem in den Fragebögen, welche die Proband\*innen zuhause ausfüllen mussten. Dabei konnten Fehler im Verständnis durch die Proband\*innen leider nicht ausgeschlossen werden. Durch die Vielzahl an Fragen zeigte sich ein Teil der Proband\*innen überfordert. An diesem Punkt ist speziell auf die Analyse der Gehstrecke und -zeit einzugehen, hier wurde zwischen „schmerzfreier“ und „maximaler“ Gehstrecke und -zeit unterschieden. Dies führte zu Angaben, die bei logischer Betrachtung nicht zueinander passen. Bei der Analyse der Ergebnisse wurde, in der Annahme, dass dieses Problem in beiden Gruppen in gleicher Weise auftrat, auf diesen Umstand nicht weiter eingegangen.

Durch den Studienplan wurde eine außergewöhnlich große Anzahl von Hauptzielkriterien definiert. Dies führte durch die nötige Alpha-Fehler-Adjustierung dazu, dass klinisch relevante Ergebnisse keine statistische Signifikanz erreichten. Unter anderen Grundvoraussetzungen hätte diese Studie demnach noch mehr statistisch signifikante Aussagen treffen können, die nun nur explorativ zu werten sind. Da durch die Alpha-Fehler-Adjustierung zur Analyse der Hauptzielvariablen mit einem sehr kleinen p-Wert ( $p = 0,00278$ ) gearbeitet wurde, sind die durch diese Studie als statistisch signifikant beschriebenen Hauptergebnisse mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit zutreffend.

Des Weiteren kann durch diese Studie keine Aussage über den Placebo-Effekt bzw. über den objektiven Einfluss der Infrarot-A-Behandlung gegenüber einer einfachen Wärmebehandlung getroffen werden. Eine fortführende Studie mit einem Vergleich zwischen zwei identischen aussehenden Strahlern mit unterschiedlichem Spektrum (wIRA vs. VIS) wäre denkbar. Dieses Studiendesign wurde in anderen Settings erprobt [62, 65]. Durch die bloße Nummerierung identischer Geräte wäre sogar eine doppelte Verblindung (Proband und Untersucher) denkbar.

Der Schmerzmittelbedarf der Proband\*innen wurde mittels des MQS III [84] quantifiziert. Dieser schließt in seine Berechnungen auch Medikamente ein, die nicht im eigentlichen Sinne als Schmerz- bzw. Rheumamedikamente angesehen werden (Koanalgetika). Unter anderem werden auch für Antihypertensiva und Antidepressiva Punkte vergeben. Die Proband\*innen wurden im Rahmen der Studie allerdings nur spezifisch nach Schmerz – und Rheumamedikamenten befragt, dadurch konnten alle anderen Medikamente nicht in die Berechnung einfließen. Da aber diese Einschränkung der Aussagekraft bei beiden Gruppen

gleich stark ausgeprägt ist, sollte das Ergebnis dadurch nur wenig bis gar nicht beeinflusst sein.

#### **4.7 Schlussfolgerung**

Die Anwendung von wIRA bei gonarthrotischen Beschwerden zeigte in dieser Studie gute klinische Ergebnisse. Diese spiegelten sich vor allem in der subjektiven Empfindung der Proband\*innen wider. Die Interventionsgruppe zeigt sich am Ende der Studie als Patient\*innenkollektiv, das unter weniger Schmerzen mit besserer Lebensqualität eine weitere schmerzfreie Gehstrecke zurücklegen kann als zu Beginn der Studie. Insbesondere die Verbesserung der Lebensqualität sollte in den Vordergrund gerückt werden, da diese die meisten Auswirkungen auf das tägliche Leben der Patient\*innen hat. Eine Verbesserung der Knieflexion im behandelten Knie ist für Mediziner\*innen ein leicht objektivierbarer Parameter, allerdings wird diese Änderung durch die Proband\*innen oft gar nicht wahrgenommen. Eine Verbesserung der Lebensqualität, resultierend aus geringeren Schmerzen und weniger Einschränkungen im Alltag, aber ist für die Patient\*innen von fundamentaler Bedeutung.

Die Nutzung des wIRA-Strahlers zeigte sich als nebenwirkungsarme Behandlungsoption, die durch die Proband\*innen sicher im häuslichen Umfeld angewendet werden konnte. Die Relevanz dieser Vorteile ist insbesondere mit Blick auf die Pandemiebedingungen, und den damit verbundenen verminderten Kontakten von Patient\*innen und Mitarbeiter\*innen des Gesundheitssystems, noch größer. Während eine sichere Anwendung von z.B. physikalischer Medizin in solchen Situationen kaum oder nicht möglich ist, kann die eigenständige Therapie mit dem wIRA-Strahler weitergeführt werden. Die in dieser Studie aufgetretenen Nebenwirkungen sistierten mit Beendigung der Therapie und hinterließen keine weiteren Folgen. Durch eine noch strengere Indikationsstellung für Patient\*innen mit Adipositas in Kombination mit CVI könnten diese in Zukunft verhindert werden. Die durchgehend lange Dauer der von den Proband\*innen angegebenen Behandlungszeiten lässt auf eine gute Verträglichkeit des wIRA-Strahlers schließen. Diese Studie konnte keinen Einfluss auf die Verwendung von Schmerz- und Rheumamedikamenten zeigen. Zur genaueren Quantifizierung des Therapieeffekts könnte eine doppelt verblindete Placebo-kontrollierte Studie den Unterschied der Wirkung von wIRA im Vergleich zu einem Strahler mit VIS-Spektrum dienen. wIRA kann somit zur Behandlung von gonarthrotischen Beschwerden empfohlen werden.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Stöve J. S2k-Leitlinie Gonarthrose. In: Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC); 2018
2. Fuchs J, Rabenberg M, Scheidt-Nave C. Prävalenz ausgewählter muskuloskelettaler Erkrankungen. In: Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung; 2013. doi:10.1007/s00103-013-1687-4
3. [Anonym]. The burdens of musculoskeletal conditions at the start of the new millennium. World Health Organ Technical Report Series 2003; 919: i-x, 1-218, back cover
4. Schmidt CO, Gunther KP, Goronzy J, Albrecht K, Chenot JF, Callhoff J, Richter A, Kasch R, Ahrens W, Becher H, Berger K, Brenner H, Fischer B, Franzke CW, Hoffmann W, Holleczeck B, Jaeschke L, Jennings C, Jockel KH, Kaaks R, Keil T, Kluttig A, Krause G, Kuss O, Leitzmann M, Lieb W, Linseisen J, Löffler M, Meinke-Franze C, Meisinger C, Michels KB, Mikolajczyk R, Obi N, Peters A, Pischon T, Schikowski T, Schipf S, Specker C, Volzke H, Wirkner K, Zink A, Sander O. [Frequencies of musculoskeletal symptoms and disorders in the population-based German National Cohort (GNC)]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2020. doi:10.1007/s00103-020-03110-1. doi:10.1007/s00103-020-03110-1
5. Merx H, Dreinhöfer KE, Günther KP. [Socioeconomic relevance of osteoarthritis in Germany]. Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie 2007; 145: 421-429. doi:10.1055/s-2007-965552
6. Michael JWP, Schlüter-Brust KU, Eysel P. The Epidemiology, Etiology, Diagnosis, and Treatment of Osteoarthritis of the Knee. Deutsches Ärzteblatt International 2010; 107: 152-162
7. Hussain SM, Neilly DW, Baliga S, Patil S, Meek RMD. Knee osteoarthritis: a review of management options. Scottish Medical Journal 2016; 61: 7-16. doi:10.1177/0036933015619588
8. Kellgren JH, Lawrence JS, Bier F. Genetic Factors in Generalized Osteo-Arthrosis. Annals of the Rheumatic Diseases 1963; 22: 237-255. doi:10.1136/ard.22.4.237
9. van Meurs JB. Osteoarthritis year in review 2016: genetics, genomics and epigenetics. Osteoarthritis Cartilage 2017; 25: 181-189. doi:10.1016/j.joca.2016.11.011
10. Lee R, Kean WF. Obesity and knee osteoarthritis. Inflammopharmacology 2012; 20: 53-58. doi:10.1007/s10787-011-0118-0
11. Grotle M, Hagen KB, Natvig B, Dahl FA, Kvien TK. Obesity and osteoarthritis in knee, hip and/or hand: An epidemiological study in the general population with 10 years follow-up. BMC Musculoskeletal Disorders 2008; 9: 132. doi:10.1186/1471-2474-9-132
12. Felson DT. Epidemiology of hip and knee osteoarthritis. Epidemiologic Reviews 1988; 10: 1-28. doi:10.1093/oxfordjournals.epirev.a036019
13. Rahman MM, Kopec JA, Cibere J, Goldsmith CH, Anis AH. The relationship between osteoarthritis and cardiovascular disease in a population health survey: a cross-sectional study. BMJ Open 2013; 3. doi:10.1136/bmjopen-2013-002624
14. Hannan MT, Felson DT, Pincus T. Analysis of the discordance between radiographic changes and knee pain in osteoarthritis of the knee. The Journal of Rheumatology 2000; 27: 1513-1517
15. Thomann K-D, Schröter F. *Orthopädisch-unfallchirurgische Begutachtung - Handbuch der klinischen Begutachtung*. Auflage 2. Aufl. München: Elsevier; 2013
16. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. Annals of the rheumatic diseases 1957; 16: 494-502. doi:10.1136/ard.16.4.494

17. Karsdal MA, Michaelis M, Ladel C, Siebuhr AS, Bihlet AR, Andersen JR, Guehring H, Christiansen C, Bay-Jensen AC, Kraus VB. Disease-modifying treatments for osteoarthritis (DMOADs) of the knee and hip: lessons learned from failures and opportunities for the future. *Osteoarthritis Cartilage* 2016; 24: 2013-2021. doi:10.1016/j.joca.2016.07.017
18. Watt FE. Osteoarthritis biomarkers: year in review. *Osteoarthritis Cartilage* 2018; 26: 312-318. doi:10.1016/j.joca.2017.10.016
19. Lotz M, Martel-Pelletier J, Christiansen C, Brandi ML, Bruyère O, Chapurlat R, Collette J, Cooper C, Giacovelli G, Kanis JA, Karsdal MA, Kraus V, Lems WF, Meulenbelt I, Pelletier JP, Raynaud JP, Reiter-Niesert S, Rizzoli R, Sandell LJ, Van Spil WE, Reginster JY. Value of biomarkers in osteoarthritis: current status and perspectives. *Annals of the rheumatic diseases* 2013; 72: 1756-1763. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203726
20. Stewart M, Cibere J, Sayre EC, Kopec JA. Efficacy of commonly prescribed analgesics in the management of osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology International* 2018; 38: 1985-1997. doi:10.1007/s00296-018-4132-z
21. Derry S, Moore RA, Rabbie R. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012. doi:10.1002/14651858.CD007400.pub2: Cd007400. doi:10.1002/14651858.CD007400.pub2
22. Bariguan Revel F, Fayet M, Hagen M. Topical Diclofenac, an Efficacious Treatment for Osteoarthritis: A Narrative Review. *Rheumatology and Therapy* 2020. doi:10.1007/s40744-020-00196-6. doi:10.1007/s40744-020-00196-6
23. Fischbach W, Baerwald C, Darius H, Gross M, Nickenig G, Nüßlein H, Stichtenoth D. Pain treatment with traditional NSAR and coxibs: An interdisciplinary assessment. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 2013; 138: 91-96. doi:10.1055/s-0032-1327397
24. Leopoldino AO, Machado GC, Ferreira PH, Pinheiro MB, Day R, McLachlan AJ, Hunter DJ, Ferreira ML. Paracetamol versus placebo for knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019; 2: Cd013273. doi:10.1002/14651858.cd013273
25. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, Pinheiro MB, Lin CW, Day RO, McLachlan AJ, Ferreira ML. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *Bmj* 2015; 350: h1225. doi:10.1136/bmj.h1225
26. Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, Price LL, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis & Rheumatology* 2009; 61: 1704-1711. doi:10.1002/art.24925
27. Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, Vaysbrot EE, Wong JB, McAlindon TE. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Annals of Internal Medicine* 2015; 162: 46-54. doi:10.7326/m14-1231
28. Hepper CT, Halvorson JJ, Duncan ST, Gregory AJ, Dunn WR, Spindler KP. The efficacy and duration of intra-articular corticosteroid injection for knee osteoarthritis: a systematic review of level I studies. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 2009; 17: 638-646. doi:10.5435/00124635-200910000-00006
29. Juni P, Hari R, Rutjes AW, Fischer R, Silleta MG, Reichenbach S, da Costa BR. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015. doi:10.1002/14651858.CD005328.pub3: Cd005328. doi:10.1002/14651858.CD005328.pub3

30. Billesberger LM, Fisher KM, Qadri YJ, Boortz-Marx RL. Procedural Treatments for Knee Osteoarthritis: A Review of Current Injectable Therapies. *Pain research & management* 2020; 2020: 3873098-3873098. doi:10.1155/2020/3873098
31. Wellsandt E, Golightly Y. Exercise in the management of knee and hip osteoarthritis. *Current Opinion in Rheumatology* 2018; 30: 151-159. doi:10.1097/bor.0000000000000478
32. Page CJ, Hinman RS, Bennell KL. Physiotherapy management of knee osteoarthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2011; 14: 145-151. doi:10.1111/j.1756-185X.2011.01612.x
33. Uthman OA, van der Windt DA, Jordan JL, Dziedzic KS, Healey EL, Peat GM, Foster NE. Exercise for lower limb osteoarthritis: systematic review incorporating trial sequential analysis and network meta-analysis. *BMJ : British Medical Journal* 2013; 347: f5555. doi:10.1136/bmj.f5555
34. Fransen M, McConnell S, Harmer AR, Van der Esch M, Simic M, Bennell KL. Exercise for osteoarthritis of the knee: a Cochrane systematic review. *British Journal of Sports Medicine* 2015; 49: 1554-1557. doi:10.1136/bjsports-2015-095424
35. Deyle GD, Henderson NE, Matekel RL, Ryder MG, Garber MB, Allison SC. Effectiveness of manual physical therapy and exercise in osteoarthritis of the knee. A randomized, controlled trial. *Annals of Internal Medicine* 2000; 132: 173-181. doi:10.7326/0003-4819-132-3-200002010-00002
36. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *The Journal of Rheumatology* 1988; 15: 1833-1840
37. Deyle GD, Allen CS, Allison SC, Gill NW, Hando BR, Petersen EJ, Dusenberry DI, Rhon DI. Physical Therapy versus Glucocorticoid Injection for Osteoarthritis of the Knee. *The New England Journal of Medicine* 2020; 382: 1420-1429. doi:10.1056/NEJMoa1905877
38. Taruc-Uy RL, Lynch SA. Diagnosis and Treatment of Osteoarthritis. *Primary Care: Clinics in Office Practice* 2013; 40: 821-836. doi:10.1016/j.pop.2013.08.003
39. Kirkley A, Birmingham TB, Litchfield RB, Giffin JR, Willits KR, Wong CJ, Feagan BG, Donner A, Griffin SH, D'Ascanio LM, Pope JE, Fowler PJ. A randomized trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *The New England Journal of Medicine* 2008; 359: 1097-1107. doi:10.1056/NEJMoa0708333
40. Thorlund JB, Juhl CB, Roos EM, Lohmander LS. Arthroscopic surgery for degenerative knee: systematic review and meta-analysis of benefits and harms. *The BMJ* 2015; 350: h2747. doi:10.1136/bmj.h2747
41. Petersen W, Achtnich A, Lattermann C, Kopf S. Therapie nichttraumatischer Meniskusläsionen. *Deutsches Ärzteblatt International* 2015; 112: 705-713
42. Niinimäki TT, Eskelinen A, Mann BS, Junnila M, Ohtonen P, Leppilahti J. Survivorship of high tibial osteotomy in the treatment of osteoarthritis of the knee. *The Journal of Bone and Joint Surgery British volume* 2012; 94-B: 1517-1521. doi:10.1302/0301-620X.94B11.29601
43. Arirachakaran A, Choowit P, Putananon C, Muangsiri S, Kongtharvonskul J. Is unicompartmental knee arthroplasty (UKA) superior to total knee arthroplasty (TKA)? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology* 2015; 25: 799-806. doi:10.1007/s00590-015-1610-9
44. Parratte S, Ollivier M, Lunebourg A, Abdel MP, Argenson JN. Long-term results of compartmental arthroplasties of the knee: Long term results of partial knee

- arthroplasty. *The Journal of Bone & Joint Surgery* 2015; 97-b: 9-15. doi:10.1302/0301-620x.97b10.36426
45. Lutzner J, Hubel U, Kirschner S, Gunther KP, Krummenauer F. [Long-term results in total knee arthroplasty. A meta-analysis of revision rates and functional outcome]. *Der Chirurg* 2011; 82: 618-624. doi:10.1007/s00104-010-2001-8
  46. Pollock M, Somerville L, Firth A, Lanting B. Outpatient Total Hip Arthroplasty, Total Knee Arthroplasty, and Unicompartmental Knee Arthroplasty: A Systematic Review of the Literature. *The Journal of Bone & Joint Surgery* 2016; 4. doi:10.2106/jbjs.rvw.16.00002
  47. Wu CH, Gray CF, Lee GC. Arthrodesis should be strongly considered after failed two-stage reimplantation TKA. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2014; 472: 3295-3304. doi:10.1007/s11999-014-3482-4
  48. Makhdom AM, Fragomen A, Rozbruch SR. Knee Arthrodesis After Failed Total Knee Arthroplasty. *The Journal of Bone & Joint Surgery* 2019; 101: 650-660. doi:10.2106/jbjs.18.00191
  49. Somayaji HS, Tsaggerides P, Ware HE, Dowd GS. Knee arthrodesis--a review. *The Knee* 2008; 15: 247-254. doi:10.1016/j.knee.2008.03.005
  50. Staudt R, Ippen H. Erfahrungen mit einem neuartigen Infra-Rot-Strahler - eine Entwicklung des Erwin Braun Institutes, Basel. In: *Geriatric und Rehabilitation*; 1989: 71-73
  51. Vaupel P, Kelleher DK, Krüger W. Water-filtered infrared-A radiation: a novel technique to heat superficial tumors. *Strahlentherapie und Onkologie* 1992; 168: 633-639
  52. Hartel M, Hoffmann G, Wente MN, Martignoni ME, Büchler MW, Friess H. Randomized clinical trial of the influence of local water-filtered infrared A irradiation on wound healing after abdominal surgery. *British Journal of Surgery* 2006; 93: 952-960. doi:10.1002/bjs.5429
  53. Merle S. Wassergefilterte Infrarot-A-Strahlung zur Therapie der schmerzhaften Arthrose. In: *Wärmetherapie mit wassergefilterter Infrarot-A-Strahlung; Grundlagen und Anwendungsmöglichkeiten*. Hippokrates: Peter Vaupel und Winfried Krüger; 1995: 149-156
  54. Schumann H, Calow T, Weckesser S, Müller ML, Hoffmann G. Water-filtered infrared A for the treatment of chronic venous stasis ulcers of the lower legs at home: a randomized controlled blinded study. *British Journal of Dermatology* 2011; 165: 541-551. doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10410.x
  55. Lange U, Schwab F, Müller-Ladner U, Dischereit G. Wirkung iterativer Ganzkörperhyperthermie mit wassergefilterter Infrarot-A-Strahlung bei Arthritis psoriatica – eine kontrollierte, randomisierte, prospektive Studie. *Aktuelle Rheumatologie* 2014; 39: 310-316. doi:10.1055/s-0034-1383589
  56. Lange U, Müller-Ladner U, Dischereit G. Wirkung iterativer Ganzkörperhyperthermie mit wassergefilterter Infrarot-A-Strahlung bei ankylosierender Spondylitis – eine kontrollierte, randomisierte, prospektive Studie. *Aktuelle Rheumatologie* 2017; 42: 122-128. doi:10.1055/s-0042-116945
  57. Xu J, Deng Y, Yu C-Y, Gao Z-M, Yang X-R, Zhang Q, Zhang L. Efficacy of wIRA in the treatment of sacroiliitis in male patients with ankylosing spondylitis and its effect on serum VEGF levels. *Journal of orthopaedic surgery and research* 2019; 14: 313-313. doi:10.1186/s13018-019-1322-7
  58. Daeschlein G, Alborova J, Patzelt A, Kramer A, Lademann J. Kinetics of physiological skin flora in a suction blister wound model on healthy subjects after treatment with



- water-filtered infrared-A radiation. *Skin Pharmacology and Physiology* 2012; 25: 73-77. doi:10.1159/000332753
59. Künzli BM, Liebl F, Nuhn P, Schuster T, Friess H, Hartel M. Impact of preoperative local water-filtered infrared A irradiation on postoperative wound healing: a randomized patient- and observer-blinded controlled clinical trial. *Annals of Surgery* 2013; 258: 887-894. doi:10.1097/SLA.0000000000000235
  60. Hoffmann G. Water-filtered infrared-A (wIRA) in acute and chronic wounds. *GMS Hygiene and Infection Control* 2009; 4: Doc12. doi:10.3205/dgkh000137
  61. Hoffmann G. Principles and working mechanisms of water-filtered infrared-A (wIRA) in relation to wound healing. *GMS Hygiene and Infection Control* 2007; 2: Doc54
  62. Fuchs SM, Fluhr JW, Bankova L, Tittelbach J, Hoffmann G, Elsner P. Photodynamic therapy (PDT) and waterfiltered infrared A (wIRA) in patients with recalcitrant common hand and foot warts. *German Medical Science* 2004; 2: Doc08
  63. Winkel R, Hoffmann G, Hoffmann R. [Water-filtered infrared-A (wIRA) promotes wound healing]. *Der Chirurg* 2014; 85: 980-992. doi:10.1007/s00104-014-2809-8
  64. Hoffmann G, Hartel M, Mercer JB. Heat for wounds - water-filtered infrared-A (wIRA) for wound healing - a review. *German Medical Science* 2016; 14: Doc08. doi:10.3205/000235
  65. von Felbert V, Hoffmann G, Hoff-Lesch S, Abuzahra F, Renn CN, Braathen LR, Merk HF. Photodynamic therapy of multiple actinic keratoses: reduced pain through use of visible light plus water-filtered infrared A compared with light from light-emitting diodes. *British Journal of Dermatology* 2010; 163: 607-615. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.09817.x
  66. Hoffmann G. Wassergefiltertes Infrarot A (wIRA) zur Verbesserung der Wundheilung. In, *Water-filtered infrared A (wIRA) for the improvement of wound healing*. *GMS Krankenhaushyg Interdiszip*; 2006: Doc20
  67. Hartel M, Illing P, Mercer JB, Lademann J, Daeschlein G, Hoffmann G. Therapy of acute wounds with water-filtered infrared-A (wIRA). *GMS Hygiene and Infection Control* 2007; 2: Doc53
  68. Albrecht-Buehler G. Surface extensions of 3T3 cells towards distant infrared light sources. *Journal of Cell Biology* 1991; 114: 493-502
  69. Ehrlicher A, Betz T, Stuhmann B, Koch D, Milner V, Raizen MG, Kas J. Guiding neuronal growth with light. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2002; 99: 16024-16028. doi:10.1073/pnas.252631899
  70. Karu TI. Multiple roles of cytochrome c oxidase in mammalian cells under action of red and IR-A radiation. *IUBMB Life* 2010; 62: 607-610. doi:10.1002/iub.359
  71. Applegate LA, Scaletta C, Panizzon R, Frenk E, Hohlfeld P, Schwarzkopf S. Induction of the putative protective protein ferritin by infrared radiation: implications in skin repair. *International Journal of Molecular Medicine* 2000; 5: 247-251
  72. Gebbers N, Hirt-Burri N, Scaletta C, Hoffmann G, Applegate LA. Water-filtered infrared-A radiation (wIRA) is not implicated in cellular degeneration of human skin. *Ger Med Sci* 2007; 5: Doc08
  73. Menezes S, Coulomb B, Lebreton C, Dubertret L. Non-coherent near infrared radiation protects normal human dermal fibroblasts from solar ultraviolet toxicity. *Journal of Investigative Dermatology* 1998; 111: 629-633. doi:10.1046/j.1523-1747.1998.00338.x
  74. Danno K, Horio T, Imamura S. Infrared radiation suppresses ultraviolet B-induced sunburn-cell formation. *Archives of Dermatological Research* 1992; 284: 92-94
  75. Piazena H, Pittermann W, Müller W, Jung K, Kelleher DK, Herrling T, Meffert P, Uebelhack R, Kietzmann M. Effects of water-filtered infrared-A and of heat on cell

- death, inflammation, antioxidative potential and of free radical formation in viable skin--first results. *Journal of Photochemistry and Photobiology* 2014; 138: 347-354. doi:10.1016/j.jphotobiol.2014.06.007
76. Jung T, Höhn A, Lau AM, Piazena H, Grune T. An experimental setup for the measurement of nonthermal effects during water-filtered infrared A-irradiation of mammalian cell cultures. *Photochemistry and Photobiology* 2012; 88: 371-380. doi:10.1111/j.1751-1097.2011.01072.x
  77. Jung T, Grune T. Experimental basis for discriminating between thermal and athermal effects of water-filtered infrared A irradiation. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2012; 1259: 33-38. doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06581.x
  78. Höhn A, Hartmann P, Gebhart V, Sonntag J, Grune T, Jung T. Actual Isothermal Effects of Water-Filtered Infrared A-Irradiation. *Photochemistry and Photobiology* 2015; 91: 887-894. doi:10.1111/php.12439
  79. Sealed Envelope Ltd. 2017. Create a blocked randomisation list. [Online] Available from: <https://www.sealedenvelope.com/simple-randomiser/v1/lists> [Accessed 18 Aug 2017].
  80. Bohannon RW. Observations of balance among elderly patients referred to physical therapy in an acute care hospital. *Physiotherapy Theory and Practice* 1999; 15: 185-189. doi:10.1080/095939899307739
  81. Hayes MH. Experimental development of the graphics rating method. *Psychological Bulletin* 1921; 18: 98-99
  82. Roos EM, Roos HP, Lohmander LS, Ekdahl C, Beynnon BD. Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)--development of a self-administered outcome measure. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy* 1998; 28: 88-96. doi:10.2519/jospt.1998.28.2.88
  83. Kessler S, Lang S, Puhl W, Stove J. [The Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score--a multifunctional questionnaire to measure outcome in knee arthroplasty]. *Zeitschrift für Orthopädie und ihre Grenzgebiete* 2003; 141: 277-282. doi:10.1055/s-2003-40083
  84. Harden RN, Weinland SR, Remble TA, Houle TT, Colio S, Steedman S, Kee WG, Physicians APS. Medication Quantification Scale Version III: update in medication classes and revised detriment weights by survey of American Pain Society Physicians. *The Journal of Pain* 2005; 6: 364-371. doi:10.1016/j.jpain.2005.01.350
  85. Collins NJ, Prinsen CA, Christensen R, Bartels EM, Terwee CB, Roos EM. Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS): systematic review and meta-analysis of measurement properties. *Osteoarthritis and Cartilage* 2016; 24: 1317-1329. doi:10.1016/j.joca.2016.03.010
  86. Reißhauer A, Schuester L, Kling A, Liebl ME. Prävalenz von Komorbiditäten bei Lymphödemerkrankungen. *Physikalische Medizin, Rehabilitationsmedizin, Kurortmedizin* 2019; 29: 282-289. doi:10.1055/a-0885-1868

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Leon Schuester, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Wassergefiltertes Infrarot A (wIRA) bei Gonarthrose – eine prospektive randomisierte kontrollierte Studie / Waterfiltered Infrared A (wIRA) treatment of knee osteoarthritis – a prospective randomized controlled study. selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden am 22.02.2020 als Publikation mit dem Thema

*„Wassergefiltertes Infrarot A (wIRA) bei Gonarthrose – eine prospektive randomisierte kontrollierte Studie / Waterfiltered Infrared A (wIRA) treatment of knee osteoarthritis – a prospective randomized controlled study“*

in:

*Physikalische Medizin, Rehabilitationsmedizin, Kurortmedizin*

veröffentlicht.

Diese vorab veröffentlichte Publikation wurden in Zusammenarbeit mit den als Koautor\*innen genannten Personen verfasst. Leon Schuester leistete substantielle Beiträge zur Analyse und Interpretation der Daten. Er erteilte finale Zustimmung zur Publikation und verantwortet diese mit. Die Koautor\*innen Frau Dr. med. Anett Reißhauer sowie Herr Dr. med. Max Liebl waren an der Planung der Studie, sowie der Bewertung und Interpretation der Daten beteiligt. Die statistische Beratung erfolgte durch Frau Dipl. Math. Andrea Stroux vom Institut für Biometrie der Charité.

Leon Schuester hatte an der Publikation folgende Anteile:

- Literaturrecherche
- Mitarbeit an der Planung des Studienablaufs
- Entwurf des Fragebogens
- Kontakt, Einbestellung und Screening der Patient\*innen
- Organisation und Koordination der Untersuchungen
- Datenerhebung und Untersuchung bei 90 % der in die Studie eingeschlossenen Proband\*innen
- Datenaufbereitung und statistischen Analyse
- Bewertung und Interpretation der Ergebnisse im Zusammenarbeit mit den Koautor\*innen
- Hauptanteil der Textproduktion von Einleitung, Methoden, Ergebnissen und Diskussion

- Anfertigung aller Tabellen und Abbildungen
- Hauptanteil der Überarbeitungen im Rahmen des Review-Prozesses

Folgende Tabellen und Abbildungen wurden so oder in ähnlicher Form vorab im Rahmen der oben genannten Publikation veröffentlicht (Reihenfolge des Erscheinens in dieser Arbeit):

- Abbildung 2: Flow Chart mit schematischer Darstellung des Studienablaufs
- Tabelle 1: Charakteristika der Studienteilnehmer\*innen
- Tabelle 4: Differenz der Knieschmerzen vor und nach Einbeinstand für beschwerdedominantes und beschwerdenachrangiges Knie; Skala: 0-100
- Tabelle 5: Verbesserung der Werte der KOOS-Scores über den Studienzeitraum; Skala 0-100 %
- Abbildung 9: Angegebene schmerzfreie Gehstrecke der Proband\*innen an Tag 30
- Abbildung 12: Belastungsschmerzen im Verlauf in mm VAS (Mittelwert)
- Abbildung 15: Belastung der Lebensqualität durch die Knieschmerzen in Verlauf in mm VAS (Mittelwert)

Unterschrift, Datum und Stempel der erstbetreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden

## **Lebenslauf**

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

## Publikationsliste

1. Reißhauer A, Schuester L, Kling A et al. Prävalenz von Komorbiditäten bei Lymphödemerkrankungen. *Physikalische Medizin, Rehabilitationsmedizin, Kurortmedizin* 2019; 29: 282-289. doi:10.1055/a-0885-1868
2. Schuester L, Liebl M, Stroux A, Reißhauer A. Wassergefiltertes Infrarot A (wIRA) bei Gonarthrose – eine prospektive randomisierte kontrollierte Studie / Waterfiltered Infrared A (wIRA) treatment of knee osteoarthritis – a prospective randomized controlled study. *Physikalische Medizin, Rehabilitationsmedizin, Kurortmedizin* 2021; doi:10.1055/a-1349-1482

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben, meinen großen Dank aussprechen.

Mein besonderer Dank gilt Max Liebl sowie Anett Reißhauer für die hervorragende Betreuung bei der Durchführung der gesamten Arbeit. Das positive Arbeitsklima hat wesentlich dazu beigetragen, dass dieses Projekt so reibungslos ablaufen konnte.

Außerdem möchte ich mich bei Simone Kornappel und den anderen studentischen Mitarbeiter\*innen des Arbeitsbereichs für Physikalische Medizin für die kollegiale Unterstützung bedanken. Bei der Durchführung der Studie und der Analyse der Daten konnte ich mich jederzeit auf freundliche Unterstützung verlassen.

Des Weiteren möchte ich meinen Eltern Sebastian Seidel und Anne Schuester und meiner Schwester Luzie Schuester für die Unterstützung in jeder Lebenslage danken. Besonders geholfen hat mir das Lektorat von Mama, da Rechtschreibung leider noch nie meine große Stärke war.

Insbesondere danke ich allen meinen Freunden, die mich über die Jahre des Studiums unterstützt und abgelenkt haben, allen voran meine Mitbewohner Andreas Kind und Anna Schmid. Zu guter Letzt danke ich meiner Freundin Bianka Jäkel, die neben meiner Familie die wichtigste Person in meinen Leben ist und sich in unzähligen Gesprächen mit dem Thema meiner Dissertation beschäftigen musste.



# Statistikbescheinigung



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Name, Vorname: Schuester, Leon  
Email-Adresse: leon.schuester@charite.de  
Matrikelnummer: 222 518  
Promotionsbetreuerin: Prof. Dr. Backhaus  
Promotionsinstitution/ Klinik: Arbeitsbereich Physikalische  
Medizin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:  
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin  
Besucheranschrift:  
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171  
geraldine.rauch@charite.de  
<https://biometrie.charite.de/>



## Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Herr Leon Schuester innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu seinem Promotionsvorhaben „Wassergefiltertes Infrarot A (wIRA) bei Gonarthrose – eine prospektive randomisierte kontrollierte Studie“ wahrgenommen hat.  
Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 11.03.2020
- Termin 2: 09.02.2021
- Termin 3: 01.03.2021

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Empfehlung zur adäquaten Deskription der zwei Patientengruppen je nach Art und Verteilung der Variablen
- Empfehlungen zur korrekten Anwendung geeigneter statistischer Tests in Abhängigkeit von den Fragestellungen (t-Tests bzw. Mann-Whitney-/Wilcoxon-Test; Chi-Quadrat-Test)
- Umgang mit den Vorgaben im Studienplan
- Durchführung der im Rahmen dieser randomisierten kontrollierten Studie anzuwendenden Bonferroni-Korrektur zur Testung der konfirmatorischen Variablen.
- Hinweise zur Berücksichtigung potenzieller Confounder (geeignete multiple Regressionsmodelle)

- Hinweise zur Interpretation der Ergebnisse
- Hinweise zur Darstellung der Ergebnisse. Insbesondere die klare Kennzeichnung und Trennung der explorativen und konfirmatorischen Variablen.
- Darstellung und Einordnung der Ergebnisse in der Diskussion

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.



Name des Beraters/ der Beraterin:

A. Stroux

Unterschrift Beraterin, Institutsstempel

  
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN  
Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie  
Campus Charité Mitte  
Charitéplatz 1 | D-10117 Berlin

CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN  
Gliedkörperschaft der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin  
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de