

Aus dem Institut für
Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Wirksamkeit der Inhalation heißer, trockener Luft
bei akuten Infekten der oberen Atemwege –
eine randomisierte kontrollierte Studie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Bettina Knöchel

aus Berlin

Datum der Promotion: 05.06.2016

Inhaltsverzeichnis

1	ABSTRACT	6
2	EINLEITUNG	9
2.1	AKUTE INFEKTE DER OBEREN ATEMWEGE.....	9
2.1.1	Definition und Terminologie	9
2.1.2	Epidemiologie und Kosten	10
2.1.3	Ätiologie	11
2.1.4	Übertragung und Pathogenese.....	11
2.1.5	Inkubation und Symptome	12
2.1.6	Diagnostik	13
2.1.7	Therapie.....	14
2.2	SAUNA.....	18
2.2.1	Definition	18
2.2.2	Das Saunabad und Kontraindikationen.....	19
2.2.3	Saunabaden zur Prävention akuter Infekte der oberen Atemwege.....	19
2.2.4	Saunabaden zur Therapie akuter Infekte der oberen Atemwege.....	20
3	FRAGESTELLUNG	22
4	METHODIK	23
4.1	STUDIENDESIGN	23
4.2	ETHIK UND FÖRDERUNG.....	24
4.3	PATIENTEN	24
4.4	RANDOMISIERUNG	25
4.5	VERBLINDUNG	26
4.6	STUDIENINTERVENTION	26
4.7	ZIELPARAMETER	28
4.7.1	Primärer Zielparameter	28
4.7.2	Sekundäre Zielparameter.....	28
4.7.3	Weitere Fragestellungen.....	28
4.8	MESSINSTRUMENTE	29
4.8.1	Symptomscore	29
4.8.2	Allgemeines Krankheitsgefühl.....	29
4.8.3	Tagebuch zur Erfassung der Medikamentenanamnese.....	30

4.8.4	Unerwünschte Ereignisse	30
4.8.5	Erwartungen und Beurteilungen der Intervention.....	30
4.8.6	Soziodemographische Parameter	31
4.9	DATENMANAGEMENT	31
4.10	STATISTIK.....	31
4.10.1	Fallzahlberechnung.....	31
4.10.2	Hypothesen.....	31
4.10.3	Auswertungspopulation.....	32
4.10.4	Statistische Auswertung.....	32
5	ERGEBNISSE	34
5.1	REKRUTIERUNG	34
5.2	ANZAHL DER AUSGEWERTETEN PATIENTEN.....	34
5.3	BASELINEDATEN	36
5.3.1	Soziodemographische Daten	36
5.3.2	Krankheitsbezogene Daten.....	36
5.3.3	Wirksamkeitseinschätzung und Erwartungshaltung.....	39
5.4	THERAPIECOMPLIANCE.....	40
5.5	PRIMÄRER ZIELPARAMETER.....	40
5.5.1	Fläche unter der Kurve.....	40
5.6	SEKUNDÄRE ZIELPARAMETER	41
5.6.1	Symptomscore	41
5.6.2	Einfluss der Erwartungshaltung und der Wirksamkeitseinschätzung	42
5.6.3	Allgemeines Krankheitsgefühl.....	43
5.6.4	Medikamentengebrauch.....	43
5.6.5	Wirksamkeitsbeurteilung und Erfolgseinschätzung am Studienende.....	44
5.7	ERFOLG DER VERBLINDUNG	45
5.8	UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE.....	45
6	DISKUSSION	47
7	LITERATURVERZEICHNIS.....	55
8	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....	63
9	CURRICULUM VITAE	65
10	PUBLIKATIONSLISTE.....	66
11	DANKSAGUNG	67

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Studiendesign	23
Abbildung 2: schematische Darstellung der Versuchsanordnung.....	27
Abbildung 3: Patientenfluss in der Studie	35
Abbildung 4: zeitlicher Verlauf des Symptomscores (0–30).....	42
Tabelle 1: Einschlusskriterien	25
Tabelle 2: Ausschlusskriterien	25
Tabelle 3: soziodemographische Baselinedaten	37
Tabelle 4: krankheitsbezogene Baselinedaten	38
Tabelle 5: Baselinedaten zur Wirksamkeitseinschätzung und Erwartungshaltung	39
Tabelle 6: Fläche unter der Kurve	40
Tabelle 7: Symptomscore (0–30) zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten	41
Tabelle 8: Allgemeines Krankheitsgefühl.....	43
Tabelle 9: Anteil der Patienten mit Medikamentengebrauch gegen den akuten Infekt der oberen Atemwege	44
Tabelle 10: Wirksamkeitsbeurteilung und Erfolgseinschätzung der erhaltenen Intervention am Studienende	45
Tabelle 11: Unerwünschte Ereignisse	46

Abkürzungsverzeichnis

AOK	Allgemeine Ortskrankenkassen
CI	Confidence Interval
Δ	Differenz
GCP	Good Clinical Practice
GEE	Generalised Estimation Equation
ICAM-1	intrazelluläres Adhäsionsmolekül-1
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision, German Modification
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
IL	Interleukin
ITT	Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall
MW	Mittelwert
n	Anzahl der gültigen Beobachtungen
OR	Odds Ratio
SAS	Statistical Analysis Systems
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
US[A]	United States [of America]
WURSS	Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey
vs.	versus

1 Abstract

Einleitung: Zur Therapie akuter Infekte der oberen Atemwege wird traditionell häufig die lokale Anwendung von Wärme eingesetzt (Inhalation heißen Dampfes, Trinken heißer Flüssigkeiten). Die Wirksamkeit lokaler Erwärmung wurde in nur wenigen Studien untersucht, die widersprüchliche Ergebnisse zeigten.

Fragestellung: Das Ziel der vorliegenden Studie war es zu untersuchen, ob die Inhalation 90 °C heißer, trockener Luft in einer Sauna bei Patienten mit einem beginnenden akuten Infekt der oberen Atemwege die Symptome stärker reduziert als die Inhalation raumtemperierter Luft.

Methodik: Eine randomisierte, einfachblinde, kontrollierte Studie mit einer Interventionsdauer von 3 Tagen und einer Follow-up-Dauer von 4 Tagen wurde durchgeführt. Patienten mit Symptomen eines akuten Infekts der oberen Atemwege (mindestens 2 von 10 vordefinierten Erkältungssymptomen seit 24 Stunden oder weniger) wurden zufällig der Saunaluft-Gruppe oder der Raumluf-Gruppe zugeteilt. Die Intervention bestand für beide Gruppen aus jeweils einem 3-minütigen Trockensaunaufenthalt an 3 aufeinander folgenden Tagen. Isoliert mit einem Wintermantel inhalierten die Patienten der Saunaluft-Gruppe 90 °C heiße, trockene Saunaluft, während die Patienten der Raumluf-Gruppe normaltemperierte Raumluf (24 °C) inhalierten. Diese spezielle Art der Saunaanwendung hat mit normalem Saunabaden wenig gemeinsam, da es in dieser Studie primär um die Inhalation großer Mengen heißer Luft und nicht um die Induktion von Schwitzen ging. Der Schweregrad der Symptome des akuten Infekts der oberen Atemwege wurde mittels eines Symptomscores erhoben. Der Hauptzielparameter war die Fläche unter der Kurve (Zusammenfassung der einzelnen Symptomscores an den Tagen 2, 3, 5 und 7). Sekundäre Zielparameter waren unter anderem der Symptomscore zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten, das Allgemeine Krankheitsgefühl, der Medikamentengebrauch gegen den akuten Infekt der oberen Atemwege und die Inzidenz Unerwünschter Ereignisse.

Ergebnisse: 157 Patienten (Alter, Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung $32,0 \pm 10,2$ Jahre; 59,2 % Frauen) wurden in die Studie eingeschlossen (Saunaluft-Gruppe $n = 80$, Raumluft-Gruppe $n = 77$). Für den Hauptzielparameter, die Fläche unter der Kurve der Symptom scores, ergab sich zwischen der Saunaluft-Gruppe (MW \pm Standardfehler $31,2 \pm 1,8$ [95 % Konfidenzintervall (KI) 27,6 bis 34,8]) und der Raumluft-Gruppe ($35,1 \pm 2,3$ [30,5 bis 39,7]) kein statistisch signifikanter Unterschied (Gruppendifferenz $-3,9$ [95 % KI $-9,7$ bis $1,9$], $p = 0,189$, Cohens $d = 0,13$). Bei den sekundären Zielparametern zeigten sich die einzigen statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen für den Symptom score am Tag 2 ($p = 0,037$), den Medikamentengebrauch gegen den akuten Infekt der oberen Atemwege am Tag 1 ($p = 0,011$) und die Wirksamkeitsbeurteilung der erhaltenen Intervention am Tag 7 ($p = 0,026$).

Schlussfolgerung: Die Inhalation heißer, trockener Luft in einer Sauna hatte keinen signifikanten Einfluss auf den Schweregrad der Symptome eines akuten Infekts der oberen Atemwege.

Abstract

Introduction: Traditionally, in the treatment of common colds a local application of heat is often used (inhaling hot steam, drinking hot fluids). The efficacy of local heating was evaluated just in a few trials which have had conflicting results.

Objective: The aim of the present study was to evaluate whether inhaling $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ hot dry air in a sauna reduces common cold symptoms greater than inhaling air at room temperature in patients with a newly acquired common cold.

Methods: A randomised single blind controlled trial with a treatment duration of 3 days and a follow-up duration of 4 days was conducted. Patients with symptoms of a common cold (at least 2 out of 10 predefined common cold symptoms for 24 hours or less) were randomly assigned to an intervention group or a control group. The intervention consisted for both groups of a 3-minute stay in a dry-heat sauna on 3 consecutive days. Insulated with a winter coat the patients in the intervention group

inhaled 90 °C hot dry air, whereas the patients in the control group inhaled air at room temperature (24 °C). This particular kind of using a sauna has little in common with regular saunavisits, because in this study the focus was on inhaling hot air and not on sweating. The severity of the common cold symptoms was measured with a symptom severity score. The primary outcome measure was the area under the curve which summarised symptom severity on days 2, 3, 5 and 7. Secondary outcome measure were among others the symptom severity scores for individual days, the general ill feeling, the use of medication for the common cold and the incidence of adverse events.

Results: 157 patients (age, mean \pm standard deviation 32.0 \pm 10.2 years, 59.2 % women) were included into the trial (intervention group n = 80, control group n = 77). For the primary outcome measure the area under the curve for symptom severity no significant difference between the intervention group (mean \pm standard error 31.2 \pm 1.8 [95 % confidence interval (CI) 27.6 to 34.8]) and the control group (35.1 \pm 2.3 [30.5 to 39.7]) was observed (group difference -3.9 [95 % CI -9.7 to 1.9], p = 0.189, Cohens d = 0.13). For the secondary outcome measures symptome severity score on day 2 (p = 0.037), medication use for the common cold on day 1 (p = 0.011) and patients' ratings of the effectiveness of the therapy on day 7 (p = 0.026) significant differences between the groups were found.

Conclusion: Inhaling hot dry air in a sauna had no significant impact on the symptom severity of a common cold.

2 Einleitung

2.1 Akute Infekte der oberen Atemwege

2.1.1 Definition und Terminologie

Eine einheitliche Nomenklatur für akute Entzündungen der oberen Atemwege existiert nicht. Umgangssprachlich als „Erkältung“ oder „grippaler Infekt“ bezeichnet, findet man in der Fachliteratur die Begriffe „Erkältungskrankheit“, „akuter Infekt der oberen Atemwege“ oder nach der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM) „akute Rhinopharyngitis“. ¹ Im englischsprachigen Raum wird vorwiegend der Begriff „common cold“ verwendet. Der akute Infekt der oberen Atemwege ist eine selbstlimitierende zumeist mild verlaufende akute Entzündung der Schleimhäute des Nasen- und Rachenraumes, welcher durch eine Vielzahl verschiedener Viren verursacht werden kann. Akute respiratorische Infekte gehören weltweit zu den häufigsten Erkrankungen bei Menschen aller Altersklassen. ^{2, 3}

Die Bezeichnung „Erkältung“ legt die traditionelle und weit verbreitete Annahme nahe, dass akute Infekte der oberen Atemwege durch Frieren oder Kälteeinwirkung, wie zum Beispiel durch nasse Kleidung, kalte Füße oder nach draußen Gehen mit nassen Haaren, verursacht werden. Wissenschaftliche Studien der vergangenen Jahrzehnte konnten diesen Zusammenhang allerdings nicht bestätigen. ⁴ Eine Studie von 2005, bei der 90 gesunde Probanden ihre Füße für 20 Minuten in kaltes Wasser hielten, zeigte jedoch, dass diese Probanden (13/90) mehr als doppelt so viele Erkältungen in den nächsten 5 Tagen entwickelten wie die 90 gesunden Probanden (5/90) der Kontrollgruppe, deren Füße nicht gekühlt wurden. ⁵ Die Autoren vermuten, dass das Abkühlen der Füße zu einer reflektorischen Vasokonstriktion in der Nase und den oberen Atemwegen führt mit der Folge einer reduzierten respiratorischen Immunabwehr. Bereits vorhandene subklinische Infektionen könnten dadurch symptomatisch werden.

2.1.2 Epidemiologie und Kosten

Akute Infekte der oberen Atemwege zeigen eine klare Saisonalität mit einem Anstieg der Inzidenz im Herbst und Winter. Erwachsene erleiden durchschnittlich 2 bis 4 Erkältungen pro Jahr und Kinder erkranken etwa 6- bis 8-mal pro Jahr.⁶

Akute Infekte der oberen Atemwege stellen aufgrund von Arbeitsunfähigkeit, Fehltagen in der Schule, Arztbesuchen und Behandlungskosten eine große ökonomische Belastung für die Gesellschaft dar. In den USA führen Erkältungen nach Schätzungen des National Center for Health Statistics jährlich zu etwa 20 Millionen Arbeitsunfähigkeitstagen und rund 21 Millionen Fehltagen in der Schule.⁷ Ein USA-weites Telefonsurvey aus dem Jahr 2000 ergab auf die gesamte US-Bevölkerung hochgerechnet rund 500 Millionen Erkältungen pro Jahr mit Gesamtkosten von annähernd 40 Milliarden US-Dollar (direkte Krankheitskosten 17 Milliarden US-Dollar, indirekte Kosten 22,5 Milliarden US-Dollar). 2,9 Milliarden US-Dollar wurden jährlich für rezeptfreie und 400 Millionen US-Dollar für verschreibungspflichtige Erkältungsmedikamente ausgegeben. Akute Infekte der oberen Atemwege führten außerdem jährlich zu 110 Millionen Arztbesuchen mit Kosten von 7,7 Milliarden US-Dollar, 70 Millionen Fehltagen am Arbeitsplatz und 189 Millionen Fehltagen in der Schule.⁸

Entsprechende Hochrechnungen und Kostenanalysen liegen für Deutschland nicht vor. Bei den Pflichtmitgliedern der Allgemeinen Ortskrankenkassen (AOK) führten 2008 die ICD-10-Diagnosen „akute Rhinopharyngitis (Erkältungsschnupfen)“ zu 355 Tausend Arbeitsunfähigkeitstagen und „akute Infektionen an mehreren oder nicht näher bezeichneten Lokalisationen der oberen Atemwege“ zu 6,1 Millionen Arbeitsunfähigkeitstagen.⁹ Damit belegten akute Infekte der oberen Atemwege nach Rückenschmerzen den 2. Rang bei der Anzahl der Arbeitsunfähigkeitstage.¹⁰ Für rezeptfreie Husten- und Erkältungsmedikamente wurden 2013 in Deutschland etwa 1,3 Milliarden Euro ausgegeben.¹¹

2.1.3 Ätiologie

Akute Infekte der oberen Atemwege werden von über 200 verschiedenen Viren aus unterschiedlichen Virusfamilien verursacht.¹² Rhinoviren mit mehr als 100 verschiedenen Serotypen sind für 30 bis 50 % der Erkältungen pro Jahr, im Herbst sogar für bis zu 80 % der Erkältungen verantwortlich,¹³ gefolgt von Coronaviren (10–15 %) und Inflenzaviren (5–10 %). Des Weiteren können Respiratory Syncytial Viruses (5 %), Parainflenzaviren (5 %), Adenoviren (< 5 %) und Enteroviren (< 5 %) eine Erkältung verursachen.⁶ Das humane Metapneumovirus ist ein 2001 in den Niederlanden bei Kleinkindern mit respiratorischen Infekten neu entdecktes Virus und zählt mittlerweile zu den häufigsten Erregern akuter Infekte des Respirationstraktes bei Kleinkindern. Globale, serologische Studien zeigten, dass bis zum 5. Lebensjahr 90 bis 100 % der Kinder mit dem humanen Metapneumovirus infiziert worden sind.^{14, 15}

2.1.4 Übertragung und Pathogenese

Die Übertragung der Viren kann auf drei verschiedenen Wegen stattfinden.^{6, 16} Zum einen werden die Viren durch Handkontakt mit virushaltigem Sekret, entweder direkt durch Kontakt mit einer infizierten Person oder indirekt über kontaminierte Oberflächen, übertragen. Zum anderen findet eine Übertragung durch Inhalation länger in der Luft schwebender Aerosole mit kleinen Partikeln oder durch direktes Auftreffen von Aerosolen mit größeren Partikeln von infizierten Personen, zum Beispiel durch Niesen oder Husten, statt. Für Rhinoviren scheint der Handkontakt mit nachfolgendem Kontakt zur Nasenschleimhaut der effizienteste Übertragungsweg zu sein.¹⁷ Die Kontagiosität von Rhinoviren, also deren Übertragungsfähigkeit, ist gering, allerdings bedarf es nur einer kleinen Infektionsdosis (Virusmenge), um eine Infektion auszulösen.¹⁸ Die Transmissionsraten sind stark von der Expositionsdauer abhängig. In der Literatur werden für Rhinoviren Transmissionsraten unter 10 % bei kurzzeitigem Kontakt (3–36 Stunden) mit infizierten Personen,¹⁹ von 38 % bei Ehepaaren²⁰ und zwischen 0 und 100 % in Abhängigkeit von der Kontaktzeit (5–79 Stunden)²¹ angegeben.

Der Kontakt der Viren mit der Nasenschleimhaut oder den Konjunktivae, von denen sie über den Ductus nasolacrimalis in die Nasenhöhle gelangen, ist für eine Infektion

entscheidend, während ein Kontakt mit der Mundschleimhaut nicht zu einer Infektion führt.¹⁶ Zur Adsorption binden über 90 % der Rhinovirus-Serotypen an ICAM-1-Rezeptoren (intrazelluläres Adhäsionsmolekül-1) auf Epithelzellen des Nasopharynx.²² Bei histologischen Untersuchungen konnten keine morphologischen Veränderungen der Epithelzellen bei einer Rhinovirusinfektion festgestellt werden.²³ Daher wird angenommen, dass die Immunantwort getriggert durch die Infektion die Symptome der Erkältung auslöst.^{6, 24, 25} Infizierte Zellen setzen Interleukin-8 (IL-8) frei, das die Abgabe von inflammatorischen Mediatoren, wie Kinine, Prostaglandine, IL-1, IL-6, IL-8 und Tumornekrosefaktor- α , stimuliert. Insbesondere Bradykinin scheint durch seine unter anderem vasodilatatorische und Gefäßpermeabilität erhöhende Wirkung für die Entstehung der typischen lokalen Symptome einer Erkältung, wie verstopfte und laufende Nase sowie Halsschmerzen, hauptverantwortlich zu sein. Dagegen scheinen die Zytokine für die Entstehung der systemischen Symptome, wie Fieber, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Müdigkeit und Appetitlosigkeit, verantwortlich zu sein.²⁴

2.1.5 Inkubation und Symptome

Die Inkubationszeit der akuten Infekte der oberen Atemwege, das heißt die Zeit zwischen der Ansteckung bis zum Auftreten der ersten Symptome, ist abhängig von der Virusart und variiert stark zwischen den verschiedenen Viren. Bei experimentell ausgelösten Rhinovirusinfektionen traten die ersten Symptome (Halsschmerzen oder Halskratzen) 10 bis 12 Stunden nach intranasaler Inokulation auf.²⁶ Basierend auf zwei experimentellen Studien mit 28 Teilnehmern wurde die mediane Inkubationszeit für Rhinoviren auf 1 bis 9 Tage geschätzt. Im Durchschnitt beträgt die Inkubationszeit für Rhinoviren 2 bis 4 Tage. Für Coronaviren wird eine durchschnittliche Inkubationszeit von 2 bis 5 Tagen angegeben.²⁷

Halskratzen oder Halsschmerzen sind häufig die ersten Symptome eines akuten Infekts der oberen Atemwege. Weitere frühe Symptome sind Kopfschmerzen, Niesen, Frösteln und Müdigkeit, die sich rasch entwickeln und nach 1 bis 2 Tagen schnell wieder nachlassen. Zu den späteren Symptomen zählen laufende Nase, verstopfte Nase und Husten. Diese Symptome entwickeln sich langsam über mehrere Tage und können über eine Woche anhalten. Das initial wässrige Nasensekret wird meist dickflüssiger

und purulent. Dies gehört zum üblichen Krankheitsverlauf und weist nicht auf eine gleichzeitige bakterielle Infektion der Nasenschleimhaut hin. Fieber tritt bei Erwachsenen selten, bei Kindern hingegen recht häufig auf. Weitere Symptome sind Heiserkeit, Appetitlosigkeit und Muskelschmerzen. Anhand der Symptome und deren Verlauf ist es nicht möglich Rückschlüsse auf das ursächliche Virus zu ziehen, da ähnliche Symptome von verschiedenen Viren verursacht werden. Üblicherweise nimmt die Schwere der Symptome in den ersten Tagen schnell zu und erreicht ihren Höhepunkt innerhalb von 2 bis 3 Tagen. Die durchschnittliche Dauer von akuten Infekten der oberen Atemwege beträgt 7 bis 10 Tage, einige Symptome vor allem der Husten können aber bis zu 3 Wochen anhalten.^{6, 24, 28}

Als Komplikationen von akuten Infekten der oberen Atemwege können eine akute Otitis media, eine Sinusitis oder eine Pneumonie auftreten. Die Otitis media ist die häufigste Komplikation bei Kindern und kommt bei circa 20 % der Kinder mit akuten Infekten der oberen Atemwege vor. Ältere Menschen, Patienten mit chronischen Krankheiten und Raucher haben bei einer Erkältung ein deutlich erhöhtes Risiko eine zusätzliche Infektion der unteren Atemwege zu entwickeln. Bei Patienten mit Asthma können Rhinoviren eine akute Exazerbation des Asthmas triggern.^{6, 25}

2.1.6 Diagnostik

Die Diagnose eines akuten Infekts der oberen Atemwege ist in den meisten Fällen anhand der klinischen Präsentation der typischen Symptome einfach zu stellen. Daher kann ein akuter Infekt der oberen Atemwege von Erwachsenen auch leicht selbst diagnostiziert werden.

Differenzialdiagnostisch ist der akute Infekt der oberen Atemwege vor allem von der Influenza („echte Grippe“) abzugrenzen, die zumeist deutlich schwerer verläuft, in milden Fällen aber auch einer Erkältung ähnelt. Typisch für die Influenza ist ein plötzlicher Krankheitsbeginn mit Fieber, trockenem Reizhusten, Muskel- und Kopfschmerzen.^{25, 29}

2.1.7 Therapie

Wegen des normalerweise selbstlimitierenden und milden Verlaufes akuter Infekte der oberen Atemwege ist eine medikamentöse Therapie oft nicht notwendig. Zur Linderung der Erkältungssymptome stehen jedoch eine Vielzahl mehr oder minder wirksamer Medikamente und alternativer Therapien zur Verfügung.^{25, 30-32}

Pharmakologische Therapie

Aufgrund der Vielzahl unterschiedlicher Virenarten, durch die akute Infekte der oberen Atemwege ausgelöst werden, existieren bis heute keine effektiven antiviralen Medikamente ohne Nebenwirkungen. Die Erforschung neuer antiviraler Medikamente gegen spezifische Viren, vor allem gegen Rhinoviren, wie beispielsweise Kapsidblocker³³ oder ICAM-1-Rezeptorblocker,³⁴ führte bislang zu keinen zugelassenen Virostatika.³⁵ Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, die bei 35 Patienten mit frühen Erkältungssymptomen die intranasale Applikation von Karrageen gegenüber isotonischer Kochsalzlösung untersuchte, zeigte eine signifikante Reduktion des mittleren Gesamtsymptomscores an den Tagen 2 bis 4.³⁶ Karrageen ist ein aus Rotalgen gewonnenes Polysaccharid, das antiviral wirkt, indem es die Viren bindet und deren Aufnahme in die Zellen der Nasenschleimhaut verhindert. In einer weiteren randomisierten kontrollierten Studie mit 203 Patienten mit einer beginnenden Erkältung zeigte ein karrageenhaltiges Nasenspray keine signifikante Reduktion der Erkältungsdauer.³⁷ Nur in einer Subgruppe von 103 Patienten, bei denen sich laborchemisch ein Virus nachweisen ließ und die das Studienprotokoll einhielten, war die Erkältungsdauer um 2 Tage gegenüber der Placebogruppe (Kochsalzlösung) reduziert.

Im Vordergrund steht daher die symptomatische Therapie, wozu eine Vielzahl überwiegend rezeptfreier Medikamente verfügbar ist. Abschwellende Nasensprays mit α -Sympathomimetika, wie Xylometazolin, wirken schnell und effektiv gegen eine verstopfte Nase. Xylometazolin wird in der Regel gut toleriert und führt bei einer kurzfristigen Anwendung (< 10 Tage) nicht zu einer reaktiven Kongestion oder Rhinitis medicamentosa. Die Kombination von Xylometazolin und Ipratropium wirkt gleichzeitig gegen eine verstopfte und laufende Nase und brachte eine größere Erleichterung der

nasalen Symptome als deren Einzelanwendungen.³⁸ Antihistaminika reduzieren wahrscheinlich geringfügig Niesen und eine laufende Nase. Auf die allgemeine Genesung haben sie aber keinen Effekt.³⁹ Nichtsteroidale Analgetika sind effektiv in der Reduktion erkältungsbedingter Schmerzen (Kopf-, Muskel-, und Gelenkschmerzen), haben aber keinen Einfluss auf die respiratorischen Symptome.⁴⁰ Unter den zahlreichen Kombinationen aus Antihistaminika, Dekongestiva und Analgetika zeigte sich die Kombination von Antihistaminika und Dekongestiva am effektivsten, jedoch traten auch häufig Nebenwirkungen, wie Schläfrigkeit, trockener Mund, Schlafstörungen und Schwindel, auf.⁴¹ Für rezeptfreie Antitussiva ist die Datenlage sehr uneinheitlich und es gibt keine ausreichende Evidenz für oder gegen deren Wirksamkeit bei erkältungsbedingtem Husten.⁴² Die häufig verwendeten zentral wirksamen Antitussiva Codein⁴³ und Dextromethorphan⁴⁴ zeigten sich nicht effektiver als ein Placebo zur Therapie erkältungsbedingten Hustens.

Obwohl Antibiotika gegen Viren nicht wirksam sind, werden sie zur Therapie viral bedingter akuter Infekte der oberen Atemwege häufig verordnet. Ein Cochrane Review belegt die Unwirksamkeit von Antibiotika zur Reduktion der Symptombdauer und Symptomschwere und rät von deren Verwendung bei Erkältungen ab.⁴⁵ Außerdem führen Antibiotika häufig zu gastrointestinalen Nebenwirkungen und ihr unangebrachter Gebrauch fördert die Entwicklung von antibiotikaresistenten Bakterien.

Andere Therapieverfahren

Ein großes Spektrum pflanzlicher, nahrungsergänzender und homöopathischer Präparate sowie physikalischer Maßnahmen, hier insbesondere die Wärmeanwendung, existieren zur Therapie akuter Infekte der oberen Atemwege.²⁵

Echinacea

Laut einer systematischen Übersichtsarbeit der Cochrane Collaboration konnte für Echinacea-Präparate kein Nutzen zur Therapie von Erkältungen gezeigt werden.⁴⁶ Möglicherweise sind einige Echinacea-Präparate einem Placebo überlegen. Die Autoren weisen auf die schwierige Vergleichbarkeit der Studienergebnisse hin, da eine Vielzahl verschiedener Echinacea-Präparate basierend auf unterschiedlichen Spezies, Pflanzenteilen und Herstellungsverfahren untersucht wurde. Ein präventiver Nutzen von

Echinacea-Präparaten konnte in dem Cochrane Review nicht eindeutig nachgewiesen werden, jedoch deuteten fast alle eingeschlossenen Präventionsstudien auf einen kleinen präventiven Effekt hin (absolute Risikoreduktion 10 %).

Pelargonium sidoides (Umckaloabo®)

Pelargonium sidoides kann laut einem Cochrane Review möglicherweise Erkältungssymptome bei Erwachsenen reduzieren.⁴⁷ Die Einschätzung basiert auf einer einzigen Studie,⁴⁸ in der sich Pelargonium sidoides (3 x 30 Tropfen/Tag) bei 103 Patienten mit einer beginnenden Erkältung nach 10, aber nicht nach 5 Tagen wirksam in der Reduktion von Erkältungssymptomen zeigte. Die Autoren stufen die Qualität der Evidenz unter anderem wegen nur weniger Daten und der selektiven Ergebnisdarstellung als sehr gering ein. Für die in dieser Studie ebenfalls untersuchte höhere Dosierung (3 x 60 Tropfen/Tag) wurden keine Ergebnisse publiziert.

Vitamin C

Eine Metaanalyse der Cochrane Collaboration zeigte, dass die therapeutische Einnahme von Vitamin C ($\geq 200\text{mg/Tag}$) nach dem Symptombeginn gegenüber einem Placebo keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Dauer und der Schwere der Erkältungssymptome bewirkte.⁴⁹ Die prophylaktische Einnahme von Vitamin C hatte in der Normalbevölkerung keinen Einfluss auf die Inzidenz von Erkältungen. Nur bei Personen, die kurzfristig starker körperlicher Belastung oder extrem kalter Umgebung ausgesetzt waren, konnte die Inzidenz von Erkältungen von 35 % in der Placebogruppe auf 16 % in der Vitamin C-Gruppe reduziert werden. Bei Entwicklung einer Erkältung während der prophylaktischen Einnahme von Vitamin C war die Erkältungsdauer bei Erwachsenen um 8 % und bei Kindern um 14 % reduziert.

Zink

Die Einnahme von Zink innerhalb der ersten 24 Stunden nach Beginn von Erkältungssymptomen reduziert nach einem Cochrane Review im Vergleich zu einem Placebo signifikant die Erkältungsdauer um 1 Tag, nicht aber die Schwere der Erkältungssymptome.⁵⁰ Die Heterogenität der Studien hinsichtlich Dosis, Einnahmefrequenz und Rezeptur war jedoch sehr groß. In einer Subgruppenanalyse konnte für eine Dosis von $\geq 75\text{mg/Tag}$ eine signifikante Reduktion der Erkältungsdauer um 2 Tage

gezeigt werden, so dass die Autoren die Einnahme von Zink-Lutschtabletten in dieser Dosierung empfehlen. Zur Wirksamkeit einer prophylaktischen Zink-Supplementierung können die Autoren wegen ungenügender Daten derzeit keine zuverlässige Empfehlung aussprechen.

Wärmeanwendung

Bei Erkältungsbeschwerden wird traditionell eine lokale Erwärmung, wie zum Beispiel durch Inhalieren heißen Dampfes, Trinken heißer Flüssigkeiten, Einhüllen des Halses mit einem Schal oder warme Fußbäder, angewendet. Nur wenige klinische Studien haben jedoch diese Therapieformen evaluiert.

Sakethoo et al. berichteten, dass das Trinken heißen Wassers und heißer Hühnersuppe (65 °C) bei gesunden Probanden die Nasenschleimfließgeschwindigkeit erhöht, vermutlich bedingt durch die Inhalation des Wasserdampfes durch die Nase beziehungsweise bei heißer Hühnersuppe durch eine Aromakomponente. Eine Veränderung des nasalen Atemwegwiderstandes konnte aber nicht gezeigt werden.⁵¹ Eine Studie aus dem Jahr 2008 hat erstmals den Effekt heißer Getränke bei 30 Patienten mit einer Erkältung untersucht.⁵² Die Studienteilnehmer erhielten entweder ein heißes (70 °C) oder ein raumtemperiertes (20 °C) Fruchtsaftgetränk. Das heiße Getränk hatte im Vergleich zu den Baselinewerten keinen Einfluss auf den nasalen Luftstrom, zeigte aber eine signifikante Verbesserung der subjektiven Nasendurchgängigkeit und der Erkältungssymptome (laufende Nase, Husten, Niesen, Halsschmerzen, Frösteln und Müdigkeit). Das raumtemperierte Getränk verbesserte nur einige Erkältungssymptome (laufende Nase, Husten und Niesen). Der große Nachteil dieser Studie ist allerdings, dass die Daten vor und nach der Intervention und nicht zwischen den Gruppen verglichen wurden, sodass daher deren Aussagekraft gering ist. Aufgrund der unzureichenden Datenlage lässt sich derzeit keine Aussage über die Wirksamkeit von heißen Getränken bei Erkältungen machen.

Nachweislich führt das Inhalieren warmer, feuchter Luft zu einer Erhöhung der Temperatur der Nasenschleimhaut.⁵³ Es wird vermutet, dass eine lokale Hyperthermie der Nasenschleimhaut die Rhinovirusreplikation beeinflusst.⁵⁴ In einer In-vitro-Studie, in der mit Rhinoviren infizierte Zellkulturen mit kurzzeitiger Hyperthermie (45 °C für

20 Minuten) behandelt wurden, zeigte sich eine über 90%ige Suppression der Rhinovirusreplikation.⁵⁵ Die Rhinovirusproteinsynthese wurde jedoch nicht beeinflusst. Die Autoren vermuten, dass der antivirale Effekt einer lokalen Hyperthermiebehandlung des Nasen- und Rachenraumes auf einer Induktion von zytoprotektiven Hitzeschockproteinen, vor allem des 70-Kilodalton Hitzeschockproteins (hsp70), in mit Rhinoviren infizierten Zellen basiert.

Ein Cochrane Review von 2013 zur Wirksamkeit der Inhalation erwärmter, angefeuchteter Luft (40–47 °C) zur Therapie von Erkältungsbeschwerden fand lediglich sechs randomisierte, kontrollierte Studien mit 394 Studienteilnehmern, die sowohl an natürlich erworbenen als auch an experimentell induzierten Erkältungen litten.⁵⁶ Zur Erzeugung des Wasserdampfes wurde ein spezielles Gerät (Rhinotharm) verwendet, das mittels Vibration feine Wassertropfen mit einer definierten Temperatur produziert. Die Kontrollgruppen erhielten nicht erwärmte, feuchte Luft (20–30 °C). Nur drei Studien, zwei aus Großbritannien⁵⁷ und eine aus Israel⁵⁸, zeigten eine Linderung der Erkältungssymptome durch die Inhalation. Hingegen fanden die drei in den USA durchgeführten Studien⁵⁹⁻⁶¹ keinen Nutzen trotz Verwendung ähnlicher Inhalationsgeräte und Methoden. Die Ergebnisse der Symptomindizes und der nasalen Atemwegswiderstände waren uneinheitlich. Eine Verringerung der Virustiter im Nasensekret durch die Inhalation konnte nicht nachgewiesen werden. Die Autoren können daher das Inhalieren heißen Wasserdampfes zur routinemäßigen Therapie von Erkältungsbeschwerden nicht empfehlen, ehe nicht weitere doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studien durchgeführt worden sind.

2.2 Sauna

2.2.1 Definition

Saunas, auch als Schwitzbäder oder Heißluftbäder bezeichnet, sind vor allem in den skandinavischen Ländern weit verbreitet. Aber auch in Deutschland wird Saunabaden immer beliebter. Nach einer repräsentativen Umfrage des Deutschen Sauna-Bundes wurde mit 31,4 Millionen Menschen, die mehr oder weniger regelmäßig in die Sauna gehen, 2015 ein neuer Höchststand erreicht.⁶² Die Anfänge der Sauna reichen bis in die

Steinzeit zurück, wo sogenannte Steinschwitzbäder verwendet wurden.⁶³ Die heute geläufigste Form ist die Finnische Sauna. Eine Sauna ist ein aus Holz bestehender Raum mit aufsteigenden Stufenholzbänken, der heutzutage meistens mit einem steingefüllten elektrischen Ofen auf Temperaturen zwischen 80 bis 105 °C erwärmt wird.^{64, 65} Typischerweise besteht in der Sauna ein großes Temperaturgefälle mit Temperaturen um die 100 °C an der Decke, 80 bis 90 °C auf Gesichtshöhe und um die 40 °C am Fußboden. Die relative Luftfeuchtigkeit beträgt 10 bis 20 %, kann aber kurzzeitig durch einen Wasseraufguss auf die heißen Ofensteine gesteigert werden. Eine Trockensauna unterscheidet sich von der Finnischen Sauna nur darin, dass keine Aufgüsse durchgeführt werden.⁶⁵⁻⁶⁷

2.2.2 Das Saunabad und Kontraindikationen

Ein Saunabad besteht aus einem 8- bis 15-minütigen Aufenthalt in der Sauna, gefolgt von einer Abkühlung (Frischlufzufuhr, kalter Kneippguss, kalte Schwalldusche, Kaltwassertauchbad) und einer individuell unterschiedlich langen Ruhepause. Dieser Ablauf wird 2- bis 3-mal wiederholt. Für die optimale Wirkung des Saunabadens ist der Wechsel zwischen Warm- und Kaltreizen entscheidend. Saunabaden führt zu einer Vielzahl vorübergehender physiologischer Veränderungen. Dennoch wird Saunabaden von den meisten gesunden Menschen aller Altersgruppen gut vertragen und auch bei vielen Krankheiten zur Therapieunterstützung eingesetzt. Es bestehen nur wenige Kontraindikationen, wie instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt (in den ersten 4 bis 8 Wochen), dekompensierte Herzinsuffizienz, schwere orthostatische Hypotension, schwere Aortenstenose, akute muskuloskeletale Entzündungen, akute Infektionskrankheiten mit Fieber, cholinergische Urtikaria, Hautabschürfungen und nässende Exantheme.⁶⁵⁻⁶⁹

2.2.3 Saunabaden zur Prävention akuter Infekte der oberen Atemwege

Regelmäßiges Saunabaden soll die Inzidenz akuter Infekte der oberen Atemwege senken. Einige epidemiologische Studien, die in den Jahren 1968 bis 1992 durchgeführt wurden, ergaben erste Hinweise auf eine verminderte Infektanfälligkeit durch regelmäßiges Saunabaden sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen.⁷⁰⁻⁷⁵

Allerdings waren diese Studien unzureichend kontrolliert und enthielten nur mangelhafte Angaben zur Studiendurchführung. Klinisch kontrollierte Studien, die eine verminderte Infektanfälligkeit belegen, sind rar. In einer nicht randomisierten Studie erhielten 25 nicht an regelmäßiges Saunieren gewöhnte Teilnehmer 1- oder 2-mal wöchentlich über 6 Monate Saunabäder, während 25 Kontrollpersonen keinerlei Intervention erhielten.⁷⁶ In den ersten 3 Monaten war die Inzidenz der Erkältungen in beiden Gruppen annähernd gleich. Während der folgenden 3 Monate war die Inzidenz der Erkältungen in der Saunagängergruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe um mehr als die Hälfte reduziert. Die Ergebnisse lassen eine geringere Anfälligkeit gegenüber akuten Infekten der oberen Atemwege durch regelmäßiges Saunabaden vermuten. Um eine klare Aussage treffen zu können, sind allerdings weitere methodisch saubere, klinisch kontrollierte Studien nötig. Vermutet wird, dass der Abhärtung zum einen eine Stärkung der lokalen Abwehr durch eine verbesserte Durchblutung der Schleimhäute und zum anderen eine Stärkung des unspezifischen Immunsystems zugrunde liegt. Bei regelmäßig saunabadenden Personen konnte unter anderem eine verstärkte Stimulierbarkeit von natürlichen Killerzellen⁷⁷ und ein Anstieg des Interferontiters⁷⁸ nachgewiesen werden. Der Kaltreiz nach dem Saunaaufenthalt scheint dabei entscheidend für den abhärtenden Effekt zu sein.⁷⁰

2.2.4 Saunabaden zur Therapie akuter Infekte der oberen Atemwege

Klinische Studien, die einen möglichen therapeutischen Nutzen des Saunabadens bei nicht fieberhaften akuten Infekten der oberen Atemwege untersucht haben, existieren nicht. Die Einatmung heißer Saunaluft führt sehr schnell zu einer Temperaturerhöhung in den oberen Atemwegen ohne jedoch die Schleimhäute auszutrocknen. Durch den Wärmeeinstrom kommt es zu einer Steigerung des Gewebestoffwechsels und einer Zunahme der Durchblutung der Schleimhäute.^{70, 79} In experimentellen Studien konnten sowohl ein beschleunigter ciliarer Schleimtransport in der Nase als auch eine erhöhte Sekretion der Nasenschleimhäute während des Saunabadens⁸⁰ und ein signifikanter Anstieg des sekretorischen Immunglobulin-A-Gehalts im Speichel⁸¹ und im Nasensekret⁸² von saunabadenden Personen nachgewiesen werden. Die Wärmeeinwirkung führt außerdem zu einer Verflüssigung des Schleimes, der dann besser abgehustet werden kann.⁷⁰ Dies könnte sich auf Erkältungssymptome positiv auswirken.

Von 2004 bis 2009 existierte im „Unperfekthaus“, einer privaten kulturellen Einrichtung in Essen, eine sogenannte „Angezogen-Sauna“.⁸³ Dabei handelte es sich um eine normale Trockensauna mit 90 °C heißer Luft. Besucher des „Unperfekthauses“ mit Erkältungen konnten diese Sauna mit einem Wintermantel bekleidet zur Linderung ihrer Erkältungssymptome benutzen. Das Ziel war, durch die Inhalation der heißen Saunaluft eine intensive Erwärmung des Nasen- und Rachenraumes zu erreichen. Der Wintermantel zur Isolierung und ein kurzer Saunaaufenthalt (etwa 2 Minuten) sollten dabei sowohl eine Erwärmung des übrigen Körpers als auch Schwitzen und eine Kreislaufbelastung vermeiden. In einer Trockensauna stehen im Gegensatz zu einfachen Inhalationsgeräten große Mengen 90 °C heißer Luft zur Erwärmung des Nasen- und Rachenraumes zur Verfügung. Diese Art der Saunaanwendung unterscheidet sich somit deutlich von einem normalen Saunabad wie oben beschrieben, wo eine intensive Erwärmung des gesamten Körpers und Schwitzen erwünscht sind. Besucher dieser „Angezogen-Sauna“, die in Fragebögen ihre Erfahrungen dokumentieren sollten, berichteten überwiegend über eine subjektive Verbesserung ihrer Erkältungsbeschwerden. Die tatsächliche Wirksamkeit war jedoch in keiner wissenschaftlichen Studie untersucht worden.

3 Fragestellung

Akute Infekte der oberen Atemwege stellen wegen der sehr hohen Inzidenz und den damit verbundenen hohen Kosten eine erhebliche volkswirtschaftliche Belastung dar. Zur kausalen Therapie existieren trotz anhaltender Forschungsbemühungen bislang keine effektiven antiviralen Medikamente. Die Therapie akuter Infekte der oberen Atemwege ist daher auf eine Linderung der Symptome beschränkt. Traditionell angewendete Hausmittel zur Behandlung akuter Infekte der oberen Atemwege sind Trinken heißer Flüssigkeiten oder Inhalieren heißen Dampfes mit dem Ziel einer lokalen Erwärmung des Nasen- und Rachenraumes. Die wenigen Studien, welche die Wirksamkeit dieser unterschiedlichen Wärmeanwendungen untersucht haben, kamen zu kontroversen Ergebnissen. Die mangelhafte Evidenz zu Wärmeanwendungen in der Therapie akuter Infekte der oberen Atemwege belegt den weiteren Forschungsbedarf zu diesem Thema.

Auf der Basis der Erfahrungen mit der sogenannten „Angezogen-Sauna“ in Essen war es daher das Ziel der vorliegenden Studie zu untersuchen, ob bei Patienten mit einem beginnenden akuten Infekt der oberen Atemwege die Inhalation heißer, trockener Luft in einer Sauna verglichen mit der Inhalation raumtemperierter Luft in einer Sauna zu einer Reduktion der Symptome führt. Der Schweregrad der Symptome des akuten Infekts der oberen Atemwege wurde dazu mithilfe eines Symptomscores erfasst.

Sollte sich die Inhalation heißer, trockener Luft in einer Sauna zur Reduktion der Symptome akuter Infekte der oberen Atemwege als wirksam erweisen, wäre eine Trockensauna eine interessante Therapieoption. Zumal dies eine kostengünstige Option wäre und es in Deutschland bereits viele Saunaanlagen gibt. Nach Schätzungen des Deutschen Sauna-Bundes existieren in Deutschland 2100 kommunal oder privatwirtschaftlich geführte Saunabetriebe und etwa 1,7 Millionen Saunaräume in Privathaushalten.⁶² Dazu kommen noch viele zahlenmäßig nicht genau erfasste Saunaanlagen in Hotels und in Fitnessstudios.

4 Methodik

4.1 Studiendesign

Um die Wirksamkeit einer lokalen Erwärmung des Nasen- und Rachenraums durch Inhalation heißer Luft in einer Trockensauna zur Reduktion der Symptome akuter Infekte der oberen Atemwege zu untersuchen, wurde eine prospektive, randomisierte, einfachblinde, kontrollierte Studie durchgeführt. Die Studie wurde am Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt.

Das Studiendesign ist in Abbildung 1 grafisch dargestellt. Die Patienten wurden entweder in die Saunaluft-Gruppe (Verumgruppe) oder die Raumlucht-Gruppe (Kontrollgruppe) randomisiert. Die Patienten der Saunaluft-Gruppe führten vollständig bekleidet Besuche in einer Trockensauna unter Inhalation 90 °C heißer, trockener Saunaluft durch. Die Patienten der Raumlucht-Gruppe führten vollständig bekleidet Besuche in einer Trockensauna unter Inhalation normaltemperierter Raumlucht durch.

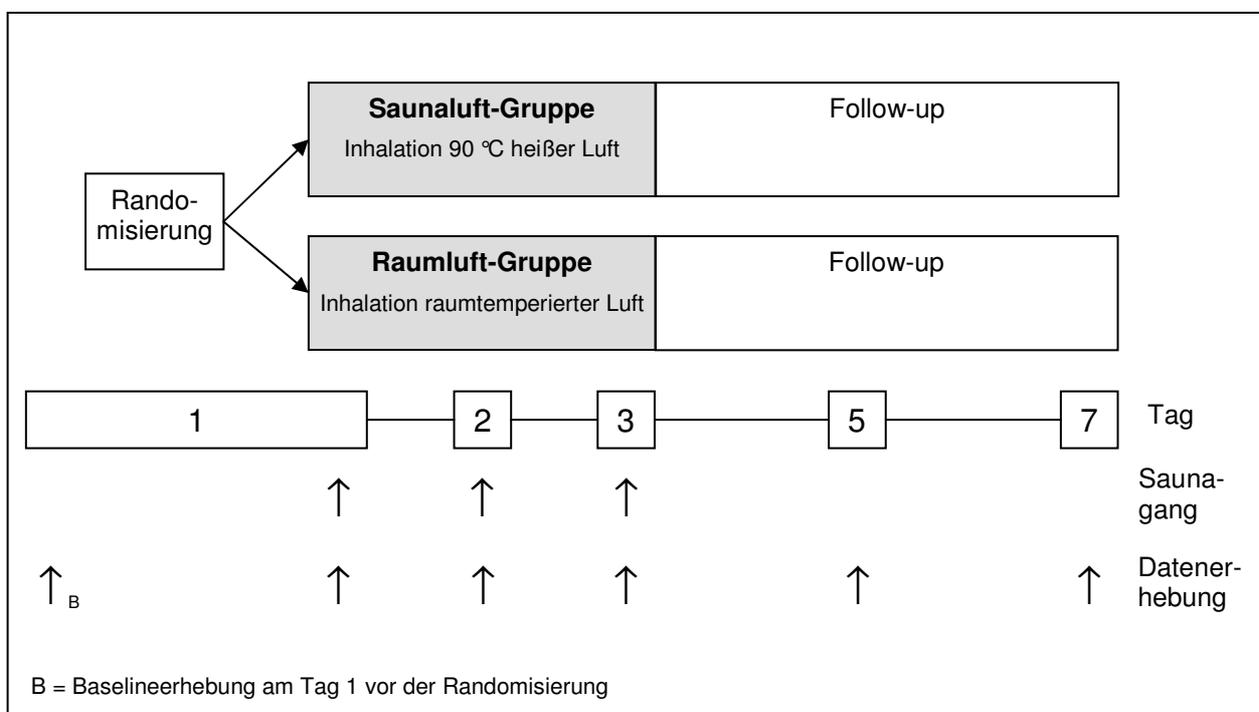


Abbildung 1: Studiendesign

Die Studie war in eine 3-tägige Interventionsphase, in der die Patienten täglich einen Saunagang durchführten, und eine 4-tägige Follow-up-Phase unterteilt. Wegen der auch unabhängig von einer Therapie sich rasch wieder bessernden Symptome des akuten Infekts der oberen Atemwege wurde ein Follow-up bis zum 7. Tag nach Symptombeginn als ausreichend angesehen.

Die Datenerhebung erfolgte mittels standardisierter Papierfragebögen zu den Zeitpunkten Baseline (am Tag 1 vor der Randomisierung), Tag 1, 2, 3, 5 und 7. Die Fragebögen 1 bis 3 wurden von den Patienten vor Ort nach jedem Saunagang ausgefüllt. Für das Follow-up wurden den Patienten die Fragebögen 5 und 7 mit einem vorfrankierten Rückumschlag mit nach Hause gegeben.

4.2 Ethik und Förderung

Die Studie wurde von der Ethikkommission Mitte der Charité – Universitätsmedizin Berlin genehmigt und nach den ethischen Prinzipien der Deklaration von Helsinki sowie gemäß den darauf anwendbaren Richtlinien für Gute Klinische Praxis (Good Clinical Practice) der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH-GCP) durchgeführt.^{84, 85} Die Studie wurde durch die Karl und Veronica Carstens Stiftung, Essen, gefördert.

4.3 Patienten

Die Patientenrekrutierung erfolgte über Plakataushänge und Flyerverteilung an der Charité – Universitätsmedizin Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin. Zusätzlich wurden wiederholt E-Mails über die E-Mailverteiler der Medizinstudierenden versandt und Informationen über die Studie im Internet auf die Schwarzen Bretter der Charité – Universitätsmedizin Berlin und der Humboldt-Universität gestellt.

Die Patienten erhielten bei regelmäßiger Teilnahme eine Aufwandsentschädigung von 30€.

Die Patienten mussten die in Tabelle 1 und Tabelle 2 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen. Die Diagnose eines akuten Infekts der oberen Atemwege wurde vom Studienarzt anhand einer kurzen Anamnese und der klinischen Präsentation typischer Symptome (siehe Tabelle 1) gestellt.

Tabelle 1: Einschlusskriterien

- Seit 24 Stunden oder weniger mindestens 2 der folgenden 10 Symptome: Husten, Kopfschmerzen, Heiserkeit, Muskelschmerzen, laufende Nase, verstopfte Nase, Halskratzen, Halsschmerzen, Niesen und Fieber ($< 38,5\text{ °C}$)
- Bereitschaft an 3 aufeinander folgenden Tagen in die Trockensauna zu gehen
- Alter zwischen 18 und 60 Jahren
- Keine apothekenpflichtige Medikation gegen die akuten Symptome des Infekts der oberen Atemwege an den ersten 3 Studientagen geplant
- Informierte Einwilligung

Tabelle 2: Ausschlusskriterien

- Fieber ($> 38,5\text{ °C}$)
- Kreislaufprobleme
- Vorliegen einer schwerwiegenden chronischen Erkrankung, die eine Teilnahme an der Studie nicht möglich macht
- Sprachlich oder geistig nicht in der Lage die Inhalte der Studie zu verstehen
- Systolischer Blutdruck unter 100mmHg oder über 160mmHg
- Schwangerschaft

4.4 Randomisierung

Die Randomisierung wurde ohne Stratifizierung und Blockung durchgeführt. Die Randomisierungsliste wurde vom Datenmanager mit dem Zufallszahlengenerator von Microsoft Office Excel 2003[®] Version 11.0 (Microsoft Corporation, Redmond,

Washington, USA) erstellt. Das Zuteilungsverhältnis Saunaluft-Gruppe zu Raumluft-Gruppe betrug 1:1 (80 Patienten pro Gruppe). Die Randomisierungsliste wurde vom Datenmanager in eine sichere durch Passwort geschützte Microsoft Office Access 2003[®] Datenbank (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) integriert. Alle an der Studie Beteiligten hatten keinen Zugriff auf die Randomisierungsliste. Die Randomisierung wurde nach dem konsekutiven Einschluss der Patienten in die Studie, dem Vorliegen der unterschriebenen Einwilligungserklärung, der Aufklärung über die zufällige Zuteilung zu einer der beiden Interventionsgruppen und der Erhebung der Baselineparameter direkt vor Ort durchgeführt, indem in der Datenbank der Button „Randomisierung“ gedrückt wurde.

4.5 Verblindung

Die Patienten wurden gegenüber der ihnen zugeteilten Intervention über die gesamte Studiendauer verblindet. Auf eine Verblindung des ausführenden Studienpersonals wurde wegen des zu großen personellen Aufwands verzichtet. Der Ablauf der Studienintervention war für beide Gruppen gleich. Die beiden Gruppen unterschieden sich nur hinsichtlich der Temperatur der eingeatmeten Luft. Zur Überprüfung des Erfolgs der Verblindung sollten die Patienten am Tag 3 nach der letzten Intervention angeben, ob sie glaubten der „Verumgruppe“ oder der „Kontrollgruppe“ zugeteilt worden zu sein.

4.6 Studienintervention

Die Patienten beider Gruppen führten an 3 aufeinander folgenden Tagen jeweils einen Saunagang durch. Dabei gingen die Patienten komplett angezogen und zusätzlich mit einem Wintermantel (63 % Acryl, 37 % Polyester, 1,5cm dick) bekleidet für jeweils maximal 3 Minuten in eine Trockensauna. Die Patienten sollten nicht schwitzen und wurden daher angewiesen, sobald sie anfangen zu schwitzen den Saunagang eher zu beenden. Durch die kurze Aufenthaltsdauer und die Isolierung des Körpers mit einem Wintermantel sollte eine Kreislaufbelastung sowie Schwitzen vermieden werden. Vor jedem Saunagang wurde die körperliche Fitness der Patienten durch die Messung des Blutdrucks und der Herzfrequenz und der Frage nach Fiebersymptomen überprüft. Beide Gruppen sollten nur durch den Mund ein- und ausatmen. Je nach

Gruppeneinteilung wurde den Patienten die unterschiedlich temperierte Luft über eine nase- und mundüberdeckende Atemmaske mit einem darauf aufgesteckten Schlauch (80cm lang), wie sie in der Anästhesie verwendet werden, zugeführt. Dadurch sollte der Ablauf der Intervention für beide Gruppen gleich gestaltet und eine maximale Verblindung der Patienten gewährleistet werden. Damit die Patienten den Anschluss des Schlauchs nicht sehen konnten, wurde dieser mit einer Verblindung, in der sich eine Öffnung für den Schlauch befand, verdeckt. Die Abbildung 2 veranschaulicht die Versuchsanordnung. Die Atemmasken und Schläuche wurden nach jeder Benutzung desinfiziert. Es wurde eine handelsübliche Trockensauna (Luftfeuchtigkeit 20 %, Temperatur 90 °C), in der die Patienten auf einem Holzstuhl saßen, verwendet. Die Trockensauna wurde mit einem Elektroofen beheizt.

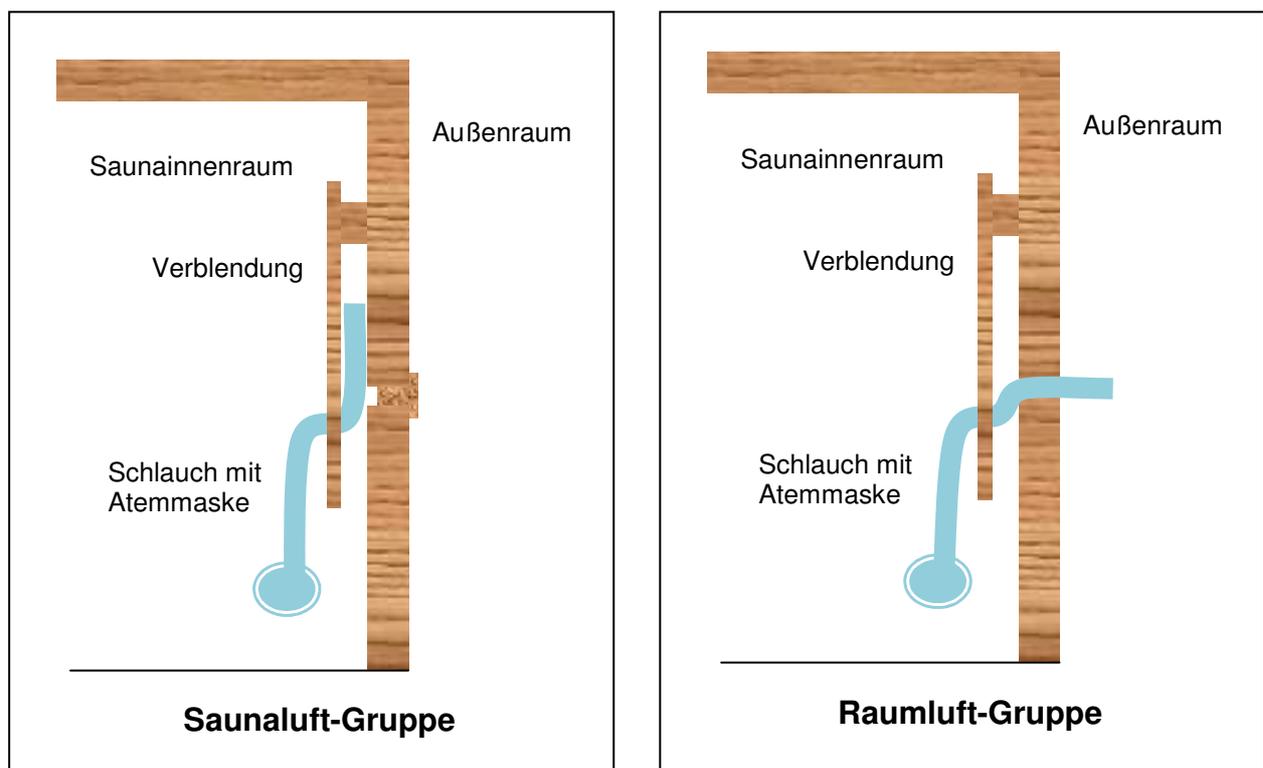


Abbildung 2: schematische Darstellung der Versuchsanordnung

Saunaluft-Gruppe: Die Patienten der Saunaluft-Gruppe erhielten über den Schlauch 90 °C heiße, trockene Luft aus dem Inneren der Sauna. Der Schlauch wurde dazu hinter einer Verblindung nach oben in den Saunaraum geführt.

Raumluft-Gruppe: Die Patienten der Raumluft-Gruppe erhielten über den Schlauch normaltemperierte, trockene Raumluft (24 °C) aus dem Außenraum. Der Schlauch wurde dazu hinter einer Verblendung durch ein Loch in der Saunawand nach außen geführt.

4.7 Zielparameter

4.7.1 Primärer Zielparameter

1. Fläche unter der Kurve (area under the curve) basierend auf der Zusammenfassung der einzelnen Symptomscores an den Tagen 2, 3, 5 und 7

4.7.2 Sekundäre Zielparameter

1. Symptomscore an den Tagen 1, 2, 3, 5 und 7
2. Allgemeines Krankheitsgefühl (gemessen auf einer numerischen Ratingskala von 0 bis 10) an den Tagen 1, 2, 3, 5 und 7
3. Medikamentengebrauch gegen den akuten Infekt der oberen Atemwege an den Tagen 1 bis 7
4. Therapiesicherheit (Inzidenz Unerwünschter Ereignisse) an den Tagen 1 bis 7

4.7.3 Weitere Fragestellungen

1. Wirksamkeitseinschätzung und Erwartungshaltung der Patienten vor Interventionsbeginn, erhoben zu Baseline
2. Einfluss der Wirksamkeitseinschätzung und der Erwartungshaltung der Patienten vor Interventionsbeginn auf den primären Zielparameter (Fläche unter der Kurve)
3. Wirksamkeitsbeurteilung und Erfolgseinschätzung der Patienten am Studienende, erhoben am Tag 7
4. Vermutung der Patienten über die Gruppenzugehörigkeit, erhoben am Tag 3

Zusätzlich wurden zu Baseline Daten zu Geschlecht, Alter, Körpergröße, Körpergewicht, Soziodemographie, Anzahl der Infekte der oberen Atemwege in den vergangenen 6 Monaten, Medikamentenanamnese, Symptomscore und Allgemeines Krankheitsgefühl erhoben.

4.8 Messinstrumente

4.8.1 Symptomscore

Der Schweregrad der Symptome des akuten Infekts der oberen Atemwege wurde mit einem 10 Symptome umfassenden Symptomscore erhoben. Die Symptome Husten, Kopfschmerzen, Heiserkeit, Muskelschmerzen, laufende Nase, verstopfte Nase, Halskratzen, Halsschmerzen, Niesen und Fieber wurden dabei von den Patienten auf einer Skala von 0 bis 3 mit null für keine, eins für milde, zwei für moderate und drei für schwere Ausprägung bewertet. Der Symptomscore ist ein Summenscore gebildet durch Aufaddierung der einzelnen Werte für die 10 Symptome je Erhebungszeitpunkt. Er kann Werte zwischen 0 bis 30 annehmen, wobei höhere Werte einem stärkeren Ausprägungsgrad der Symptome entsprechen. Der Symptomscore wurde von Jackson et al. 1958 entwickelt und umfasste ursprünglich 8 Symptome (Husten, Kopfschmerzen, laufende Nase, verstopfte Nase, Halsschmerzen, Niesen, Frösteln und Unwohlsein).²⁸ Seitdem ist der Symptomscore in unterschiedlichen Modifikationen in zahlreichen klinischen Studien zu akuten Infekten der oberen Atemwege eingesetzt worden. Die hier verwendete 10 Symptome umfassende Modifikation des Symptomscores wurde ebenfalls bereits in früheren Studien benutzt.⁸⁶⁻⁹⁰

4.8.2 Allgemeines Krankheitsgefühl

Zur Messung des Allgemeinen Krankheitsgefühls wurde eine numerische Ratingskala von 0 bis 10 verwendet, wobei null für völlig gesund und zehn für sehr krank standen. Die Patienten wurden aufgefordert auf dieser Skala die Zahl anzukreuzen, die ihrem momentanen Gesundheitszustand entsprach. Die numerische Ratingskala stammt ursprünglich aus der Schmerzforschung und Schmerztherapie, wird heute aber auch unter anderem für die Messung des Funktionsstatus, der Befindlichkeit oder der

Lebensqualität verwendet.⁹¹ Die numerische Ratingskala zeigte sich als globale Skala zur Messung von subjektiven Phänomenen als reliabel und valide.^{92, 93}

4.8.3 Tagebuch zur Erfassung der Medikamentenanamnese

Der zusätzliche Gebrauch von Medikamenten gegen den akuten Infekt der oberen Atemwege wurde mit einem Patiententagebuch über 7 Tage erhoben.

4.8.4 Unerwünschte Ereignisse

Zur Erfassung der Therapiesicherheit wurde die Inzidenz Unerwünschter Ereignisse und schwerer Unerwünschter Ereignisse erhoben. Die Patienten wurden dazu in den Fragebögen nach Unerwünschten Ereignissen, die ihren Gesundheitszustand beeinflusst hatten, gefragt. Symptome, die üblicherweise durch einen akuten Infekt der oberen Atemwege verursacht werden und durch den Symptomscore erfasst wurden, galten nicht als Unerwünschtes Ereignis.

4.8.5 Erwartungen und Beurteilungen der Intervention

Zu Studienbeginn wurde von den Patienten und vom Studienarzt die Wirksamkeitseinschätzung bezüglich der Studienintervention (Inhalation heißer Luft) erfasst. Am Studienende sollten die Patienten die Wirksamkeit ihrer erhaltenen Intervention beurteilen. Dazu waren folgende Antwortmöglichkeiten vorgegeben: „sehr wirksam“, „wirksam“, „wenig wirksam“ oder „unwirksam“. Außerdem wurde die Erwartungshaltung der Patienten und des Studienarztes vor Interventionsbeginn erfasst. Am Studienende wurde die Erfolgseinschätzung der Patienten darüber, was bei ihnen mit der erhaltenen Intervention erreicht wurde, erfragt. Dafür gab es folgende Antwortmöglichkeiten: „Heilung“, „deutliche Besserung meiner Beschwerden“, „leichte Besserung meiner Beschwerden“ oder „keine Besserung“.

4.8.6 Soziodemographische Parameter

Zur Erhebung der soziodemographischen Parameter der Patienten wurden vom durchführenden Institut dafür entwickelte Fragen verwendet.

4.9 Datenmanagement

Die mittels Papierfragebögen erhobenen und pseudonymisierten Daten wurden in eine Microsoft Office Access 2003[®] Datenbank (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) eingegeben. Es erfolgte eine Einfacheingabe aller Daten. Zur Qualitätskontrolle der eingegebenen Daten wurde eine 10 % umfassende Stichprobe auf Korrektheit und Plausibilität überprüft. Die Fehlerquote musste unter 1 % liegen. Danach wurden die Daten in das SAS-Datenformat (Statistical Analysis Systems) übertragen. Die Datenanalysen wurden mit dem Programmpaket SAS/STAT[®] Version 9.1 (SAS Incorporated, Cary, North Carolina, USA) durchgeführt.

4.10 Statistik

4.10.1 Fallzahlberechnung

Um einen Effekt mittlerer Größe (Cohens $d = 0,5$) bei einer Power von 80 % und einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 % nachweisen zu können, wurden insgesamt 128 Patienten benötigt. Unter Berücksichtigung von Drop-outs sollten insgesamt 160 Patienten (80 Patienten pro Gruppe) eingeschlossen werden.

4.10.2 Hypothesen

Folgende Hypothesen wurden aufgestellt:

Nullhypothese: Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Saunaluft-Gruppe und der Raumluf-Gruppe bezüglich des primären Zielparameters (Fläche unter der Kurve – Zusammenfassung der einzelnen Symptomscores an den Tagen 2, 3, 5 und 7).

Alternativhypothese: Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Saunaluft-Gruppe und der Raumlucht-Gruppe bezüglich des primären Zielparameters (Fläche unter der Kurve – Zusammenfassung der einzelnen Symptomscores an den Tagen 2, 3, 5 und 7).

4.10.3 Auswertungspopulation

Die Datenauswertung erfolgte nach dem Intention-to-treat-Prinzip (ITT). Dabei wurden alle Patienten in der Gruppe analysiert, in die sie ursprünglich randomisiert wurden und zwar unabhängig davon, ob sie dann die Studie protokollgemäß durchlaufen hatten.

4.10.4 Statistische Auswertung

Die Baselinedaten wurden deskriptiv ausgewertet. Für kontinuierliche Variablen wurden Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane, Minima und Maxima und für kategoriale Variablen Häufigkeiten und Prozentwerte dargestellt. Die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen zu Baseline wurde mit dem Chi-Quadrat-Test beziehungsweise mit dem Kruskal-Wallis-Test überprüft.

Die Daten des Symptomscores und des Allgemeinen Krankheitsgefühls wurden innerhalb eines GEE-Regressionsmodells (Generalised Estimation Equation) ausgewertet unter Verwendung der Kovariaten Gruppenzugehörigkeit, Messzeitpunkt, Gruppen-Messzeitpunktinteraktion, Baselinewert und Erwartungshaltung der Patienten. Aus den sich daraus ergebenden adjustierten Symptomscordaten wurde die adjustierte Fläche unter der Kurve mit Hilfe der Trapezregel errechnet. Dabei erfolgt eine lineare Interpolation von Datenpunkten und die Aufsummierung der sich ergebenden Trapezflächen. Alle angegebenen Interventionseffekte, 95 % Konfidenzintervalle und p-Werte basieren auf diesem GEE-Modell.

Ein ähnliches GEE-Modell wurde an die dichotomen Daten des Medikamentengebrauchs gegen den akuten Infekt der oberen Atemwege unter der Annahme einer Logit-Link-Funktion zwischen den Kovariaten und dem Effekt angepasst. Die Daten der Wirksamkeitsbeurteilung und der Erfolgseinschätzung wurden innerhalb eines

kumulativen logistischen Regressionsmodells ausgewertet. Differenzen zwischen der Saunaluft-Gruppe und der Raumluf-Gruppe wurden jeweils als adjustierte Odds Ratios (OR) angegeben.

Fehlende Werte wurden durch eine Maximum-Likelihood basierte Imputation ersetzt. Statistische Signifikanz wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ angenommen.

5 Ergebnisse

5.1 Rekrutierung

Die Patientenrekrutierung fand wegen der erhöhten Frequenz akuter Infekte der oberen Atemwege in den Herbst- und Wintermonaten von Mitte November 2007 bis Mitte März 2008 und von Mitte September 2008 bis Ende April 2009 statt. 287 Personen waren an der Studie interessiert und durchliefen ein Vorab-Screening. Von diesen konnten 157 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Mittels Randomisierung wurden 80 Patienten der Saunaluft-Gruppe und 77 Patienten der Raumlucht-Gruppe (Abbildung 3) zugeteilt. Da die tatsächliche Drop-out-Rate sehr viel geringer war als die kalkulierte Drop-out-Rate, wurde die errechnete Fallzahl erreicht, auch wenn nicht alle geplanten 160 Patienten eingeschlossen werden konnten.

5.2 Anzahl der ausgewerteten Patienten

Von insgesamt 152 Patienten (96,8 %) lagen komplette Datensätze vor (Saunaluft-Gruppe 76 (95,0 %), Raumlucht-Gruppe 76 (98,7 %)). Bei 5 Patienten lag ein Therapieabbruch vor. Diese erhielten keine Studienintervention am Tag 2 und / oder am Tag 3, füllten aber bis auf einen Patienten (Fragebogen 3 nicht ausgefüllt) die Fragebögen 2 und 3 sowie die Fragebögen 5 und 7 des Follow-up aus. Bei lediglich einem einzigen Patienten lag ein Studienabbruch vor. Dieser erhielt keine weitere Studienintervention und füllte keine weiteren Fragebögen aus. Bei 2 Patienten lag kein Fragebogen 2 vor, da sie aus terminlichen Gründen am Tag 2 keine Studienintervention erhielten. Ein weiterer Patient schied während der Follow-up-Phase aus (Abbildung 3). In der durchgeführten Intention-to-treat-Analyse wurden alle 157 randomisierten Patienten berücksichtigt. Für alle 157 Patienten lagen die Baselinedaten und die Daten der Studienintervention am Tag 1 vor.

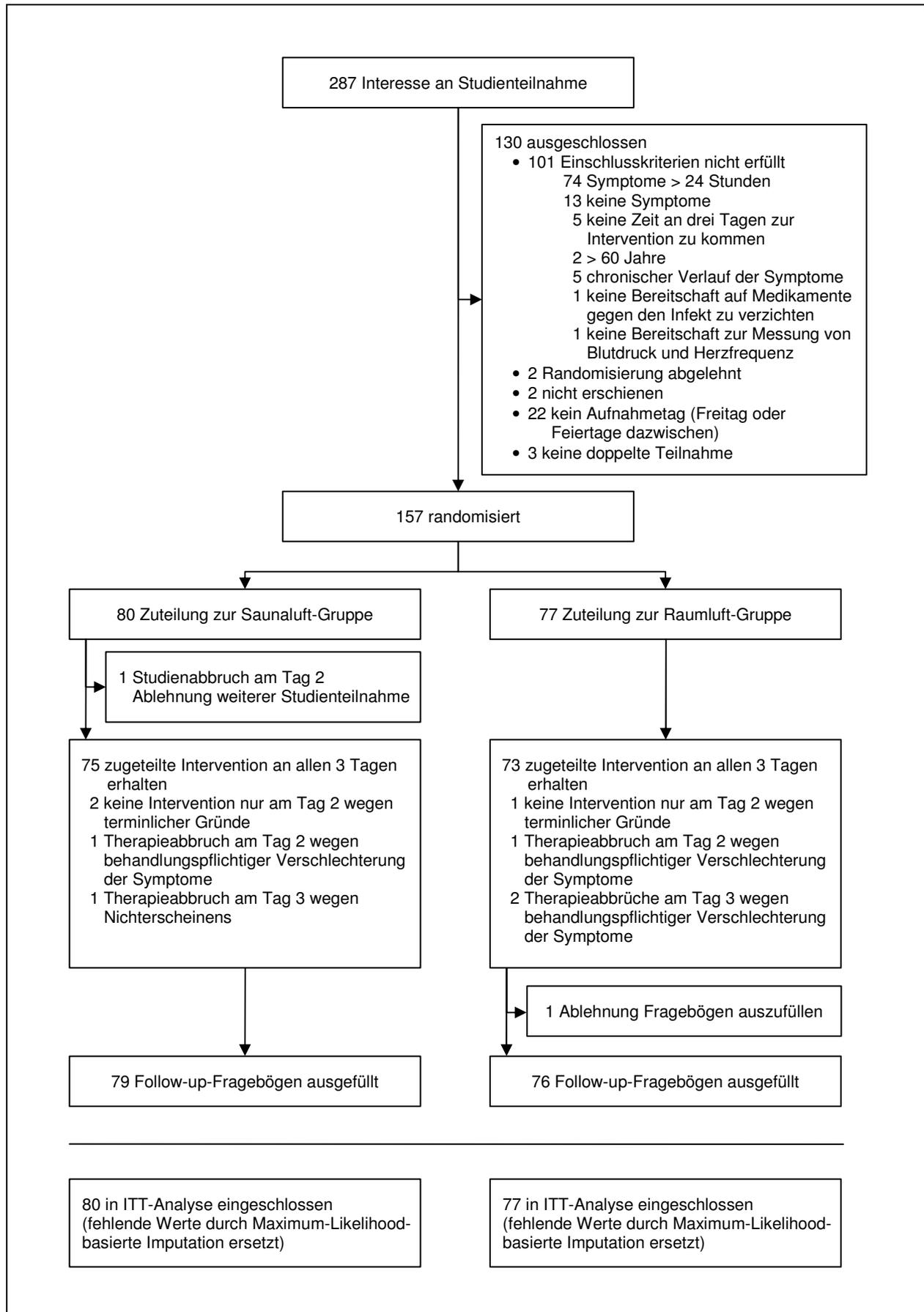


Abbildung 3: Patientenfluss in der Studie

5.3 Baselinedaten

5.3.1 Soziodemographische Daten

An der Studie nahmen insgesamt 93 Frauen (59,2 %) und 64 Männer (40,8 %) teil, die zwischen 19 und 60 Jahren, im Mittel 32 Jahre (Standardabweichung (SD) $\pm 10,2$ Jahre, Median 28 Jahre) alt waren (Tabelle 3).

Die Mehrheit der Patienten hatte ein hohes Bildungsniveau. 120 Patienten (76,4 %) hatten einen Gymnasialabschluss und 43 (27,4 %) zusätzlich ein abgeschlossenes Hochschulstudium. Weitere 57 Patienten (36,3 %) befanden sich noch in beruflicher Ausbildung. Insgesamt gaben 70 Patienten (44,6 %) an, in den letzten 6 Monaten berufstätig und 72 Patienten (45,9 %) in Ausbildung gewesen zu sein.

Zwischen den beiden Gruppen bestanden nur bezüglich Alter ($p = 0,027$) und Body-Mass-Index ($p = 0,003$) signifikante Unterschiede.

5.3.2 Krankheitsbezogene Daten

Die Symptome des akuten Infekts der oberen Atemwege hatten bei den Patienten vor Studienbeginn durchschnittlich 18,6 Stunden (SD $\pm 6,0$ Stunden), minimal 3 Stunden, maximal 24 Stunden (Einschlusskriterium < 24 Stunden) bestanden (Tabelle 4). 86 Patienten (54,8 %) hatten in den letzten 6 Monaten mindestens einen akuten Infekt der oberen Atemwege gehabt (Saunaluft-Gruppe 43 (53,8 %), Raumlucht-Gruppe 43 (55,8 %)). Der Schweregrad der Symptome des akuten Infekts der oberen Atemwege, gemessen mit dem Symptomscore (0–30), lag vor Interventionsbeginn durchschnittlich bei 9,2 (SD $\pm 3,6$, Median 9, Minimum 2, Maximum 20).

Beim Allgemeinen Krankheitsgefühl, gemessen auf einer numerischen Ratingskala von 0 (völlig gesund) bis 10 (sehr krank), gaben 73 Patienten (46,5 %) Werte bis maximal 3 (Saunaluft-Gruppe 45 (56,3 %), Raumlucht-Gruppe 28 (35,0 %)), 69 Patienten (43,9 %) Werte zwischen 4 bis 6 (Saunaluft-Gruppe 28 (35,0 %), Raumlucht-Gruppe 41 (53,2 %)) und 15 Patienten (9,6 %) Werte über 6 (Saunaluft-Gruppe 7 (8,8 %), Raumlucht-Gruppe 8 (10,4 %)) an.

Tabelle 3: soziodemographische Baselinedaten

	Saunaluft-Gruppe (n = 80)		Raumluft-Gruppe (n = 77)	
	n (%) oder MW \pm SD	Median	n (%) oder MW \pm SD	Median
Geschlecht				
weiblich	46 (57,5)		47 (61,0)	
männlich	34 (42,5)		30 (39,0)	
Alter (Jahre)	33,7 \pm 10,8	30,0	30,2 \pm 9,4	27,0
Body-Mass-Index (kg/m²)	23,4 \pm 4,0	22,8	21,8 \pm 2,9	21,3
Schulabschluss				
Hauptschule / Volksschule	3 (3,8)		0 (0,0)	
10. Klasse	19 (23,8)		14 (18,2)	
Abitur	57 (71,3)		63 (81,8)	
anderer Schulabschluss	1 (1,3)		0 (0,0)	
Berufs-/Hochschulausbildung				
Lehre	15 (18,8)		9 (11,7)	
Berufsfachschule	1 (1,3)		3 (3,9)	
Fachschule	9 (11,3)		6 (7,8)	
Fachhochschule	7 (8,8)		3 (3,9)	
Universität	19 (23,8)		24 (31,2)	
anderer beruflicher Abschluss	1 (1,3)		1 (1,3)	
keine abgeschlossene Berufsausbildung	1 (1,3)		1 (1,3)	
noch in beruflicher Ausbildung	27 (33,8)		30 (39,0)	
Haushaltsgröße				
Mehrpersonenhaushalt	42 (52,5)		42 (54,5)	
Einzelhaushalt	38 (47,5)		35 (45,5)	
Beschäftigung in den letzten 6 Monaten				
selbständig / freiberuflich tätig – Vollzeit	5 (6,3)		0 (0,0)	
selbständig / freiberuflich tätig – Teilzeit	2 (2,5)		3 (3,9)	
Angestellte(r) – Vollzeit	19 (23,8)		24 (31,2)	
Angestellte(r) – Teilzeit	6 (7,5)		6 (7,8)	
Arbeiter(in)	1 (1,3)		2 (2,6)	
Beamter / Beamtin	1 (1,3)		1 (1,3)	
berentet	0 (0,0)		1 (1,3)	
in Ausbildung	37 (46,3)		35 (45,5)	
nicht gegen Entgelt beschäftigt	0 (0,0)		1 (1,3)	
arbeitslos	6 (7,5)		2 (2,6)	
sonstiges	3 (3,8)		2 (2,6)	

n = Anzahl der Patienten, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung (Standard Deviation)

Aufgrund des akuten Infekts der oberen Atemwege hatten vor Studienbeginn insgesamt 29 Patienten (18,5 %) Medikamente angewendet. Die am häufigsten verwendeten Medikamente waren Analgetika (13 (35,1 %)), Vitaminpräparate (6 (16,2 %)) und Expektoranzien (6 (16,2 %)) (Pelargoniumwurzel und Myrtol).

Lediglich 1 Patient (Raumluft-Gruppe) hatte vor Studienbeginn wegen des akuten Infekts der oberen Atemwege bereits einen Arzt konsultiert.

Tabelle 4: krankheitsbezogene Baselinedaten

	Saunaluft-Gruppe (n = 80)		Raumluft-Gruppe (n = 77)	
	n (%) oder MW ± SD	Median	n (%) oder MW ± SD	Median
Anzahl der akuten Infekte der oberen Atemwege in den letzten 6 Monaten	0,9 ± 1,1	1,0	1,1 ± 1,5	1,0
Symptombdauer bei Studieneinschluss (Stunden)	19,0 ± 6,1	21,5	18,3 ± 5,9	19,0
Symptomscore (0–30)	9,4 ± 4,0	9,0	9,1 ± 3,1	9,0
Husten	0,9 ± 0,7	1,0	0,8 ± 0,8	1,0
Kopfschmerzen	1,1 ± 0,9	1,0	1,2 ± 1,0	1,0
Heiserkeit	0,8 ± 0,8	1,0	0,7 ± 0,8	0,0
Muskelschmerzen	0,6 ± 0,8	0,0	0,7 ± 0,7	1,0
laufende Nase	1,5 ± 0,9	2,0	1,5 ± 0,9	2,0
verstopfte Nase	1,1 ± 0,9	1,0	1,2 ± 0,9	1,0
Halskratzen	1,3 ± 0,9	1,0	1,4 ± 0,7	1,0
Halsschmerzen	1,1 ± 0,9	1,0	1,0 ± 0,9	1,0
Niesen	0,9 ± 0,8	1,0	0,8 ± 0,8	1,0
Fieber	0,2 ± 0,4	0,0	0,1 ± 0,3	0,0
Allgemeines Krankheitsgefühl (0–10)*	3,8 ± 1,7	3,0	4,2 ± 1,6	4,0
Anzahl der Patienten mit Medikamenten-gebrauch wegen anderer Diagnosen	15 (18,8)		24 (31,2)	
Anzahl der Patienten mit Medikamenten-gebrauch gegen den akuten Infekt der oberen Atemwege vor Studienbeginn	15 (18,8)		14 (18,2)	

n = Anzahl der Patienten, *MW* = Mittelwert, *SD* = Standardabweichung (Standard Deviation)
* gemessen auf einer numerischen Ratingskala von 0 (völlig gesund) bis 10 (sehr krank)

5.3.3 Wirksamkeitseinschätzung und Erwartungshaltung

Vor der Randomisierung wurden die Patienten und der Studienarzt nach ihrer Einschätzung zur Wirksamkeit und ihren Erwartungen an die Studienintervention gefragt. Die Mehrheit der Patienten (103 (65,6 %)) ging davon aus, dass die Inhalation heißer Saunaluft „wirksam“ sei (Tabelle 5). Ebenso schätzte der Studienarzt die Inhalation heißer Saunaluft bei den meisten Patienten (89 (56,7 %)) als „wirksam“ ein. Von der Studienintervention erwartete sich insgesamt die Mehrheit der Patienten eine „deutliche“ (68 (43,3 %)) oder „leichte Besserung“ (79 (50,3 %)) ihrer Beschwerden (Tabelle 5). Der Studienarzt hingegen erwartete bei dem überwiegenden Anteil der Patienten (100 (63,7 %)) nur eine „leichte Besserung“ der Beschwerden.

Tabelle 5: Baselinedaten zur Wirksamkeitseinschätzung und Erwartungshaltung

	Saunaluft-Gruppe (n = 80) n (%)	Raumluft-Gruppe (n = 77) n (%)
Wirksamkeitseinschätzung des Patienten		
sehr wirksam	7 (8,8)	12 (15,6)
wirksam	55 (68,8)	48 (62,3)
wenig wirksam	18 (22,5)	17 (22,1)
unwirksam	0 (0,0)	0 (0,0)
Wirksamkeitseinschätzung des Arztes		
sehr wirksam	5 (6,3)	0 (0,0)
wirksam	43 (53,8)	46 (59,7)
wenig wirksam	30 (37,5)	28 (36,4)
unwirksam	2 (2,5)	3 (3,9)
Erwartungshaltung des Patienten		
Heilung	2 (2,5)	7 (9,1)
deutliche Besserung	37 (46,3)	31 (40,3)
leichte Besserung	41 (51,3)	38 (49,4)
keine Besserung	0 (0,0)	1 (1,3)
Erwartungshaltung des Arztes		
Heilung	0 (0,0)	0 (0,0)
deutliche Besserung	28 (35,0)	24 (31,2)
leichte Besserung	50 (62,5)	50 (64,9)
keine Besserung	2 (2,5)	3 (3,9)

n = Anzahl der Patienten

5.4 Therapiecompliance

Von den 157 Patienten nahmen 148 Patienten (94,3 %) an allen Studieninterventions-sitzungen teil (Saunaluft-Gruppe 75 (93,8 %), Raumluf-Gruppe 73 (94,8 %)). 5 Patienten brachen die Therapie und 1 Patient brach die Studie ab (Abbildung 3). Die Patienten hielten sich durchschnittlich 2,99 Minuten (SD \pm 0,06 Minuten) in der Sauna auf. Während des gesamten Interventionszeitraums hielten sich 2 Patienten aus der Saunaluft-Gruppe und 2 Patienten aus der Raumluf-Gruppe während einer Interventionssitzung kürzer als 3 Minuten in der Sauna auf.

5.5 Primärer Zielparameter

5.5.1 Fläche unter der Kurve

Für den Hauptzielparameter, die Fläche unter der Kurve basierend auf der Zusammenfassung der einzelnen Symptomscores an den Tagen 2, 3, 5 und 7, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Saunaluft-Gruppe und der Raumluf-Gruppe (adjustierte Gruppendifferenz -3,9 [95 % Konfidenzintervall (KI) -9,7 bis 1,9], $p = 0,189$) (Tabelle 6). Die Effektstärke Cohens d betrug 0,13.

Tabelle 6: Fläche unter der Kurve

	Saunaluft-Gruppe (n = 80) MW \pm SE (95 % KI)	Raumluf-Gruppe (n = 77) MW \pm SE (95 % KI)	Saunaluft-Gruppe vs. Raumluf-Gruppe Δ (95 % KI)	p-Wert
Fläche unter der Kurve (zusammengefasster Symptomscore der Tage 2, 3, 5 und 7)	31,2 \pm 1,8 (27,6; 34,8)	35,1 \pm 2,3 (30,5; 39,7)	-3,9 (-9,7; 1,9)	0,189

n = Anzahl der Patienten, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler (Standard Error), KI = Konfidenzintervall, Δ = Differenz

Die wegen der signifikanten Baselineunterschiede für Alter und Body-Mass-Index ergänzend durchgeführte Sensitivitätsanalyse, bei der zusätzlich für diese beiden Parameter adjustiert wurde, veränderte die Ergebnisse nicht.

5.6 Sekundäre Zielparameter

5.6.1 Symptomscore

Für den Symptomscore an den Tagen 1, 3, 5, und 7 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Saunaluft-Gruppe und der Raumluf-Gruppe (Tabelle 7). Lediglich am Tag 2 unterschieden sich die beiden Interventionsgruppen signifikant im Schweregrad der Symptome des akuten Infekts der oberen Atemwege ($p = 0,037$).

Tabelle 7: Symptomscore (0–30) zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten

	Saunaluft-Gruppe (n = 80) MW ± SE (95 % KI)	Raumluf-Gruppe (n = 77) MW ± SE (95 % KI)	Saunaluft-Gruppe vs. Raumluf-Gruppe Δ (95 % KI)	p-Wert
Symptomscore				
Tag 1	6,7 ± 0,3 (6,1; 7,3)	6,5 ± 0,2 (6,1; 7,0)	0,2 (-0,6; 0,9)	0,692
Tag 2	6,5 ± 0,3 (5,9; 7,2)	7,6 ± 0,4 (6,9; 8,3)	-1,0 (-2,0; -0,1)	0,037
Tag 3	5,5 ± 0,4 (4,7; 6,2)	6,5 ± 0,5 (5,5; 7,4)	-1,0 (-2,2; 0,2)	0,109
Tag 5	5,0 ± 0,4 (4,2; 5,8)	5,4 ± 0,5 (4,4; 6,5)	-0,5 (-1,8; 0,8)	0,466
Tag 7	3,1 ± 0,4 (2,4; 3,8)	3,6 ± 0,5 (2,7; 4,5)	-0,5 (-1,6; 0,6)	0,395

n = Anzahl der Patienten, *MW* = Mittelwert, *SE* = Standardfehler (Standard Error), *KI* = Konfidenzintervall, Δ = Differenz

Die Veränderungen des adjustierten Symptomscores in beiden Interventionsgruppen über den 7-tägigen Studienzeitraum veranschaulicht Abbildung 4. Ab Tag 2 verbesserten sich sowohl in der Saunaluft-Gruppe als auch in der Raumluf-Gruppe die Symptome des akuten Infekts der oberen Atemwege.

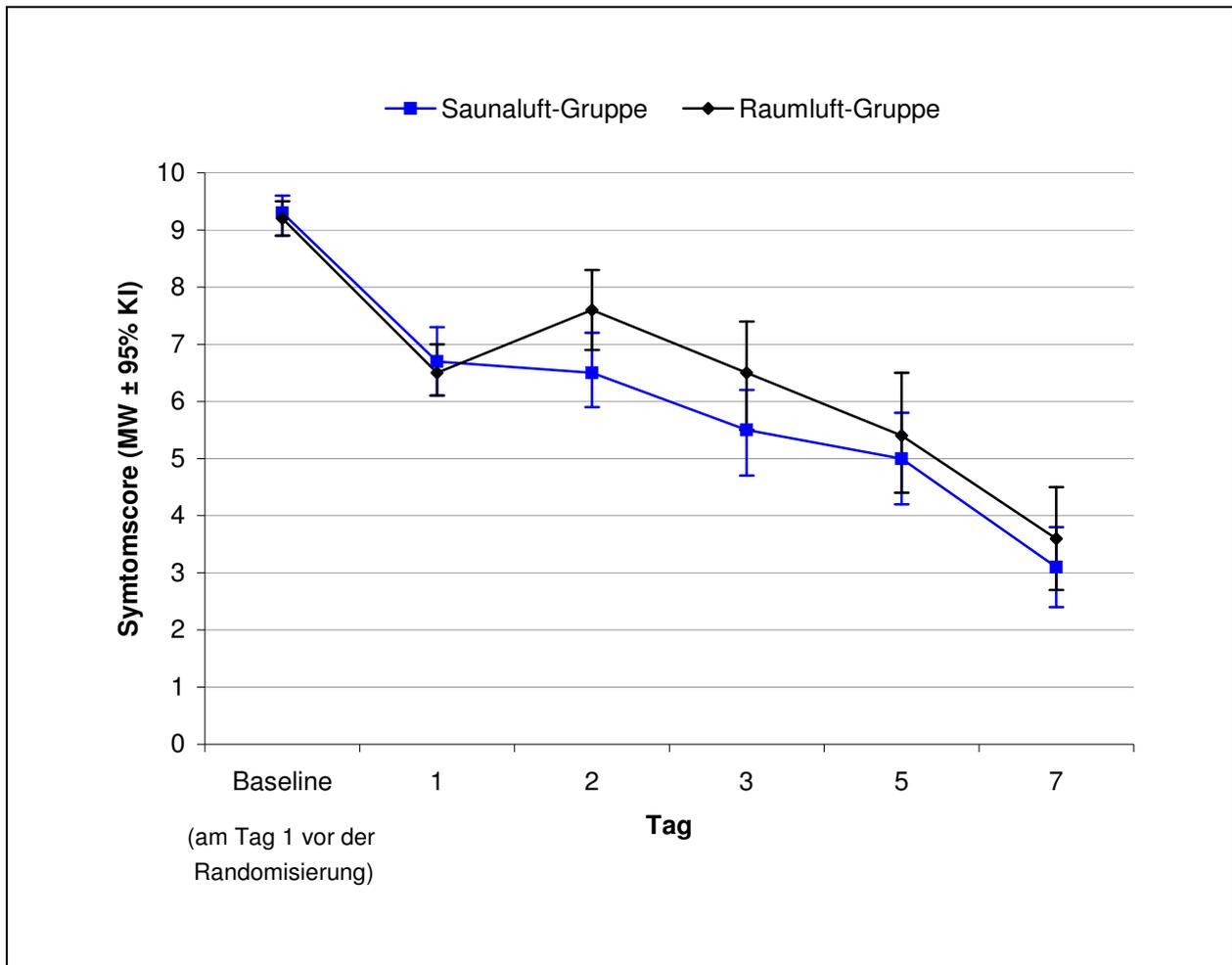


Abbildung 4: zeitlicher Verlauf des Symptomscores (0–30)

5.6.2 Einfluss der Erwartungshaltung und der Wirksamkeitseinschätzung

Sowohl die Erwartungshaltung der Patienten als auch deren Einschätzung zur Wirksamkeit der Inhalation heißer Saunaluft vor Interventionsbeginn hatten keinen signifikanten Einfluss auf den Hauptzielparameter, die Fläche unter der Kurve. Eine hohe gegenüber einer niedrigen Erwartung an die Studienintervention führte zu einer adjustierten Gruppendifferenz von 0,1 [95 % KI -1,1 bis 1,3] ($p = 0,841$). Eine hohe Wirksamkeitseinschätzung der Studienintervention gegenüber einer niedrigen ergab eine adjustierte Gruppendifferenz von -1,2 [95 % KI -2,8 bis 0,4] ($p = 0,129$).

5.6.3 Allgemeines Krankheitsgefühl

Für das Allgemeine Krankheitsgefühl, gemessen auf einer numerischen Ratingskala von 0 (völlig gesund) bis 10 (sehr krank), zeigte sich zu allen Erhebungszeitpunkten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Saunaluft-Gruppe und der Raumluf-Gruppe (Tabelle 8). In beiden Gruppen kam es ab Tag 2 zu einer kontinuierlichen Verbesserung des Allgemeinen Krankheitsgefühls.

Tabelle 8: Allgemeines Krankheitsgefühl

	Saunaluft-Gruppe (n = 80) MW ± SE (95 % KI)	Raumluf-Gruppe (n = 77) MW ± SE (95 % KI)	Saunaluft-Gruppe vs. Raumluf-Gruppe Δ (95 % KI)	p-Wert
Allgemeines Krankheitsgefühl*				
Tag 1	3,7 ± 0,1 (3,5; 3,8)	3,7 ± 0,1 (3,6; 3,9)	-0,1 (-0,3; 0,2)	0,580
Tag 2	3,7 ± 0,1 (3,5; 4,0)	3,9 ± 0,1 (3,6; 4,1)	-0,1 (-0,5; 0,2)	0,436
Tag 3	3,4 ± 0,2 (3,1; 3,7)	3,4 ± 0,2 (3,1; 3,7)	-0,0 (-0,5; 0,4)	0,906
Tag 5	3,0 ± 0,2 (2,6; 3,4)	2,8 ± 0,2 (2,4; 3,2)	0,2 (-0,3; 0,7)	0,424
Tag 7	2,2 ± 0,2 (1,8; 2,6)	2,0 ± 0,2 (1,6; 2,4)	0,2 (-0,3; 0,8)	0,416

n = Anzahl der Patienten, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler (Standard Error), KI = Konfidenzintervall, Δ = Differenz

** gemessen auf einer numerischen Ratingskala von 0 (völlig gesund) bis 10 (sehr krank)*

5.6.4 Medikamentengebrauch

Insgesamt wendete in beiden Interventionsgruppen nur ein geringer Anteil der Patienten zusätzlich Medikamente gegen den akuten Infekt der oberen Atemwege an. Der prozentuale Anteil der Patienten, die Medikamente gegen den akuten Infekt der oberen Atemwege einnahmen, unterschied sich nur am Tag 1 signifikant zwischen der Saunaluft-Gruppe und der Raumluf-Gruppe ($p=0,011$) (Tabelle 9). Die in beiden Gruppen am häufigsten verwendeten Medikamente waren Xylometazolin (36 (18,0 %)), Expektoranzien (25 (12,5 %)) (Myrtol und Pelargoniumwurzel), Mukolytika (20 (10,0 %)), Analgetika (18 (9,0 %)) und Codein (10 (5,0 %)).

Tabelle 9: Anteil der Patienten mit Medikamentengebrauch gegen den akuten Infekt der oberen Atemwege

	Saunaluft-Gruppe (n = 80) MW (95 % KI)	Raumluft-Gruppe (n = 77) MW (95 % KI)	Saunaluft-Gruppe vs. Raumluft-Gruppe OR (95 % KI)*	p-Wert
Medikamenten- gebrauch				
Tag 1	2,7 % (0,8; 9,0 %)	15,4 % (7,9; 27,9 %)	0,15 (0,04; 0,7)	0,011
Tag 2	6,2 % (2,3; 15,5 %)	9,3 % (4,5; 18,4 %)	0,64 (0,2; 2,2)	0,471
Tag 3	8,5 % (3,7; 18,0 %)	11,5 % (5,4; 22,8 %)	0,71 (0,2; 2,2)	0,560
Tag 4	8,8 % (3,9; 18,9 %)	12,4 % (5,9; 24,3 %)	0,68 (0,2; 2,1)	0,509
Tag 5	10,0 % (4,6; 20,6 %)	9,0 % (3,8; 20,0 %)	1,12 (0,3; 3,7)	0,847
Tag 6	7,2 % (3,0; 16,2 %)	6,9 % (2,7; 16,5 %)	1,05 (0,3; 3,7)	0,943
Tag 7	5,4 % (2,0; 13,7 %)	7,8 % (3,1; 18,3 %)	0,67 (0,2; 2,5)	0,556

n = Anzahl der Patienten, MW = Mittelwert, KI = Konfidenzintervall, OR = Odds Ratio

** Odds Ratio < 1 bedeutet weniger Medikamentengebrauch in der Saunaluft-Gruppe*

5.6.5 Wirksamkeitsbeurteilung und Erfolgseinschätzung am Studienende

Die generelle Wirksamkeit der erhaltenen Studienintervention wurde von beiden Interventionsgruppen am Studienende signifikant unterschiedlich beurteilt ($p = 0,026$) (Tabelle 10). In der Saunaluft-Gruppe schätzten am Studienende 38,0 % der Patienten die Inhalation heißer Saunaluft als „wirksam“ und etwa die Hälfte der Patienten (51,9 %) als „wenig wirksam“ ein. Dagegen hielten in der Raumlucht-Gruppe über zwei Drittel der Patienten die erhaltene Studienintervention als „wenig wirksam“ (42,1 %) oder „unwirksam“ (27,6 %). Der Anteil der Patienten, der die erhaltene Intervention als „unwirksam“ beurteilte, war in der Raumlucht-Gruppe im Vergleich zur Saunaluft-Gruppe um gut ein Drittel größer.

Die Erfolgseinschätzung der Patienten unterschied sich am Studienende zwischen den beiden Interventionsgruppen nicht signifikant (Tabelle 10). Etwa die Hälfte der Patienten der Saunaluft-Gruppe (54,4 %) als auch der Raumlucht-Gruppe (48,7 %) gab am Studienende an, dass bei ihnen mit der erhaltenen Intervention eine „leichte Besserung“ der Beschwerden erreicht wurde. Allerdings wurde nach Patientenangaben bei 25,3 % der Patienten der Saunaluft-Gruppe und bei 35,5 % der Patienten der Raumlucht-Gruppe subjektiv „keine Besserung“ durch die erhaltene Studienintervention erzielt. Eine

„deutliche Besserung“ der Beschwerden oder sogar eine „Heilung“ durch die erhaltene Intervention gab weniger als ein Drittel der Patienten in den beiden Gruppen an.

Tabelle 10: Wirksamkeitsbeurteilung und Erfolgseinschätzung der erhaltenen Intervention am Studienende

	Saunaluft-Gruppe (n = 79)* n (%)	Raumluft-Gruppe (n = 76)* n (%)	Saunaluft-Gruppe vs. Raumluft-Gruppe OR (95 % KI)	p-Wert
Wirksamkeitsbeurteilung			2,02 (1,09; 3,77)	0,026
sehr wirksam	2 (2,5)	1 (1,3)		
wirksam	30 (38,0)	22 (28,9)		
wenig wirksam	41 (51,9)	32 (42,1)		
unwirksam	6 (7,6)	21 (27,6)		
Erfolgseinschätzung			1,20 (0,65; 2,23)	0,557
Heilung	3 (3,8)	3 (3,9)		
deutliche Besserung	13 (16,4)	9 (11,8)		
leichte Besserung	43 (54,4)	37 (48,7)		
keine Besserung	20 (25,3)	27 (35,5)		

n = Anzahl der Patienten, OR = Odds Ratio, KI = Konfidenzintervall

** deskriptive Daten (fehlende Daten für jeweils einen Patienten in der Saunaluft-Gruppe und in der Raumluft-Gruppe am Tag 7)*

5.7 Erfolg der Verblindung

Die Vermutung über die Gruppenzugehörigkeit unterschied sich am letzten Interventionstag (Tag 3) signifikant zwischen der Saunaluft-Gruppe und der Raumluft-Gruppe ($p < 0,001$). In der Saunaluft-Gruppe vermuteten von 78 Patienten (fehlende Daten für 2 Patienten am Tag 3) 41 Patienten (52,6 %) richtig, dass sie der „Verumgruppe“ zugeordnet waren. Dagegen vermuteten von 77 Patienten in der Raumluft-Gruppe 63 Patienten (81,8 %) korrekt die Zuordnung zur „Kontrollgruppe“.

5.8 Unerwünschte Ereignisse

Zwischen der Saunaluft-Gruppe und der Raumluft-Gruppe bestand kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz Unerwünschter Ereignisse ($p = 0,699$), die in dieser Studie als andere Symptome oder Ereignisse, als die 10 durch den Symptomscore erfassten Symptome, definiert waren. In der Saunaluft-Gruppe traten insgesamt bei 11 Patienten

(13,8%) 14 Unerwünschte Ereignisse und in der Raumluf-Gruppe bei 9 Patienten (11,7%) 13 Unerwünschte Ereignisse auf. Das häufigste Unerwünschte Ereignis war ein Reizhusten, der im zeitlichen Zusammenhang mit der erhaltenen Intervention auftrat. Die weiteren von den Patienten angegebenen Unerwünschten Ereignisse sind in Tabelle 11 dargestellt. Bei einem Patienten (Otitis media) aus der Saunaluft-Gruppe sowie bei einem Patienten (Blutdruckschwankungen) aus der Raumluf-Gruppe ist der Ausgang des Unerwünschten Ereignisses unbekannt, da sie nicht mehr kontaktierbar waren. Alle anderen Patienten sind ohne Folgen wiederhergestellt. Es traten keine schweren Unerwünschten Ereignisse auf.

Tabelle 11: Unerwünschte Ereignisse

	Saunaluft-Gruppe (n = 14) n (%)	Raumluf-Gruppe (n = 13) n (%)
Anzahl der Unerwünschten Ereignisse*		
Reizhusten im zeitlichen Zusammenhang mit der erhaltenen Intervention	2 (14,3)	1 (7,7)
Halstrockenheit	1 (7,1)	0 (0,0)
Mundschleimhauttrockenheit	0 (0,0)	1 (7,7)
unspezifische Zahnschmerzen	0 (0,0)	1 (7,7)
Sinusitis	0 (0,0)	1 (7,7)
Bronchitis	0 (0,0)	1 (7,7)
Pneumonie / Pleuritis	0 (0,0)	1 (7,7)
Dyspnoe	0 (0,0)	2 (15,4)
Stimmverlust	0 (0,0)	1 (7,7)
Otitis media	2 (14,3)	0 (0,0)
Ohrenschmerzen	1 (7,1)	0 (0,0)
Kältegefühl / Schüttelfrost	1 (7,1)	0 (0,0)
Gliederschmerzen	1 (7,1)	0 (0,0)
Malaise	1 (7,1)	1 (7,7)
Schwindel	1 (7,1)	0 (0,0)
Blutdruckschwankungen	0 (0,0)	2 (15,4)
Schlafdefizit	2 (14,3)	1 (7,7)
Epiphora	1 (7,1)	0 (0,0)
Pityriasis versicolor	1 (7,1)	0 (0,0)

n = Anzahl der Unerwünschten Ereignisse

** Unerwünschte Ereignisse waren definiert als andere Symptome oder Ereignisse als die 10 Symptome, die durch den Symptomscore erfasst wurden.*

6 Diskussion

Bei Patienten mit einem beginnenden akuten Infekt der oberen Atemwege führte die Inhalation heißer, trockener Luft in einer Sauna zu keinem signifikanten Unterschied im Schweregrad der Symptome verglichen mit der Inhalation raumtemperierter Luft in einer Sauna.

Zu den Stärken der vorliegenden Studie zählen eine klare Hypothese, das prospektive, randomisierte, einfachblinde, kontrollierte Studiendesign mit klar definierten Ein- und Ausschlusskriterien, die erfolgreiche Randomisierung ohne relevante Baselineunterschiede und die Durchführung einer Intention-to-treat-Analyse. Die Compliance und die Follow-up-Rate waren sehr hoch und es lagen nur sehr wenige Drop-outs vor. Für alle Studien- und Therapieabbrüche wurden die Gründe aufgeführt. Somit erfüllt diese Studie hohe methodische Qualitätsstandards.⁹⁴ Ein weiterer Vorteil der vorliegenden Studie ist die hohe Fallzahl von 157 Patienten, die groß genug war, um einen Effekt mittlerer Größe festzustellen. Durch die Verwendung der Fläche unter der Kurve als primären Zielparameter war es möglich, den Schweregrad der Symptome zu verschiedenen Messzeitpunkten zu einem primären Endpunkt zusammenzufassen.⁹⁵ Dadurch konnten multiples Testen und das damit verbundene Problem der Alphafehler-Kumulierung vermieden und trotzdem eine gute Abbildung des Verlaufs ermöglicht werden. Außerdem waren der Ablauf der Studienintervention und die Versuchsanordnung für beide Gruppen gleich, lediglich die Temperatur der über den Schlauch eingeatmeten Luft unterschied sich zwischen der Saunaluft-Gruppe und der Raumluft-Gruppe.

Ein weiteres Qualitätskriterium für randomisierte, klinische Studien ist die Verblindung sowohl der Patienten als auch des Studienpersonals (doppelblind).⁹⁴ Diese Studie wurde jedoch nur einfachblind durchgeführt. Lediglich die Patienten waren verblindet, während wegen des hohen personellen Aufwands auf eine zusätzliche Verblindung des ausführenden Studienpersonals verzichtet wurde. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass die fehlende Verblindung des Studienpersonals die Ergebnisse beeinflusst hat.

Eine weitere Limitation der Studie ist die schwierige Verblindung für die normaltemperierte Raumluft. In der Raumluft-Gruppe vermuteten 81,8 % der Patienten richtig, dass sie normaltemperierte Raumluft inhaliert hatten. Dies waren deutlich mehr Patienten als nach Pilottests vor Studienbeginn erwartet wurden. In der Saunaluft-Gruppe errieten 52,6 % der Patienten korrekt die Inhalation heißer Luft. Dies entspricht in etwa der zufälligen Ratewahrscheinlichkeit bei zwei Antwortmöglichkeiten („Verumgruppe“ oder „Kontrollgruppe“). Daher wurde die Verblindung der Patienten der Saunaluft-Gruppe vermutlich erreicht. Der Unterschied in der Verblindung der beiden Interventionsgruppen sollte sich allerdings eher zugunsten der Alternativhypothese auswirken. Es wurde jedoch die Nullhypothese (kein Gruppenunterschied) bestätigt.

Obwohl der ursprüngliche Symptomscore von Jackson et al. und dessen Modifikationen bereits in vielen klinischen Studien zu Erkältungen angewendet wurden, war zum Zeitpunkt dieser Studie keine psychometrisch validierte Fassung bekannt. Da der Symptomscore aber ein sehr weit verbreitetes Messinstrument zur Erfassung des Schweregrads eines akuten Infekts der oberen Atemwege ist und er sich daher auch gut eignet die Ergebnisse dieser Studie mit denen anderer Studien zu vergleichen, wurde eine modifizierte Form des Symptomscores auch für diese Studie verwendet.

Der Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey (WURSS) ist ein neues spezielleres Messinstrument zur Erhebung des Schweregrads der Symptome sowie der Lebensqualitätseinschränkungen von Erkältungen, das sich als reagibel, reliabel und valide zeigte, und in einer langen (WURSS-44) und einer kurzen Version (WURSS-21) existiert.⁹⁶⁻⁹⁸ Zur leichteren und schnelleren Handhabung des Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey wurde zuletzt eine weiter verkürzte Version (WURSS-11) entwickelt.⁹⁹ Zum Zeitpunkt der Studienplanung war der Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey allerdings noch nicht weit verbreitet und lag nicht in deutscher Sprache vor. Inzwischen hat er sich aber etabliert und wurde in mehrere Sprachen, unter anderem auch ins Deutsche (WURSS-21), übersetzt.¹⁰⁰ Daher sollten zukünftige klinische Studien zu Erkältungen dieses Messinstrument bevorzugen.

Alle in dieser Studie verwendeten Messinstrumente basieren nur auf subjektiven Patientenangaben. Es wurden keine objektiven Messmethoden, wie etwa nasaler Atem-

wegswiderstand,^{59, 61} Nasenschleimgewicht,³⁴ Virusnachweis oder Virustiter im Nasensekret^{36, 60} oder Zytokinspiegel im Plasma oder im Nasensekret,^{36, 89, 90} eingesetzt. Diese objektiven Messverfahren korrelieren wenig mit den Symptomen eines akuten Infekts der oberen Atemwege und erfassen den von den Patienten subjektiv recht unterschiedlich empfundenen Schweregrad der Symptome zumeist nicht angemessen.¹⁰¹ Gerade aber eine Reduktion der Krankheitssymptome ist für den Patienten entscheidend. Daher wurde in der vorliegenden Studie auf den zusätzlichen Einsatz von objektiven Messmethoden verzichtet, wie das im Übrigen auch in vielen früheren Studien zur Therapie von Erkältungen der Fall war.

Möglicherweise wurde der Effekt des Saunaaufenthalts an sich unterschätzt. Einige Patienten berichteten über ein angenehmes Wärmegefühl im Gesicht und eine wohltuende Entspannung während des Saunaaufenthalts sowie über eine Besserung der Kopfschmerzen nach dem Saunabesuch. Das Wärmegefühl in der Sauna während eines akuten Infekts der oberen Atemwege hatte daher möglicherweise einen größeren Einfluss auf die Symptome als das Inhalieren der heißen, trockenen Luft. Dies könnte mit ein Grund für die ähnlichen Therapieergebnisse in beiden Gruppen sein. Sollte dies der Fall sein, könnte die Forschungshypothese falsch gewählt gewesen sein. Um einen wahrscheinlichen unspezifischen Effekt des Saunaaufenthalts zu untersuchen und ihn von der Wirkung der Inhalation heißer, trockener Luft zu unterscheiden, wäre eine zusätzliche dritte Kontrollgruppe ohne jegliche Behandlung (Wartelistengruppe) sinnvoll.

Die Dauer des Saunaaufenthalts war mit maximal 3 Minuten so gewählt, dass durch die Inhalation der heißen, trockenen Saunaluft eine lokale Erwärmung des Nasen- und Rachenraumes stattfinden konnte, gleichzeitig aber Schwitzen und eine Kreislaufbelastung vermieden wurden. Eventuell waren diese Dauer der einzelnen Saunaaufenthalte zu kurz und die Frequenz der Saunaaufenthalte mit jeweils einem Saunaaufenthalt an 3 aufeinander folgenden Tagen zu gering gewählt, um einen substantiellen Effekt beobachten zu können. Studien zur Wirksamkeit der Inhalation erwärmter, angefeuchteter Luft zur Therapie von Erkältungsbeschwerden, die eine Linderung der Erkältungssymptome zeigten, haben Inhalationsfrequenzen von 1- bis 3-mal an einem Tag mit Intervallen von 60 bis 90 Minuten verwendet.⁵⁹⁻⁶¹ Die Studien, die keinen Nutzen nachweisen konnten, hatten sehr ähnliche Inhalations-

frequenzen von 1- bis 2-mal entweder am selben Tag mit Intervallen von 60 bis 90 Minuten oder an 2 aufeinander folgenden Tagen.^{57, 58} Somit liegt die in dieser Studie gewählte Frequenz jedoch in diesem Rahmen.

Pilotmessungen mit einem Infrarotthermometer bei gesunden Probanden zeigten, dass sich die Rachenhinterwand nach 3-minütiger Inhalation heißer, trockener Saunaluft deutlich erwärmte (Temperaturanstieg von 30 bis 32 °C auf 38 bis 41 °C). In der eigentlichen Studie wurden aber keine Temperaturmessungen durchgeführt, um den tatsächlichen Effekt der Inhalation auf die oberen Atemwege bei allen Patienten zu kontrollieren, wie dies beispielsweise in einer anderen Studie zur Inhalation warmen Dampfes vorgeschlagen wurde.⁶¹

An der Studie nahmen mehr Frauen (59,2 %) als Männer teil. Die Studienpopulation war relativ jung (mittleres Alter 32 Jahre) und hatte ein hohes Bildungsniveau, da die meisten Studienteilnehmer Mitarbeiter der Charité – Universitätsmedizin Berlin oder Studenten waren. Dies schränkt die externe Validität ein und macht die Ergebnisse dieser Studie möglicherweise nicht in vollem Umfang auf die Normalbevölkerung übertragbar. Allerdings hatten viele Studien zur Therapie von Erkältungen einen höheren Frauenanteil und ein durchschnittliches Alter um die 35 Jahre.^{48, 58, 59, 61, 89, 90}

Für die Patienten beider Gruppen wurde zu Studienbeginn ein Symptomscore (0–30) von circa 9 ermittelt. In vier randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien, die denselben 10 Symptome umfassenden Symptomscore zur Untersuchung der Wirksamkeit von Zink bei Erkältungen verwendeten, wurden für die Patienten zu Studienbeginn ähnliche Symptomscorwerte ermittelt (Interventionsgruppen 8,7; 7,9; 10,8; 8,32 und Placebogruppen 10,5; 9,3; 8,9; 7,78).^{86, 87, 89, 90} Nach 7 Tagen erreichten die Patienten sowohl der Saunaluft-Gruppe als auch der Raumluft-Gruppe einen Symptomscore von circa 3. Dieser Verlauf des Schweregrads der Symptome ist vergleichbar mit dem Symptomverlauf in den Placebogruppen der beiden Studien von Prasad et al.^{89, 90}

Bei Betrachtung des zeitlichen Verlaufs des Symptomscores fällt auf, dass der Symptomscore nach Studienbeginn in beiden Gruppen fast kontinuierlich abnimmt

(siehe Abbildung 4). Innerhalb der ersten 48 Stunden eines akuten Infekts der oberen Atemwege würde man jedoch eine initiale Verschlechterung der Symptome erwarten.¹⁰² Möglicherweise war daher der maximale Schweregrad der Symptome bei Studieneinschluss bereits erreicht gewesen. Allerdings wurde eine initiale Verschlechterung der Symptome oft nur in Studien beobachtet, in denen Patienten an experimentell induzierten Erkältungen erkrankten. In diesen Studien erreichte der Symptomscore 48 Stunden nach intranasaler Virusinokulation sein Maximum.¹⁰³ Bedacht werden muss auch, dass beim Studieneinschluss auf die ehrlichen Angaben der Patienten zur Dauer der Symptome (Einschlusskriterium seit 24 Stunden oder weniger Symptome) vertraut werden musste. Da eine finanzielle Aufwandsentschädigung gewährt wurde, ist nicht grundsätzlich auszuschließen, dass einige Patienten falsche Angaben zur Dauer ihrer Symptome gemacht haben, um in die Studie aufgenommen zu werden. Betrachtet man diese fehlende initiale Verschlechterung der Symptome als einen Hinweis auf eine längere Erkrankungsdauer (länger als 24 Stunden bei Studienbeginn), könnte der Beginn der Studienintervention zu spät gewesen sein, um einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf zu haben. Das Potential für den maximalen therapeutischen Nutzen haben Interventionen bei Erkältungen innerhalb der ersten 24 Stunden nach Symptombeginn. Die Schwierigkeiten beim Einschluss von Patienten mit natürlich erworbenen Erkältungen in der frühen Phase der Erkrankung sind ein bekanntes Problem bei Therapiestudien.¹⁰⁴ Beim Vergleich der Symptomscores von Patienten mit experimentell induzierten Erkältungen mit denen von Patienten mit natürlich erworbenen Erkältungen in Placebogruppen von Therapiestudien konnten Gwaltney et al. zeigen, dass die natürlich erworbenen Erkältungen wahrscheinlich von einer längeren Dauer waren, als von den Patienten berichtet wurde.¹⁰³

Möglicherweise kann die initiale Verbesserung der Symptome aber auch durch den Kontexteffekt¹⁰⁵ oder den Placeboeffekt^{106, 107} erklärt werden. Der Kontexteffekt beschreibt nach Di Blasi und Kleijnen die therapeutisch wirkenden Effekte der Arzt-Patienten-Beziehung und des medizinischen Umfeldes und ist ein neutralerer Begriff, insbesondere vor dem Hintergrund, dass für das Auftreten eines Placeboeffekts kein Placebo notwendig ist. Der Placeboeffekt umfasst alle unspezifischen Effekte, die nicht auf der spezifischen Wirkung der Intervention beruhen, sondern durch die Erwartungshaltung des Patienten und den psychosozialen Kontext der Intervention bedingt sind.

Der Placeboeffekt mag auch die statistisch signifikanten Gruppenunterschiede für den Symptomscore am Tag 2, den Medikamentengebrauch gegen den akuten Infekt der oberen Atemwege am Tag 1 sowie die Wirksamkeitsbeurteilung am Studienende erklären. Da mehr Patienten in der Raumluft-Gruppe ihre Gruppenzuteilung richtig vermuteten, könnte der Placeboeffekt in der Saunaluft-Gruppe stärker gewesen sein. Zu dem signifikanten Gruppenunterschied bei der Wirksamkeitsbeurteilung am Studienende mag darüber hinaus beigetragen haben, dass die meisten Patienten der Raumluft-Gruppe ihre Gruppenzuteilung richtig vermuteten. Patienten, die glauben normaltemperierte Raumluft inhaliert zu haben, beurteilen deren Wirksamkeit auch entsprechend geringer.

In der Literatur finden sich nur wenige Arbeiten, die sich mit der Stärke des Placeboeffekts bei akuten Infekten der oberen Atemwege beschäftigen. Den Einfluss des Placeboeffekts auf die Schwere und die Dauer von Erkältungen untersuchten Barrett et al. in einer randomisierten, kontrollierten Studie.¹⁰⁸ Dazu verglichen sie bei Patienten mit beginnenden Erkältungen die Wirkungen der offenen Gabe von Echinacea-tabletten gegenüber der doppelblinden Gabe von Echinacea-tabletten oder Placebotabletten und der Gabe keiner Tabletten. Patienten, die keine Tabletten erhalten hatten, tendierten zu einer längeren Erkrankungsdauer und schwereren Erkältungssymptomen als diejenigen, die Tabletten bekommen hatten. Patienten einer Subgruppe, die an die Wirkung von Echinacea glaubten und Tabletten erhalten hatten, zeigten einen kürzeren und milderen Krankheitsverlauf, unabhängig davon, ob die Tabletten tatsächlich Echinacea enthielten. Keiner der Unterschiede war jedoch signifikant. Die Autoren schlossen daher auf nur geringe Placeboeffekte bei der Therapie von Erkältungen. Dagegen fand sich ein sehr großer Placeboeffekt in der Therapie von erkältungsbedingtem Husten mit einigen Antitussiva. Ein Review von acht klinischen Studien zeigte, dass bis zu 85 % der Reduktion des Hustens durch die Placebointervention bedingt waren.^{109, 110} Derzeit bleibt also offen, wie stark der Einfluss des Placeboeffekts bei Patienten mit Erkältungen einzuschätzen ist.

Auf der Basis der vorliegenden Studiendaten ist die Inhalation heißer, trockener Luft in einer Sauna bei akuten Infekten der oberen Atemwege als sicher anzusehen, da die Inzidenz Unerwünschter Ereignisse sehr gering war und die Intervention generell gut

vertragen wurde. Von den meisten Patienten wurde der Saunaaufenthalt als angenehm beschrieben und sie blieben die vorgegebenen 3 Minuten in der Sauna. Die meisten der Unerwünschten Ereignisse standen vermutlich im Zusammenhang mit dem akuten Infekt der oberen Atemwege oder waren Komplikationen des Infekts. Nur der im zeitlichen Zusammenhang mit der Intervention aufgetretene Reizhusten, sowie die Hals- und Mundtrockenheit wurden als wahrscheinlich durch die erhaltene Studienintervention verursacht angesehen. Für die Inhalation erwärmter, angefeuchteter Luft berichtet das Cochrane Review ebenfalls nur über milde Nebenwirkungen, wie Nasen- und Lippenirritationen, Benommenheit, Zunahme einer verstopften Nase oder Missempfinden durch die verwendete Atemmaske.⁵⁶

Bislang wurde in keiner Studie die Wirksamkeit der Inhalation heißer, trockener Luft in einer Sauna bei akuten Infekten der oberen Atemwege untersucht. In allen sechs Studien, die in das systematische Cochrane Review von 2013 zur Inhalation erwärmter, angefeuchteter Luft bei Erkältungen eingeschlossen wurden, wurde wassergesättigte Luft (Luftfeuchtigkeit 100 %) mit deutlich niedrigeren Temperaturen (40 bis 47 °C) zur Erwärmung des Nasen- und Rachenraumes benutzt.⁵⁶ Im Gegensatz dazu wurde in der vorliegenden Studie 90 °C heiße, trockene Luft (Luftfeuchtigkeit 20 %) verwendet. Die Reviewautoren sahen bei drei Studien mit positivem Effekt und drei Studien ohne Nutzen keine ausreichende Evidenz vorliegen, um die Inhalation heißen Wasserdampfes zur routinemäßigen Therapie von Erkältungssymptomen zu empfehlen. Weder warme, angefeuchtete Luft noch heiße, trockene Luft erwiesen sich als eindeutig wirksam. Daher lässt sich vermuten, dass die Unterschiede im Feuchtigkeitsgehalt und der Temperatur der inhalierten Luft keinen besonders relevanten Einfluss auf die Wirksamkeit haben dürften. Somit unterstützen die Ergebnisse der vorliegenden Studie die Einschätzung der Reviewautoren, dass bislang eine Dampfinhalation zur routinemäßigen Therapie von Erkältungssymptomen nicht zu empfehlen ist.

Implikationen

Akute Infekte der oberen Atemwege verursachen eine hohe Morbidität und erhebliche Kosten, während überzeugende Therapieoptionen ohne Nebenwirkungen bislang fehlen. Daher sind neue Therapieansätze zur Linderung von Erkältungssymptomen wünschenswert und von allgemeinem Interesse.

Die vorliegende Studie hat erstmals die Wirksamkeit der Inhalation heißer, trockener Luft in einer Sauna zur Reduktion der Symptome eines akuten Infekts der oberen Atemwege untersucht. Jedoch konnte in dieser Studie kein signifikanter Einfluss auf den Schweregrad der Symptome nachgewiesen werden. In zukünftigen Studien sollten daher einige Aspekte besonders beachtet werden. So sollte das Setting für die gewählte Fragestellung überdacht werden, da in der vorliegenden Studie eine Differenzierung zwischen der Wirkung der Inhalation heißer, trockener Luft und des Effekts des Saunaaufenthalts auf die Symptome des akuten Infekts der oberen Atemwege nicht möglich war. Außerdem sollten eine längere Interventionsdauer und eine höhere Interventionsfrequenz erwogen werden. Um den größtmöglichen Einfluss der Intervention auf die Symptome eines akuten Infekts der oberen Atemwege zu gewähren, ist der Interventionsbeginn in der frühen Phase der Erkrankung nötig. Um dies sicherzustellen, wäre eine Studie mit experimentell induzierten Erkältungen sinnvoll. Zudem besteht in einem solchen Setting kein finanzieller Anreiz möglicherweise falsche Angaben zur Dauer der Symptome zu machen.

Schlussfolgerung

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten, dass die mehrmalige Inhalation heißer, trockener Luft in einer Sauna keinen signifikanten Einfluss auf den Schweregrad der Symptome eines akuten Infekts der oberen Atemwege hatte.

Da die Wirksamkeit der Inhalation erwärmter, angefeuchteter Luft oder trockener, heißer Luft zur Therapie von Erkältungssymptomen weiterhin unklar ist, sollte diese in weiteren qualitativ hochwertigen Studien evaluiert werden.

7 Literaturverzeichnis

1. DIMDI - Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. ICD-10-GM Version 2015, 2015. (accessed 20.08.2015 at <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2015/block-j00-j06.htm>).
2. Denny FW, Jr. The clinical impact of human respiratory virus infections. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(4 Pt 2):S4-12.
3. Monto AS. Epidemiology of viral respiratory infections. *Am J Med* 2002; 112(Suppl 6A):4S-12S.
4. Eccles R. Acute cooling of the body surface and the common cold. *Rhinology* 2002; 40(3):109-114.
5. Johnson C, Eccles R. Acute cooling of the feet and the onset of common cold symptoms. *Fam Pract* 2005; 22(6):608-613.
6. Heikkinen T, Jarvinen A. The common cold. *Lancet* 2003; 361(9351):51-59.
7. Adams PF, Hendershot GE, Marano MA. Current estimates from the National Health Interview Survey, 1996. *Vital Health Stat* 10 1999;(200):1-203.
8. Fendrick AM, Monto AS, Nightengale B, Sarnes M. The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States. *Arch Intern Med* 2003; 163(4):487-494.
9. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Arbeitsunfähigkeit bei AOK-Pflichtmitgliedern ohne Rentner, 2008. (accessed 21.08.2015 at https://www.gbe-bund.de/gbe10/trecherche.prc_them_rech?tk=3600&tk2=5100&p_uid=gast&p_aid=40335910&p_sprache=D&cnt_ut=1&ut=5100).
10. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Die 10/20/50 Erkrankungen mit den längsten Arbeitsunfähigkeitszeiten in Tagen bei AOK-Pflichtmitgliedern ohne Rentner, 2008. (accessed 21.08.2015 at https://www.gbe-bund.de/gbe10/trecherche.prc_them_rech?tk=3600&tk2=5100&p_uid=gast&p_aid=40335910&p_sprache=D&cnt_ut=1&ut=5100).
11. Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. Der Arzneimittelmarkt in Deutschland in Zahlen, 2013. (accessed 01.05.2014 at <https://www.bah-bonn.de/index.php?eID=dumpFile&t=f&f=4089&token=3ec3eb2533e1c4c5ab6a42e783f0651d200c7e08>).
12. Dolin R. Infections due to DNA and RNA respiratory viruses - Common viral respiratory infections and severe acute respiratory syndrome (SARS). In Fauci A, Braunwald E, Kasper D et al., eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. New York: McGraw-Hill, 2008: 1120.
13. Arruda E, Pitkaranta A, Witek TJ, Jr., Doyle CA, Hayden FG. Frequency and natural history of rhinovirus infections in adults during autumn. *J Clin Microbiol* 1997; 35(11):2864-2868.
14. Feuillet F, Lina B, Rosa-Calatrava M, Boivin G. Ten years of human metapneumovirus research. *J Clin Virol* 2012; 53(2):97-105.

15. van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de GR, Fouchier RA, Osterhaus AD. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001; 7(6):719-724.
16. Turner RB. Epidemiology, pathogenesis, and treatment of the common cold. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78(6):531-539.
17. Gwaltney JM, Jr., Moskalski PB, Hendley JO. Hand-to-hand transmission of rhinovirus colds. *Ann Intern Med* 1978; 88(4):463-467.
18. Hendley JO, Gwaltney JM, Jr. Mechanisms of transmission of rhinovirus infections. *Epidemiol Rev* 1988; 10:243-258.
19. D'Alessio DJ, Meschievitz CK, Peterson JA, Dick CR, Dick EC. Short-duration exposure and the transmission of rhinoviral colds. *J Infect Dis* 1984; 150(2):189-194.
20. D'Alessio DJ, Peterson JA, Dick CR, Dick EC. Transmission of experimental rhinovirus colds in volunteer married couples. *J Infect Dis* 1976; 133(1):28-36.
21. Meschievitz CK, Schultz SB, Dick EC. A model for obtaining predictable natural transmission of rhinoviruses in human volunteers. *J Infect Dis* 1984; 150(2):195-201.
22. Jacobs SE, Lamson DM, St GK, Walsh TJ. Human rhinoviruses. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26(1):135-162.
23. Winther B, Brofeldt S, Christensen B, Mygind N. Light and scanning electron microscopy of nasal biopsy material from patients with naturally acquired common colds. *Acta Otolaryngol* 1984; 97(3-4):309-318.
24. Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *Lancet Infect Dis* 2005; 5(11):718-725.
25. Roxas M, Jurenka J. Colds and influenza: a review of diagnosis and conventional, botanical, and nutritional considerations. *Altern Med Rev* 2007; 12(1):25-48.
26. Harris JM, Gwaltney JM, Jr. Incubation periods of experimental rhinovirus infection and illness. *Clin Infect Dis* 1996; 23(6):1287-1290.
27. Lessler J, Reich NG, Brookmeyer R, Perl TM, Nelson KE, Cummings DA. Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2009; 9(5):291-300.
28. Jackson GG, Dowling HF, Spiesman IG, Boand AV. Transmission of the common cold to volunteers under controlled conditions. I. The common cold as a clinical entity. *AMA Arch Intern Med* 1958; 101(2):267-278.
29. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med* 2000; 160(21):3243-3247.
30. Allan GM, Arroll B. Prevention and treatment of the common cold: making sense of the evidence. *CMAJ* 2014; 186(3):190-199.
31. Arroll B. Common cold. *Clin Evid (Online)* 2011; pii: 1510.

32. Fashner J, Ericson K, Werner S. Treatment of the common cold in children and adults. *Am Fam Physician* 2012; 86(2):153-159.
33. Hayden FG, Herrington DT, Coats TL, Kim K, Cooper EC, Villano SA, Liu S, Hudson S, Pevear DC, Collett M, McKinlay M. Efficacy and safety of oral pleconaril for treatment of colds due to picornaviruses in adults: results of 2 double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Clin Infect Dis* 2003; 36(12):1523-1532.
34. Turner RB, Wecker MT, Pohl G, Witek TJ, McNally E, St GR, Winther B, Hayden FG. Efficacy of tremacamra, a soluble intercellular adhesion molecule 1, for experimental rhinovirus infection: a randomized clinical trial. *JAMA* 1999; 281(19):1797-1804.
35. Jefferson TO, Tyrrell D. Antivirals for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (3):CD002743.
36. Eccles R, Meier C, Jawad M, Weinmullner R, Grassauer A, Prieschl-Grassauer E. Efficacy and safety of an antiviral Iota-Carrageenan nasal spray: a randomized, double-blind, placebo-controlled exploratory study in volunteers with early symptoms of the common cold. *Respir Res* 2010; 11:108. doi: 10.1186/1465-9921-11-108.
37. Ludwig M, Enzenhofer E, Schneider S, Rauch M, Bodenteich A, Neumann K, Prieschl-Grassauer E, Grassauer A, Lion T, Mueller CA. Efficacy of a Carrageenan nasal spray in patients with common cold: a randomized controlled trial. *Respir Res* 2013; 14(1):124.
38. Eccles R, Martensson K, Chen SC. Effects of intranasal xylometazoline, alone or in combination with ipratropium, in patients with common cold. *Curr Med Res Opin* 2010; 26(4):889-899.
39. Sutter AI, Lemiengre M, Campbell H, Mackinnon HF. Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3):CD001267.
40. Kim SY, Chang YJ, Cho HM, Hwang YW, Moon YS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (9):CD006362. doi: 10.1002/14651858.CD006362.pub4.
41. De Sutter AI, van Driel ML, Kumar AA, Lesslar O, Skrt A. Oral antihistamine-decongestant-analgesic combinations for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (2):CD004976.
42. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (11):CD001831. doi: 10.1002/14651858.CD001831.pub5.
43. Freestone C, Eccles R. Assessment of the antitussive efficacy of codeine in cough associated with common cold. *J Pharm Pharmacol* 1997; 49(10):1045-1049.
44. Lee PCL, Jawad MS, Eccles R. Antitussive efficacy of dextromethorphan in cough associated with acute upper respiratory tract infection. *J Pharm Pharmacol* 2000; 52(9):1137-1142.
45. Kenealy T, Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (6):CD000247. doi: 10.1002/14651858.CD000247.pub3.

46. Karsch-Volk M, Barrett B, Kiefer D, Bauer R, Ardjomand-Woelkart K, Linde K. Echinacea for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (2):CD000530. doi: 10.1002/14651858.CD000530.pub3.
47. Timmer A, Gunther J, Motschall E, Rucker G, Antes G, Kern WV. Pelargonium sidoides extract for treating acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (10):CD006323. doi: 10.1002/14651858.CD006323.pub3.
48. Lizogub VG, Riley DS, Heger M. Efficacy of a pelargonium sidoides preparation in patients with the common cold: a randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. *Explore (NY)* 2007; 3(6):573-584.
49. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (1):CD000980. doi: 10.1002/14651858.CD000980.pub4.
50. Singh M, Das RR. Zinc for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (6):CD001364. doi: 10.1002/14651858.CD001364.pub4.
51. Saketkhoo K, Januszkiewicz A, Sackner MA. Effects of drinking hot water, cold water, and chicken soup on nasal mucus velocity and nasal airflow resistance. *Chest* 1978; 74(4):408-410.
52. Sanu A, Eccles R. The effects of a hot drink on nasal airflow and symptoms of common cold and flu. *Rhinology* 2008; 46(4):271-275.
53. Liener K, Leiacker R, Lindemann J, Rettinger G, Keck T. Nasal mucosal temperature after exposure to cold, dry air and hot, humid air. *Acta Otolaryngol* 2003; 123(7):851-856.
54. Lwoff A. Death and transfiguration of a problem. *Bacteriol Rev* 1969; 33(3):390-403.
55. Conti C, De MA, Mastromarino P, Tomao P, Santoro MG. Antiviral effect of hyperthermic treatment in rhinovirus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43(4):822-829.
56. Singh M, Singh M. Heated, humidified air for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (6):CD001728. doi: 10.1002/14651858.CD001728.pub5.
57. Tyrrell D, Barrow I, Arthur J. Local hyperthermia benefits natural and experimental common colds. *BMJ* 1989; 298(6683):1280-1283.
58. Ophir D, Elad Y. Effects of steam inhalation on nasal patency and nasal symptoms in patients with the common cold. *Am J Otolaryngol* 1987; 8(3):149-153.
59. Forstall GJ, Macknin ML, Yen-Lieberman BR, Medendorp SV. Effect of inhaling heated vapor on symptoms of the common cold. *JAMA* 1994; 271(14):1109-1111.
60. Hendley JO, Abbott RD, Beasley PP, Gwaltney JM, Jr. Effect of inhalation of hot humidified air on experimental rhinovirus infection. *JAMA* 1994; 271(14):1112-1113.
61. Macknin ML, Mathew S, Medendorp SV. Effect of inhaling heated vapor on symptoms of the common cold. *JAMA* 1990; 264(8):989-991.
62. Deutscher Sauna-Bund e.V. Sauna - mehr als Wellness!, 2015. (accessed 18.06.2015 at http://www.saunabund-ev.de/fileadmin/saunabund/bilder/pdf/Neu/Sauna_Wellness.pdf).

63. Mehl E. Ein neues Bild der Weltgeschichte des Steinschwitzbades, zugleich eine kurze Sauna-Literaturgeschichte. *Sauna Arch* 1966; 4:69-79.
64. Deutscher Sauna-Bund e.V. Saunabaden - zwei Definitionen, verbindlich verabschiedet in Zusammenarbeit mit der International Sauna Association auf dem 12. Internationalen Sauna-Kongress, Bad Aachen, 1999. (accessed 21.08.2015 at <http://www.saunabund-ev.de/index.php?id=631>).
65. Hannuksela ML, Ellahham S. Benefits and risks of sauna bathing. *Am J Med* 2001; 110(2):118-126.
66. Deutscher Sauna-Bund e.V. Die Sauna als Wechselbad, 2015. (accessed 24.08.2015 at <http://www.saunabund-ev.de/index.php?id=632>).
67. Kukkonen-Harjula K, Kauppinen K. Health effects and risks of sauna bathing. *Int J Circumpolar Health* 2006; 65(3):195-205.
68. Crinnion WJ. Sauna as a valuable clinical tool for cardiovascular, autoimmune, toxicant-induced and other chronic health problems. *Altern Med Rev* 2011; 16(3):215-225.
69. Kauppinen K. Facts and fables about sauna. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 813:654-662.
70. Lindner M, Brinkhaus B. Die Sauna. *Phys Rehab Kur Med* 2000; 10(05):165-175.
71. Conradi E, Eisermann P, Steglich HD. Die Beeinflussung des Wärmehaushalts durch regelmäßigen Saunabesuch von Schulkindern als Teil einer Prophylaxe gegen akute respiratorische Infekte. *Int Sauna Arch* 1986; 3:5-8.
72. Conradi E, Brenke R, Philipp S. Häufigkeit akuter respiratorischer Erkrankungen und sekretorisches Immunglobulin A im Speichel unter dem Einfluß regelmäßigen Saunabadens von Kindern. *Phys Rehab Kur Med* 1992; 2(1):19-21.
73. Eienkel D. Verbesserung des Gesundheitszustandes von Kindergartenkindern im Kreis Annaberg durch den regelmäßigen Besuch einer Betriebssauna. *Z Ärztl Fortbild (Jena)* 1977; 71(22):1069-1071.
74. Mikoášek A. Einige Beobachtungen über den Einfluss der Sauna auf den Gesundheitszustand bei Kindern. *Sauna Arch* 1969; 7:1-4.
75. Schaffranek L. Auswirkung der Sauna auf die Häufigkeit der Erkältungskrankheiten und die Arbeitsunfähigkeitsdauer. *Sauna Arch* 1968; 6:23.
76. Ernst E, Pecho E, Wirz P, Saradeth T. Regular sauna bathing and the incidence of common colds. *Ann Med* 1990; 22(4):225-227.
77. Gastl G, Födinger A, Egg D, Herold M. Wirkung von Hyperthermie im Saunabad auf die natürliche Immunität. *Int Sauna Arch* 1985; 1:5-8.
78. Brenke R. Neuere immunologische Befunde zur Erklärung der abhärtenden Wirkung der Sauna. *Int Sauna Arch* 1992; 9:129-135.
79. Laitinen LA, Lindqvist A, Heino M. Lungs and ventilation in sauna. *Ann Clin Res* 1988; 20(4):244-248.

80. Ryšánková J. Mucociliar transport of nasal mucosa during sauna bathing. *Int Sauna Arch* 1988; 5:137-139.
81. Brenke R, Conradi E, Krause H, Porstmann B. Lokale Immunabwehr und Sauna - dargestellt an der Immunglobulin-A-Konzentration im Speichel. *Int Sauna Arch* 1985; 2:1-4.
82. Ryšánková J, Ryšánek D. Secretory antibodies in nasal secretion during sauna bathing. *Int Sauna Arch* 1988; 5:141-143.
83. Unperfekthaus. Angezogen-Sauna, 2007. (accessed 27.04.2013 at <http://www.unperfekthaus.de/projekte/angezogen-sauna>).
84. emea - European Medicines Agency. ICH Topic E 6 (R1) Guideline for Good Clinical Practice - Step 5 - Note for Guidance on Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95), 2002. (accessed 27.11.2012 at http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf).
85. WMA - World Medical Association. Declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996. *JAMA* 1997; 277(11):925-926.
86. Eby GA, Davis DR, Halcomb WW. Reduction in duration of common colds by zinc gluconate lozenges in a double-blind study. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 25(1):20-24.
87. Mossad SB, Macknin ML, Medendorp SV, Mason P. Zinc gluconate lozenges for treating the common cold. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Intern Med* 1996; 125(2):81-88.
88. Mossad SB. Effect of zincum gluconicum nasal gel on the duration and symptom severity of the common cold in otherwise healthy adults. *QJM* 2003; 96(1):35-43.
89. Prasad AS, Fitzgerald JT, Bao B, Beck FW, Chandrasekar PH. Duration of symptoms and plasma cytokine levels in patients with the common cold treated with zinc acetate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 133(4):245-252.
90. Prasad AS, Beck FW, Bao B, Snell D, Fitzgerald JT. Duration and severity of symptoms and levels of plasma interleukin-1 receptor antagonist, soluble tumor necrosis factor receptor, and adhesion molecules in patients with common cold treated with zinc acetate. *J Infect Dis* 2008; 197(6):795-802.
91. Huskisson EC, Scott J. VAS Visuelle Analog-Skalen; auch VAPS Visual Analogue Pain Scales, NRS Numerische Rating-Skalen; Mod. Kategoriale Skalenskalen. In Westhoff G, ed. *Handbuch psychosozialer Meßinstrumente - ein Kompendium für epidemiologische und klinische Forschung zu chronischer Krankheit*. Göttingen: Hogrefe, 1993: 881-885.
92. Lara-Munoz C, De Leon SP, Feinstein AR, Puente A, Wells CK. Comparison of three rating scales for measuring subjective phenomena in clinical research. I. Use of experimentally controlled auditory stimuli. *Arch Med Res* 2004; 35(1):43-48.
93. Ponce de LS, Lara-Munoz C, Feinstein AR, Wells CK. A comparison of three rating scales for measuring subjective phenomena in clinical research. II. Use of experimentally controlled visual stimuli. *Arch Med Res* 2004; 35(2):157-162.

94. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17(1):1-12.
95. Lydick E, Epstein RS, Himmelberger D, White CJ. Area under the curve: a metric for patient subjective responses in episodic diseases. *Qual Life Res* 1995; 4(1):41-45.
96. Barrett B, Locken K, Maberry R, Schwamman J, Brown R, Bobula J, Stauffacher EA. The Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey (WURSS): a new research instrument for assessing the common cold. *J Fam Pract* 2002; 51(3):265.
97. Barrett B, Brown R, Mundt M, Safdar N, Dye L, Maberry R, Alt J. The Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey is responsive, reliable, and valid. *J Clin Epidemiol* 2005; 58(6):609-617.
98. Barrett B, Brown RL, Mundt MP, Thomas GR, Barlow SK, Highstrom AD, Bahrainian M. Validation of a short form Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey (WURSS-21). *Health Qual Life Outcomes* 2009; 7:76. doi: 10.1186/1477-7525-7-76.
99. Obasi CN, Brown RL, Barrett BP. Item reduction of the Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey (WURSS-21) leads to the WURSS-11. *Qual Life Res* 2013; doi: 10.1007/s11136-013-0561-z.
100. Barrett, B. Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey (WURSS). Department of Family Medicine University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, 2015. (accessed 22.08.2015 at <http://www.fammed.wisc.edu/research/external-funded/wurss>).
101. Barrett B, Brown R, Volland R, Maberry R, Turner R. Relations among questionnaire and laboratory measures of rhinovirus infection. *Eur Respir J* 2006; 28(2):358-363.
102. Gwaltney JM, Jr., Hendley JO, Simon G, Jordan WS, Jr. Rhinovirus infections in an industrial population. II. Characteristics of illness and antibody response. *JAMA* 1967; 202(6):494-500.
103. Gwaltney JM, Jr., Hendley JO, Patrie JT. Symptom severity patterns in experimental common colds and their usefulness in timing onset of illness in natural colds. *Clin Infect Dis* 2003; 36(6):714-723.
104. Gwaltney JM, Jr., Buier RM, Rogers JL. The influence of signal variation, bias, noise and effect size on statistical significance in treatment studies of the common cold. *Antiviral Res* 1996; 29(2-3):287-295.
105. Di Blasi Z, Kleijnen J. Context effects. Powerful therapies or methodological bias? *Eval Health Prof* 2003; 26(2):166-179.
106. Brinkhaus B, Pach D, Ludtke R, Willich SN. Who controls the placebo? Introducing a Placebo Quality Checklist for pharmacological trials. *Contemp Clin Trials* 2008; 29(2):149-156.
107. Kaptchuk TJ. Powerful placebo: the dark side of the randomised controlled trial. *Lancet* 1998; 351(9117):1722-1725.
108. Barrett B, Brown R, Rakel D, Rabago D, Marchand L, Scheder J, Mundt M, Thomas G, Barlow S. Placebo effects and the common cold: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med* 2011; 9(4):312-322.

109. Eccles R. The powerful placebo in cough studies? *Pulm Pharmacol Ther* 2002; 15(3):303-308.
110. Eccles R. Importance of placebo effect in cough clinical trials. *Lung* 2010; 188(Suppl 1):S53-61. doi: 10.1007/s00408-009-9173-3. Epub 2009 Sep 16.

8 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Bettina Knöchel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Wirksamkeit der Inhalation heißer, trockener Luft bei akuten Infekten der oberen Atemwege – eine randomisierte kontrollierte Studie* selbstständig und ohne nicht offen gelegte 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

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

Berlin, den 16.11.2015

.....
Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Bettina Knöchel hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Pach D, Knöchel B, Lüdtke R, Wruck K, Willich SN, Witt CM. Visiting a sauna: does inhaling hot dry air reduce common cold symptoms? A randomised controlled trial. Med J Aust 2010 Dec 6/20; 193(11/12):730-734.

Beitrag im Einzelnen:

Mitwirkung bei der Planung der Studie, Patientenrekrutierung, Durchführung der Studie, Datenerhebung und Dateneingabe, Mitwirkung bei der Dateninterpretation, Mitarbeit beim Verfassen des Manuskriptes

.....
Unterschrift, Datum und Stempel der betreuenden Hochschullehrerin

.....
Unterschrift der Doktorandin

9 Curriculum Vitae

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

10 Publikationsliste

Pach D, Knöchel B, Lüdtke R, Wruck K, Willich SN, Witt CM. Visiting a sauna: does inhaling hot dry air reduce common cold symptoms? A randomised controlled trial. Med J Aust 2010 Dec 6/20; 193(11/12):730-734.

11 Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Betreuer Dr. med. Daniel Pach, der mit seinem großen persönlichen Engagement und seiner steten zuverlässigen Hilfe sowie dem kritischen Korrekturlesen wesentlich zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen hat.

Meiner Doktormutter Prof. Dr. med. Claudia M. Witt, MBA danke ich herzlich für die vielen wertvollen Anregungen und konstruktiven Diskussionen.

Für die großartige und vielfältige Unterstützung bei der Durchführung und Auswertung der Studie danke ich besonders herzlich Beatrice Eden, Iris Bartsch, Katja Icke und Dörthe Gaettens. Dipl. stat. Rainer Lüdtko von der Karl und Veronica Carstens Stiftung danke ich für die statistische Analyse.

Meinen Eltern gilt mein ganz besonders herzlicher Dank dafür, dass sie mir das Studium ermöglicht und mich stets unterstützt haben.