

Aus dem Nordwestdeutschen Rheumazentrum
St. Josef-Stift Sendenhorst
ehemal. Leiter: Prof. Dr. med. Reinhard Fricke
Jetzt: wissenschaftlicher Leiter Weserland-Klinik
Bad Seebach, Vlotho

**Auswirkungen einer Ganzkörperkältetherapie von -80°C , 2 min.
auf T-Lymphozytenpopulation im peripheren Blut bei der
Rheumatoiden Arthritis (Chronischen Polyarthritits)**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae
der medizinischen Fakultät
der westfälischen Wilhelms-Universität
zu Münster in Westfalen

Vorgelegt von
Moheb, Afshin
aus Teheran/ Iran

2006

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Westfälische Wilhelms-Universität Münster

Dekan:

1.Berichterstatter:

2.Berichterstatter:

Univ.-Prof. Dr. H. Jürgens

Univ.-Prof. Dr. R. Fricke

Priv.-Doz. Dr. M. Gaubitz

Tag der mündlichen Prüfung: 30.10.2006

Aus dem Nordwestdeutschen Rheumazentrum
St. Josef-Stift Sendenhorst
ehemal. Leiter: Prof. Dr. med. Reinhard Fricke
Referent: Univ.-Prof. Dr. R. Fricke Koreferent: Priv.-Doz. Dr. M. Gaubitz

Zusammenfassung

Auswirkung einer Ganzkörperkältetherapie von -80°C, 2 min. auf T-Lymphozytenpopulation im peripheren Blut bei der Rheumatoiden Arthritis Afshin Moheb

In der vorliegenden Studie wurde als Ziel untersucht, wie sich eine einmalige Ganzkörperkältetherapie (GKKT) bei einer Temperatur von -80°C in 2 min. , die zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen, wie z.B. der Rheumatoiden Arthritis (Chronische Polyarthritits) oder Spondylitis Ankylosans eingesetzt wird, auf die Lymphozytenpopulation und insbesondere auf das Verhältnis von T4-Lymphozyten zu T8- Lymphozyten im Sinne einer Immunmodulation im peripheren Blut von Patienten mit Chronischer Polyarthritits und gesunden Probanden auswirkt. Gleichzeitig wurden Verschiebungen der Leukozyten und Lymphozyten nach GKKT überprüft. Die damit gewonnenen Resultate wurden dann mit den Resultaten früherer Untersuchungen gleichen Versuchsaufbaus verglichen, die jedoch bei einer Temperatur von -120°C±5°C und -60°C±5°C durchgeführt wurden. Frühere Studien hatten bei Patienten mit Chronischer Polyarthritits unter GKKT bei -120°C±5°C einen Abfall von T-Helfer-Lymphozyten und einen Anstieg von T-Suppressor-Lymphozyten über 3 Stunden nachgewiesen (POHLEN; B. DISS.1994; FRYE, K. DISS. 1996).

Die Studie von Linnemann (1996) belegt allerdings eindeutig, dass eine GKKT bei -60°C±5°C keinen Einfluss auf die T-Zellpopulation bei der Therapie der Chronischen Polyarthritits bewirkt. Da die Schwelle zu einer immunmodulierenden Wirkung zwischen -60°C und -120°C zu suchen ist, wurde in dieser Studie mit den gleichen Rahmenbedingungen und demselben Versuchsaufbau, wie bei den vorausgegangenen Studien, Patienten mit Chronischer Polyarthritits nach einer einmaligen GKKT mit einer Temperatur von -80°C±5°C, 2 min. untersucht. Entsprechend den erhobenen Resultaten war ein signifikanter Einfluss bei der Kontrollgruppe nicht zu erkennen. Die Ausgangswerte der T-Helfer-Lymphozyten bei der Patientengruppe lagen im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich höher. Die Untersuchungsergebnisse nach einer einmaligen GKKT bei einer Temperatur von -80°C±5°C, 2 min. zeigten keinen signifikanten Abfall der T4-Lymphozytenwerte bzw. des Verhältnisses (CD4+/CD8+) bis zu 4 Stunden nach GKKT. Es wurde auch keine subjektive Schmerzlinderung oder Bewegungsbesserung in der Patientengruppe beobachtet.

Tag der mündlichen Prüfung: 30.10.2006

In aller Liebe gewidmet meinem treuen und wundervollen Engel
SHILA

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Physiologische Grundlagen	7
2.1. Wärmehaushalt und Temperaturregulierung	7
2.2. Hypothermie	12
2.3. Physiologie der Kältetherapie	13
2.4. Therapeutische Wirkungen der Kältetherapie	17
2.4.1. Antiphlogistische Wirkung	17
2.4.2. Antiödematöse Wirkung	18
2.4.3. Analgetische Wirkung	18
2.4.4. Funktionsverbesserung und Kraftzuwachs	20
2.4.5. Muskelspasmusminderung und Muskelaktivierung	20
2.5. Ganzkörperkältetherapie	24
2.5.1. Physiologische und therapeutische Wirkungen der Ganzkörperkältetherapie (GKKT)	26
3. Immunologische Reaktionen bei der Rheumatoiden Arthritis	31
3.1. Grundlagen zum Verständnis der Rolle der T-Lymphozyten	31
3.2. Rheumatoide Arthritis	33
3.3. Lymphozytenverhalten bei der Rheumatoiden Arthritis	44
4. Die Kältekammer	46
4.1. Die Kältekammerbehandlung	50
5. Die Methodik	51
5.1. Probandengut	51
5.2. Einschlusskriterien	51
5.3. Ausschlusskriterien	52
5.4. Probengewinnung	52

5.5. Bestimmung der Blutzellen	52
5.6. Differenzierung der Lymphozytensubpopulationen	52
CD4+-T-Lymphozyten und CD8+-T-Lymphozyten	
5.7. Verwendete Reagenzien	55
5.8. Verwendete Apparatur	55
5.9. Untersuchungsaufbau	55
5.10. Datenverarbeitung und Auswertungsmethoden	56
6. Diskussion und Schlussfolgerung	58
7. Ergebnisse	61
7.1. Diagramme	62
8. Literaturverzeichnis	67
9. Danksagung	81
10. Lebenslauf	82
11. Anhang	I-xxviii

1. Einleitung

Die therapeutische Anwendung von Kälte gehört zu den ältesten in der Medizin gebräuchlichen Behandlungsmethoden. "Die Kältetherapie zur Unterdrückung von Entzündungen und Behandlung frischer Verletzungen und zahlreicher anderer Erkrankungen in verschiedenen Formen ist seit dem Altertum bekannt. Wie im Corpus Hippocraticum beschrieben, ließ sich Hippokrates (460-377 v. Chr.) vom Olymp Eis bringen, um Krankheiten zu behandeln. "Eis- und Schneeanwendungen gingen bei ihm auch zahlreichen Operationen voraus"(BANKHOFF, G. 1944; entnommen SCHRÖDER et al 1995) Paracelsus führte später diese Behandlungsmethode ebenso ein"(SCRÖDER et al 1995). "Auch der persische Arzt AVICENNA (980-1070) machte sich die anästhetisierende Wirkung von Schnee und Eiswasser zunutze"(Robinson, V. 1950; entnommen aus SCHRÖDER et al 1995). Nach ihm benutzte der Anatom und Chirurg MARCO AURELIO SEVERINO (1580-1656) mit Schnee gefüllte Behälter zur Unterkühlung der Haut vor Operationen (BARTHOLINI, T. 1661; entnommen aus SCRÖDER et al 1995).

LARREY (1766-1862), ein leitender Militärchirurg unter Napoleon, berichtete in seinen Memoiren von weitgehend schmerzfrei durchgeführten Amputationen bei verwundeten Soldaten bei herrschenden Außentemperaturen von niedriger als -10°C .

Der französische Chirurg BONNET(1809-1858) berichtete über einen erheblichen Rückgang sowohl der Schmerzen als auch der Schwellung nach Sprunggelenkdistorsionen unter Kältetherapie. Er konstruierte einen Apparat zur anhaltenden Irrigation einer hochgelagerten Extremität mit kaltem bzw. Eiswasser (entnommen aus SCRÖDER et al 1995).

Als physikalisches Therapieverfahren bei Gelenkerkrankungen wird die Kältetherapie schon in 17. Jh. erwähnt; 1649 empfahl HERMANN VON HEYDEN Kaltwasserbäder der betroffenen Extremitäten. Zwanzig Jahre später berichtete BARTHOLINI über die Anwendung dieser Behandlungsmethode in Spanien. Im 18. Jahrhundert behandelte BARRABE geschwollene Gelenke mit der Kälte. "Im 19. Jahrhundert wurde die Anwendung von Eis zur Behandlung der C.P. und der Gicht eingesetzt"(TRANAVSKY, G 1979, LICHT, S 1982).

Bis zur Mitte des 18. Jahrhunderts blieb man im Wesentlichen auf natürliches Eis angewiesen. WILLIAM CULLEN VON SCHOTTLAND gelang es 1755 erstmals, Eis künstlich herzustellen, damit stand Kälte jetzt im Prinzip erstmals jahreszeitlich unabhängig zur Verfügung.

„JOHN GORRIE erhielt 1850 ein Patent für eine Eismaschine, die erstmals Eis kontinuierlich in größeren Mengen produzierte“ (LICHT, S 1982). Danach erlebte die physikalische Therapie mit Kälte eine Renaissance.

„Zur Behandlung von Entzündungen war vor mehr als 100 Jahren in Deutschland der Eisbeutel beschrieben worden“ (FRICKE, R. 1994).

„In Deutschland wurde die Entwicklung der Kältetherapie vor allem durch den Kieler Chirurg FRIEDRICH VON ESMARSCH (1823-1908) vorangetrieben. Er wendete trockene Kälte über Tage und Wochen nach Operationen, Entzündungen und bei rheumatischen Erkrankungen an. Dazu benutzte er Eisbeutel und spezielle, an die Form der zu kühlenden Körperteile angepasste Wasserkästen, auf die z.B. Arme oder Beine gelagert wurden. Dabei vermied er die extreme Kälte und längere Anwendung feuchter Kälte. Seine Vorliebe für die Kältebehandlung brachte ihm in der Bevölkerung den Spitznamen „Fiete Eisbeutel“ ein“ (ESMARSCH, F 1861; entnommen aus SCRÖDER et al 1995).

In den folgenden Jahrzehnten verzeichnete die medizinische Kryotherapie nicht nur eine empirische sondern auch zunehmend methodisch-wissenschaftliche Entwicklung. Demzufolge bietet die Kryotherapie ein breites Spektrum der Anwendungsmöglichkeiten. Eine mögliche Klassifizierung therapeutisch nutzbarer Effekte durch Kälteanwendungen in der Medizin ist in der Tafel 1 dargestellt (HERZOG, R 1997).

Tab. 1

Kälteanwendung in der Medizin		
Gewebetemperatur	Temperaturabsenkung oberhalb 0 °C	Temperaturabsenkung unterhalb 0 °C
Biophysikalischer Prozeß	Abkühlen	Gefrieren / Auftauen
Biomedizinische Effekte	<ul style="list-style-type: none"> – Schmerzlinderung – Gelenkfunktionsverbesserung – Entzündungshemmung – Muskelaktivierung – Abbau Muskelverspannungen 	<ul style="list-style-type: none"> – Zellkonservierung – Zellzerstörung – Stimulations-, Inflammationseffekt
Medizinische Anwendung	Physiotherapie (Kryotherapie)	Kryokonservierung Kryotherapie (Kryochirurgie)

Die aktuellen Anwendungsgebiete der Kältetherapie finden sich innerhalb der Rheumatologie bei der Therapie der zahlreichen rheumatischen Erkrankungen sowie innerhalb der Neurologie z.B. bei der Behandlung von spastischen Paresen. Weiterhin gewinnt heutzutage die Kryotherapie in der Orthopädie, der Sportmedizin, Dermatologie sowie der Chirurgie zunehmend an Bedeutung.

„Eine weitere spezielle Anwendung von Kälte bei der Behandlung chronischer Schmerzzustände ist der sogenannte Kälteblock, eine Leitungsanästhesie durch perineural appliziertes -50°C bis -60°C kaltes CO_2 “ (HIEDEL, P 1987; WICHMANN, J; DISS. 1997).

Die Anwendungsformen der lokalen Kryotherapie (entnommen aus SCRÖDER et al 1995):

Industriell gefertigte Kälteträger:

- Kryogelpackungen
- Einmaleispackungen
- Kältespray
- Kühlsysteme
- Kaltgastherapie (mit flüssigem Stickstoff)
- Kältekammertherapie
- Kaltlufttherapie

Natürliche Kälteträger:

- Eiswürfelpackungen
- Eishandtuch
- Eisstäbchen
- Eiswasser
- Kaltwasser
- Lehmpackungen

Die Ausgangstemperaturen der verschiedenen lokalen kryotherapeutischen Verfahren entscheiden über die Anwendungsdauer (Tafel.2).“Sie ist zusätzlich aber auch von der individuellen Toleranz abhängig“ (FRICKE, R 1994; SCHÖN, S. 1986).

„Bei der Anwendung lokaler Kältetherapie sollte zur Vermeidung von Kälteschäden eine Behandlungsdauer von 30 Minuten nicht überschritten werden“ (FRYE, K. 1996).

„1979 nutzte YAMAUCHI erstmals flüssigen Stickstoff, um Temperaturen von bis -180°C zu erreichen. Bei dieser Therapievariante wird ein Kaltgasgemisch aus flüssigem Stickstoff und atmosphärischer Luft therapeutisch genutzt. Es wird trockener Flüssigstickstoff auf Temperaturen bis -190°C heruntergekühlt und über einen Schlauch auf die entzündeten Gelenke geblasen“ (BIRWE et al 1986a). Das erste Gerät nannte er Reiken Cryogenic Machine (SCHÖN, S. 1986).

„Der -180°C kalte Luftstrom mit Trockendruckluft von zwei atü auf den Körperteil geblasen, muss über der Haut bewegt werden (dynamische Behandlung). Die intensive lokale trockene Kälte wird angenehm empfunden (YAMAUCHI et al. 1979). Gleichzeitig werden die Gelenke bzw. Extremitäten bewegt. Extreme Kälte wird von den Patienten gut toleriert (FRICKE, R. 1994).

„YAMAUCHI stellte 1979 auf dem Rheumatologie-Kongress in Wiesbaden erstmals in Europa seine neuartige Stickstoff-Kaltgastherapie mit -180°C vor“ (FRICKE, R. 1981).

1982 wurde diese Methode in Europa erstmals in der Klinik für Rheumatologie, St. Josef-Stift Sendenhorst, unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Fricke angewendet“ (FRICKE, R. 1994).

„Bei den bisherigen kryotherapeutischen Methoden lassen sich Temperaturen nur zwischen 0°C und -15°C erzielen, so dass hier Anwendungszeiten bis zu 30 Minuten nötig sind (Tafel 2), während die Applikationszeit der lokalen Kaltlufttherapie abhängig von der Größe der zu behandelnden Fläche zwischen 1 und 3 Minuten liegt“ (JANSEN, U; 1991).

	Kaltwasser	Schmelzendes Eis	Kryogelbeutel	Kaltluft (Stickstoffgas)		
Anwendung	lokal großflächig	lokal	lokal	lokal	lokal großflächig	Ganzkörper
Temperatur	ca. $+15^{\circ}\text{C}$ bis $+10^{\circ}\text{C}$ wenig wechselnd	$\pm 0^{\circ}\text{C}$ bis 4°C konstant	ca. -12°C wärmer werdend von ca. -12°C bis $+30^{\circ}\text{C}$	-30°C bis -20°C	-180°C bis -140°C konstant	-140°C bis -110°C konstant
Anwendungsdauer	2 - 10 Minuten	1 - 60 Minuten	1 - 30 Minuten	2-3 Minuten	ca. 12 Minute	1-3 Minuten

Tab. 2: Lokale kryotherapeutische Verfahren (Quelle: FRICKE 1986a)

Ein weiteres Gerät besteht aus einem Flüssigkeitsstickstoff enthaltenden Tank, in den ein Thermoelement eingetaucht wird. Dieses kann stufenlos erwärmt werden. Der durch die Verdampfung expandierende Stickstoff wird über einen Schlauch auf die Haut geblasen (FRICKE, R. 1994).

In den letzten Jahren wurden Kaltluftgeräte nach dem Gefrierschrank-Prinzip entwickelt, die die Luft bis auf -30°C abkühlen und auf die Haut blasen. Aufgrund der höheren Temperatur beträgt die Anwendungsdauer 2 bis 3 Minuten.

1978 ging YAMAUCHI dazu über, Luft in einem von Stickstoff gekühlten System auf -100°C bis -180°C abzukühlen und lokal zu applizieren; die Vorrichtung hieß "extreme cold air producer", (SCHÖN, S. 1986).

1980 nutzte YAMAUCHI sein neues Luftabkühlungsverfahren auch zur Ganzkörpertherapie, wobei die kalte Luft in eine Kammer unter Druck eingeblasen wird, in der sich Patienten für einige Sekunden bis Minuten aufhalten. Dieses Verfahren wurde erstmalig am Reiken Rheumatism Village in SüdJapan zur Behandlung der rheumatischen Erkrankungen angewandt (SCHÖN, S. 1986).

„Die therapeutische Wirkung der Kryotherapie wird durch eine Ganzkörperkälteanwendung eine Revolution erfahren. Nachdem YAMAUCHI 1980 die Ganzkörperkältetherapie eingeführt hat, wurde die erste Kältekammer außerhalb Japans 1984 von Westfalen AG erbaut im St.-Josef-Stift Sendenhorst unter der Leitung von Prof. Dr. R. Fricke in Betrieb genommen“ (FRICKE, R 1985, 1989). „Trockene Luft wird in der Kältekammer durch flüssigen Stickstoff über Wärmeaustauscher auf die gewünschte Temperatur zwischen -110°C und -160°C abgekühlt. Täglich wurden dort 40-60 Patienten bei einer Temperatur von -110°C behandelt (FRICKE, R. 1994).

Als Kombinationstherapie wurde die Ganzkörperkältetherapie bis jetzt bei folgenden Erkrankungen erfolgreich eingesetzt:

- entzündlichen Gelenkerkrankungen
- degenerativen Erkrankungen mit sekundär-entzündlichen Komponenten
- Wirbelsäulenerkrankungen, entzündlich-degenerativ
- Rheumatische Weichteilerkrankungen

Die überwiegend positiven Erfahrungen seitens der behandelten Patienten rief eine Vielzahl wissenschaftliche Arbeiten hervor, die die Wirkung der Ganzkörperkältetherapie auf die Gelenk- und Wirbelsäulenfunktion, verschiedene Stoffwechselfparameter, die entzündlichen Laborparameter, Hautveränderungen, Hormone, das subjektives Befinden und den Kreislauf untersuchten.

Die hier vorgestellte Studie befasst sich mit der Auswirkung der Ganzkörperkältetherapie (GKKT) bei einer Temperatur von $-80^{\circ}\text{C}(\pm 5^{\circ}\text{C})$

auf die Verteilung der zellulären Komponenten im peripheren Blut bei Patienten mit chronischer Polyarthritits im Vergleich mit einer Gruppe gesunder Probanden. Im Einzelnen werden die Veränderungen der T-Lymphozytenpopulation allgemein, das Verhältnis der beiden Subpopulationen CD4⁺-T-Lymphozyten und CD8⁺-T-Lymphozyten und Verschiebungen der Leukozyten- und Lymphozytenkonzentrationen untersucht.

2. Physiologische Grundlagen

2.1. Wärmehaushalt und Temperaturregulierung

„Alle biologischen Lebewesen sind neben vielen anderen Umwelteinflüssen auch in besonderem Maße Temperatureinwirkungen ausgesetzt. Solche Lebewesen, die einen niedrigen Stoffwechselumsatz (Bradymetabolismus) und damit eine niedrige Wärmebildung besitzen, und deren Körpertemperatur mit der Umgebungstemperatur wechselt (z.B. Fische oder Reptilien), werden als wechselwarme (poikilotherme) Lebewesen bezeichnet. Gleichwarme (homoiotherme) Lebewesen sind dagegen solche Organismen, die ihre Körpertemperatur innerhalb eines weiten Bereiches unterschiedlicher Umgebungstemperaturen durch entsprechende Regelmechanismen konstant zu halten vermögen (Säugetiere, Vögel). Eine wichtige Voraussetzung für die Eigenschaft der Homoiothermie ist ein gegenüber poikilothermen Lebewesen deutlich erhöhter Energieumsatz (Tachy-Metabolismus) mit vermehrter Wärmebildung“ (DEETJEN, P./ SPECKMANN, E.-J. 1994).

„Die Frage, warum die homoiothermen Lebewesen, wie höhere Wirbeltiere und der Mensch, eine Körperkerntemperatur zwischen 36 und 41°C aufrechterhalten, ist bis heute nicht eindeutig geklärt worden. Unbestritten ist jedoch, dass wie alle chemischen Reaktionen die Stoffwechselprozesse im Organismus temperaturabhängig sind. Unter natürlichen Bedingungen gewährleistet die Konstanzhaltung der Körpertemperatur bei den Homoiothermen einen gleichförmigen Aktivitätszustand des Stoffwechsels.

Die Konstanz der Körperkerntemperatur bei Menschen ist nur dann gewährleistet, wenn die beiden entscheidenden Faktoren des Wärmehaushaltes, Wärmebildung und Wärmeabgabe, einander entsprechen und mit einander im Gleichgewicht (geregelter Anpassung) sind. Solange unter Indifferenzbedingungen dieses Gleichgewicht des Wärmehaushaltes gewährleistet ist, fühlt sich der Mensch behaglich.

„Die Wärmebildung erfolgt vor allem im Körperkern, die Wärmeabgabe von der Körperschale. Im Körperkern sind die Organe mit hoher Stoffwechselrate und damit hoher Wärmebildung in der Schädel- sowie in der Brust- und Bauchhöhle konzentriert. Sie bilden aber nur etwa 6% der Körpermasse, sind jedoch mit fast 60% am Gesamtenergieumsatz des ruhenden Organismus beteiligt. Bei Muskelarbeit jedoch ändern sich die Verhältnisse, so dass der Anteil der Kernorgane bei schwerer Arbeit bis auf weniger als 10% zurückgehen kann. In Ruhe ist demnach die Wärmebildung auf das konstantzuhaltende Innere des Körpers konzentriert. Bei körperlicher Arbeit entsteht die zusätzlich anfallende Wärme aber

vorwiegend in der Peripherie selbst, so dass ihr Abtransport erleichtert ist“ (DEETJEN, P./ SPECKMANN, E.-J.1994)

„Die Körperkerntemperatur des Menschen unterliegt einer Tagesperiodik: In den frühen Morgenstunden wird ein Minimum der Kerntemperatur und im Verlauf des Tages ein Anstieg zu einem Maximum am Abend gefunden. Die Periodik bleibt auch nach Ausschalten aller Zeitgeber bestehen, dann allerdings mit einer dem 24 Stunden-Tagesrythmus nur ungefähr entsprechenden, endogenen zirkadianen Periodik. Bei Frauen mit intaktem Ovulationszyklus findet man periodische Änderung der Kerntemperatur um „etwa $+0.5^{\circ}\text{C}$ “ (SCHMIDT, R/THEWS, G 2000) unter dem Einfluss des Progesterons. Neben dem Progesteron haben die Hormone der Schilddrüse und des Nebennierenmarkes Einfluss auf den menschlichen Wärme- und Temperaturhaushalt“ (DEETJEN, P/SPECKMANN, E. E. 1994). Dagegen werden die Temperatur und Ausdehnung auf der Körperschale von der Außentemperatur beeinflusst.

„Die Körperkerntemperatur steigt bei Muskelarbeit proportional zur relativen Leistung an. Die Hauttemperatur kann zu Beginn der Arbeit vorübergehend und regional absinken. Im stationären Zustand bleibt die mittlere Hauttemperatur, unabhängig von der Arbeitsbelastung, eine Funktion der Umgebungstemperatur.

Die im Körperinneren gebildete Wärme gelangt zum kleineren Teil durch Konduktion (Wärmeleitung im Gewebe), zum größeren Teil durch Transport auf dem Blutweg (Konvektion) zur Körperoberfläche. Die Hautdurchblutung regelt den inneren Wärmestrom. Die Isolationskraft der Körperschale erreicht bei minimaler Hautdurchblutung ihr Maximum, das mit der Dicke der Körperschale, speziell der subkutanen Fettschicht, zunimmt. Infolge der parallelen Anordnung der großen Extremitätsgefäße geht auf langer Strecke Wärme von den Arterien auf die begleitenden Venen (Vv. Comitantes) über (Wärmekurzschluss). Das arterielle Blut kühlt daher auf dem Wege durch Arm oder Bein erheblich aus. Das Blut in der A. radialis kann bis zu 8°C kühler sein als in der A. brachialis. In der Kälte erhalten die akralen Gefäßgebiete dadurch vorgekühltes Blut. In der Wärme wird die Haut verstärkt durchblutet, und ein größerer Anteil des rückströmenden Blutes fließt durch oberflächliche Venen. Dies vermindert den Wärmekurzschluss und die Wärmeabgabe wird begünstigt.

Der äußere Wärmestrom weist 4 Komponenten auf: Konduktion (Wärmeleitung), Konvektion (Wärmeabgabe), Strahlung und Evaporation (Wasserverdunstung wie Schwitzen oder Perspiratio insensibilis).

Die subjektiv empfundene Belastung durch Wärme oder Kälte ist von Klimafaktoren wie Lufttemperatur, Strahlungstemperatur, Wind-Geschwindigkeit, Wasserdampfdruck der Luft, Bekleidung und Arbeitsbelastung abhängig“(SCHMIDT, R./ THEWS, G 2000).

„Die Körperkerntemperatur kann nur mit intaktem Zentral- Nervensystem aufrechterhalten werden, wofür temperaturempfindliche Strukturen, die im Körperkern und der Körperschale lokalisiert sind, unverzichtbar sind. Dabei spielen die Kalt- und Warmsensoren der Haut (äußere Messfühler) als unmittelbare Messfühler der Umgebungstemperatur eine ebenso wichtige Rolle wie die Temperatursensoren des Körperkernes (innere Messfühler)“ (RIEDEL, W. 2002).

„Ein wesentlicher Anteil der inneren Thermosensoren ist im Hypothalamus (Regio praeoptica/ vorderer Hypothalamus) lokalisiert, in dem nach gängiger Lehrmeinung das Regelzentrum (essentieller Regler) liegt“(DEETJEN, P/SPECKMANN, E.J. 1994).

“Ein erheblicher Anteil dieser Sensoren (Neurone) sind die sogenannten wärmeempfindlichen Neurone, deren Aktivitätssteigerung mit der Aktivierung eines Entwärmungsmechanismus einhergeht. In geringerer Zahl lassen sich auch kälteempfindliche Neurone nachweisen, deren Aktivität mit sinkender Temperatur zunimmt“(JESSEN, C 1985).

Mit umschriebenen thermischen Reizen wurden weitere Sensoren nachgewiesen, so im unteren Hirnstamm (Mittelhirn und Medulla oblongata) mit einer quantitativ schwächeren (JESSEN, C 1985), und im Rückenmark mit einer dem Hypothalamus vergleichbaren Thermosensitivität“(BRÜCK, K./WÜNNENBERG W. 1970, JESSEN, C 1985, SIMON, E 1974, THAUER R./SIMON E. 1972, SCHMIDT, R.F./THEWS, G 2000).

„Auch hier wurden kälte- und wärmeempfindliche Neurone gefunden“(JESSEN, C 1985).

“Zusätzlich zu den Temperaturmessfühlern im ZNS konnte man Thermosensoren im Bereich der Dorsalwand der Bauchhöhle und der Muskulatur nachweisen“(JESSEN C.1985, SIMON, E 1974).

“Die zahlreichen thermosensorischen Strukturen an vielen Stellen im Körper liefern eine umfassende Information über den thermischen Zustand des Körpers (multiple input System) und ermöglichen deshalb eine genaue Regelung“(SCHMIDT, R./THEWS, G 2000).

„Freie Nervenendigungen stellen das neurophysiologische Korrelat der cutanen Thermorezeptoren dar, die durch dünne markhaltige (A δ) und C-Fasern versorgt werden“(BRÜCK, K 1986).

„Als Faustregel je schneller die Temperaturänderung und je größer die Fläche, umso geringer braucht die Temperaturänderung zu sein, um die Wahrnehmungsschwelle zu erreichen. Bei stärkerer Abkühlung oder Erwärmung gehen Temperaturempfindungen in Schmerz über.“

Kaltrezeptoren sind am empfindlichsten bei normalen Hauttemperaturen um 30°C. Empfindlichkeit und Spontanaktivität nehmen zu höheren oder tieferen Temperaturen hin ab. Unterhalb 10°C und oberhalb 40°C reagieren sie meist nicht mehr. Warmrezeptoren sind im Bereich von 30-45°C aktiv. Die rezeptiven Endstrukturen der Wärmesensoren liegen tiefer in der Dermis als die von Kälterezeptoren“ (Klinke, R/Silbernagel, S 2001)

„Die Bedeutung der kutanen Rezeptoren liegt vor allem in Vorfühleffekten, dass sie Störungen schon im Vorfeld erfassen und Gegenregulationen auslösen, ehe die Störung den Körperkern überhaupt erreicht“ (GOLENHOFEN, K 2000).

„Eine Besonderheit der thermischen Messfühler ist reziproke Verschaltung von Kalt- und Warmafferenzen“ (BLIGH, J 1973).

„Die Thermosensoren der Haut leiten ihre Temperatursignale über die retikuläre, wahrscheinlich multisynaptische Abzweigung des Tractus spinothalamicus zum Hypothalamus“ (SCHMIDT, R./THEWS, G. 2000).

„Aszendierende Signale der Thermosensoren des Rückenmarks wurden im Tractus spinothalamicus“ (WÜNNEBERG, W/BRÜCK, K 1970) bzw. im Vorderseitenstrang nachgewiesen“ (SIMON, E 1974).

„Im Hypothalamus, insbesondere in den kaudalen Anteilen (Area hypothalamica posterior), die selbst keine nennenswerte Thermosensitivität besitzen, erfolgt die Umsetzung von Temperatursignalen in Steuersignale für die thermoregulatorischen Effektoren“ (SCHMIDT, R./THEWS, G 2000).

„Dort werden die Temperatursignale aus der Haut und aus dem Körperkern (Istwert) verrechnet und mit einem ebenfalls im Hypothalamus entstehenden Referenzsignal (Sollwert) verglichen, der durch intrinsische, temperaturunabhängige Neurone vorgegeben wird.“

Weicht die Summe aller von den äußeren und inneren Thermorezeptoren eintreffenden Aktivitäten und das Referenzsignal voneinander ab, werden die autonome, unbewusste Thermoregulation wie Wärmebildung (Kältezittern, zitterfreie Thermogenese), Wärmeabgabe (Änderung der Hautdurchblutung, Schweißsekretion und Pilomotorik) (bei den meisten Tieren äquivalent dem Hecheln) oder bewusste Verhaltensreaktionen induziert. Sie haben stets das Ziel der durch äußere oder innere Störgrößen

verursachen Abweichungen der Körperkerntemperatur entgegenzuwirken“ (Bild 5) [Deetjen, P/ Speckmann, E.J. 1994]

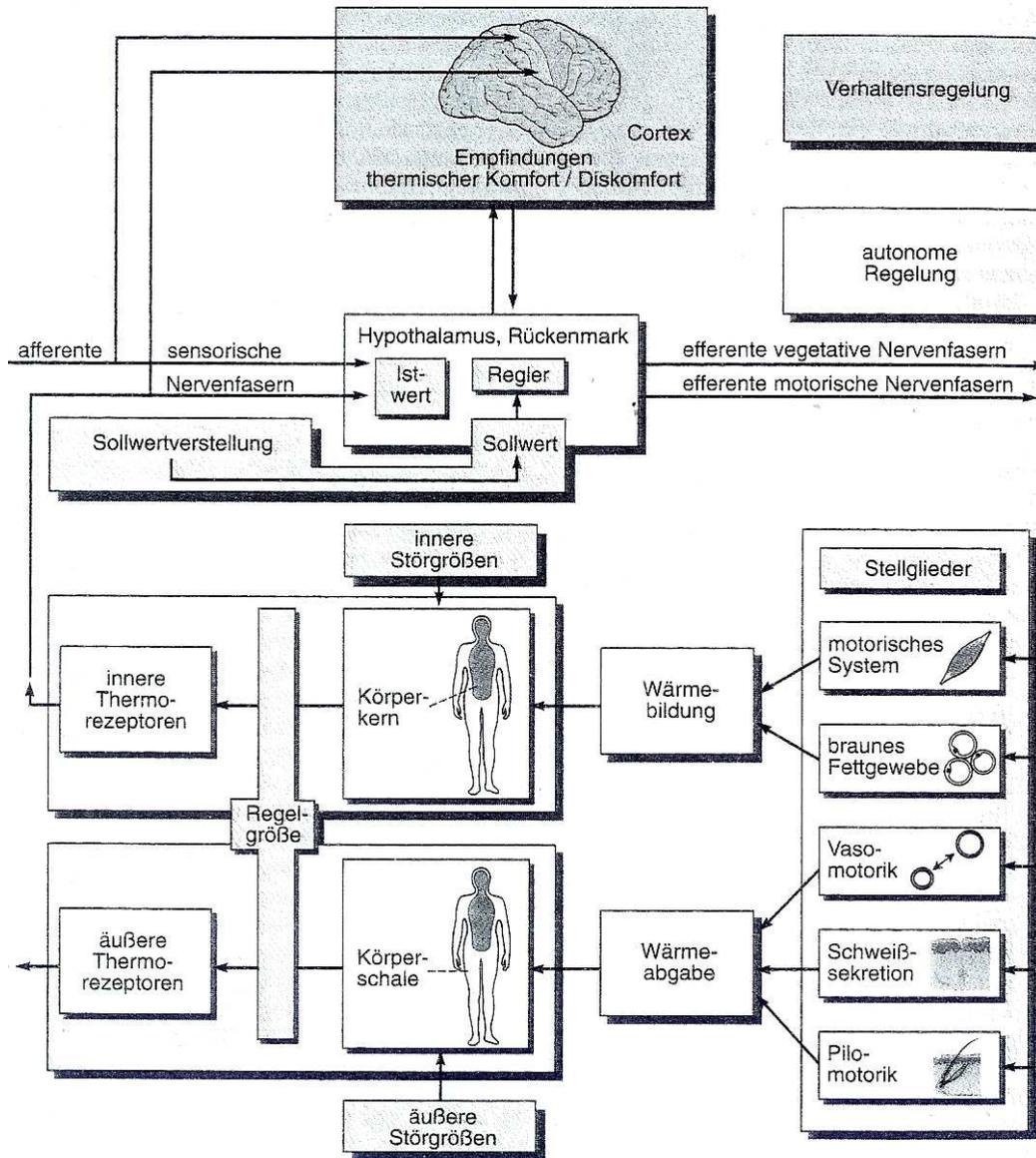


Abb. 1 Schema der Temperaturregulation (Quelle Deetjen, P/Speckmann E. J. 1994)

„Zur Kälteabwehr leitet der Körper regulatorische Maßnahmen ein: Durch Kältezittern und unwillkürliche Steigerung der Muskelspannung und auch durch willkürliche Bewegungen wird maximal bis zum 4-5fachen des Grundumsatzes Wärme produziert.“

Außerdem wird in der Leber durch direkten (sympathischen) Nerveneinfluss der Umfang der Verbrennungsprozesse gesteigert“ (SCHÜTZ, E./SPECKMANN, E. J./CASPER, H. 1982)

Unter der Bedingung einer äußeren Kältebelastung muss die Wärmeabgabe der Hautoberfläche eingeschränkt werden.

Dies wird erreicht durch eine verminderte Hautdurchblutung mittels Vasokonstriktion (LEWIS-Reaktion). Dieser sogenannte „hunting response“ ist als ein reaktiver Schutz gegen dermale Frostschäden anzusehen (LEWIS, T. 1930).

Dadurch sinken die Hauttemperatur und damit auch die Temperaturdifferenz zwischen Haut und Umgebungstemperatur.

Diese beiden Temperaturdifferenzen sind entscheidend für die Höhe der Wärmeabgabe.

„Auf der zellulären Ebene bedingt der Abkühlprozess oberhalb 0°C im Zellgewebe Veränderungen funktioneller und struktureller Zellparameter, so insbesondere der Zellmembranpermeabilität, der Membranstruktur und der Enzymaktivität.

Beim Gefrieren mehrkomponentiger, biologischer Systeme führt der Separationsvorgang des Wassers durch die einsetzende Eisbildung in der Zellsuspension zur Verschiebung stofflicher und thermodynamischer Gleichgewichte, die reversible aber auch irreversible Reaktionen hervorrufen können“ (HERZOG, R. 1997).

2.2. Hypothermie

„Unter Hypothermie versteht man die dem Körper aufgezwungene Senkung der Kerntemperatur unter den unteren Grenzwert des normalen Regelbereich (Sollwert) infolge verminderter Wärmebildung (Kollaps, Hypothyreose, Kachexie) oder als „passive“ Hypothermie- durch allgemeine Abkühlung (akzidentelle) bzw. durch künstlichen Wärmeentzug (induzierte Hypothermie), beim Menschen unter ca. 35-36°C.

Wird die Kälteabwehr überbeansprucht, so sind die Kälteabwehrvorgänge zunächst stark aktiviert, werden aber mit sinkender Körpertemperatur zunehmend gehemmt“ (PSCHYREMBEL, W.1994; SCHMIDT, R./THEWS, G 2000; BLAIR, E. 1964).

Tab. 3: Hypothermie

Klinische Zeichen und Dauer eines tolerierten Kreislaufstillstandes

Körper-Temperatur	klinische Symptome	Tolerierter Kreislauf-Stillstand
36°C	Kältezittern, Kältegefühl	4-10 Min (leichte H.)
35-34°C 33°C	psychische Alteration Kältezittern durch Rigor ersetzt	
30°C	Bewusstseinsverlust, Pupillenerweiterung	10-16 Min (mäßige H.)
28°C	Kammerflimmern, Asystolie oder andere Herzrhythmusstörungen	
27°C	Muskelerschaffung	16-60 Min (tiefe H.)
18-4°C	Isoelektrisches EEG	60-90 Min (ausgeprägte H.)

Quelle PSCHYREMBEL, W: 1994

„Eine zentrale Hypothermie ist von der von Außen aufgezwungen Hypothermie abzugrenzen. Unter einer zentralen Hypothermie versteht man die Senkung des Temperatursollwertes. Eine leichte zentrale Hypothermie ist nicht selten bei älteren Menschen zu finden, wobei die Kerntemperatur bei kühlen, für jüngere Menschen unproblematische Raumtemperaturen, bis auf 35 sinken kann und die Kälteabwehr auf einem niedrigeren Temperaturniveau funktioniert. Diese milde Form der Hypothermie ist wohl als eine zentrale Störung aufzufassen“ (SCHMIDT, R. F/THEWS, G. 2000; GOLENHOFEN, K 2000).

2.3. Physiologie der lokalen Kältetherapie

„Die therapeutische Anwendung von Kälte auf vitales Gewebe wird allgemein in unterschiedlichen medizinischen Bereichen als Kryotherapie

bezeichnet. Nach Matthäus versteht man unter Kryotherapie die Anwendung tiefer Temperaturen zur Erzielung vielfältiger konservativer und chirurgischer Heileffekte“(HERZOG, R. 1997).

Die Senkung der Kerntemperatur im Sinne der Erzeugung einer allgemeinen Hypothermie ist nicht das Ziel der Kryotherapie (SCHMIDT, KL./OTT, VR 1977). Nach SENN (1985) werden die Kälteeinflüsse im Rahmen der Kryotherapie nur in der “thermischen Schale“ des Körpers wirksam.

TAGHAWINEJAD et al. (1986) fanden bei 229 Versuchspersonen nach einmaliger Ganzkörperkältetherapie keinen signifikanten Abfall der Körperkerntemperatur.

FRICKE (1986) betont, dass eine länger dauernde Absenkung der peripheren Temperatur zu lokalen Kälteschäden bis Nekrose führen kann. Ein Absinken der Körperkerntemperatur unter ein Minimum, bzw. eine Auskühlung über längere Zeit kann den Tod zur Folge haben. Eine kurzfristige Kälteanwendung mit Temperaturen um den Gefrierpunkt oder sogar mit extrem niedrigen Temperaturen kann dagegen lokale und allgemeine den Kreislauf stimulierende Wirkungen ausüben und bei einer Reihe pathologischer Veränderungen therapeutisch wirksam sein.

Durch Wärmeentzug im Rahmen der Kryotherapie (lokale- oder Ganzkörperkältetherapie) und damit beabsichtigter Herabsetzung der Haut-, Muskel-, und Gelenktemperatur können vielfältige therapeutische Effekte erreicht werden. Die Wirkung und Intensität der Kältetherapie hängt von der Anwendungsdauer, der Temperaturdifferenz zum zu kühlenden Objekt, der Art der Kältetherapie, sowie der Geschwindigkeit der Abkühlung und Wiedererwärmung des Gewebes ab (JANSEN, U. 1991; OLSON, JE/STRAVINO, VD 1972).“Die Schnelligkeit und das Ausmaß des Eindringens der Kälte in tieferen Gewebsschichten hängen wesentlich von dem Volumen-Oberflächenverhältnis ab. Dementsprechend dringt die Kälte bei einer Kälteanwendung schneller und tiefer im Bereich der Extremitäten ein“(SENN 1985).

BLAIR (1964) teilt die Kälteeinwirkung in 4 Stadien ein: Im ersten Stadium verursacht die lokale Eisapplikation eine rasche Senkung der Hauttemperatur, während die Abkühlung der Muskulatur erst ca. 10 Minuten (SENN 1985) nach Eisapplikation messbar ist. Umgekehrt steigt nach Entfernen des Eisbeutels im 2. Stadium die Hauttemperatur relativ rasch an, während die intramuskuläre Temperatur weiterhin absinkt („after fall“). Unter Umständen kann sich der Temperaturrückgang in der Muskulatur bis 20 Minuten und sogar mehr über die Kälteanwendung hinaus fortsetzen. Im weiteren Stadien gleichen sich die beiden

obengenannten Temperaturen einander an. Diese Wiedererwärmung geschieht nur sehr langsam über viele Stunden (SENN 1985). Die therapeutische Wirkung hält ca. 3 Stunden an (BLAIR 1964). Nach FRICKE (1988) haben alle Methoden der Kryotherapie eine Wirkungsdauer von ca. 3 Stunden. Aus diesem Grunde muss Kryotherapie 3-4-mal täglich durchgeführt werden, um eine über 12 Stunden anhaltende Wirkung zu erzielen.

Nach BLAIR (1964) wird unter lokaler Anwendung des Eises die lokale Gewebstemperatur in 3.2 cm Tiefe auf 22°C gesenkt. Die Hauttemperatur sinkt auf ca. 8°C (Abb. 2).

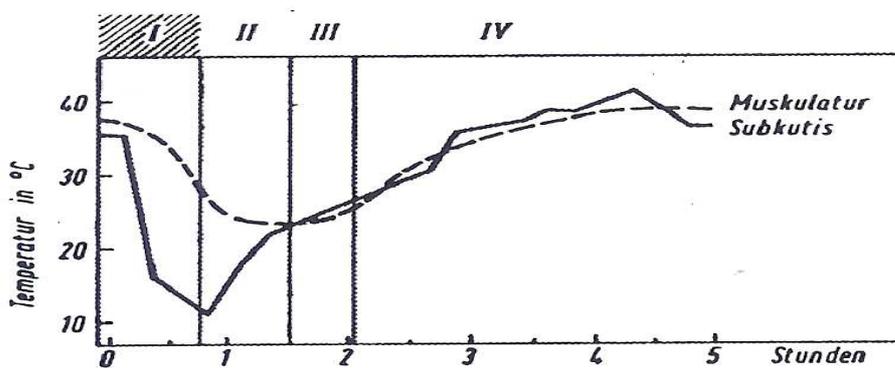


Abb. 2 Temperaturverlauf während und nach Eisbehandlung in Subkutis und in etwa 3.2cm Gewebstiefen (Muskulatur), Quelle nach BLAIR (1964)

Nach einmaliger Stickstoff-Kaltluftapplikation (-170°C, 2 Minuten) erzielte JANSEN (1991) eine Temperatursenkung der Haut um 14°C, die bis 6 Stunden anhielt.

OOESTERVELD et al. (1994) fanden ein rasches Absinken der Hauttemperatur innerhalb der ersten Minuten nach insgesamt 30 Minuten Applikation von Eisbeuteln (0°- 4°C) bis auf Hauttemperaturen von +16°C. Weiterhin fand OOESTERVELD nach lokaler Kaltluftapplikation (-160°C über 6.5 Minuten) eine rasche Temperaturabsenkung der Haut bis auf 9.8°C. Unter laufender lokaler Kälteeinwirkung mit Eis über 3 Minuten konnte er minimale intraartikuläre Temperatur von 29.1 und unter lokaler Kaltluftbehandlung minimale intraartikuläre Temperatur von 23.5 messen. Zusätzlich konnte er nachweisen, dass nach Kälteapplikation die Erniedrigung der intraartikuläre Temperatur bis zu 3 Stunden anhält.

Nach SCHMIDT et al. (1977) sinkt die intraartikuläre Temperatur bei Kälteanwendungen in den Gelenken parallel zur Hauttemperatur ab.

TAGHAWINEJAD et al. (1989) fanden bei 25 Patienten mit Rheumatoider Arthritis, deren Kniegelenke ca. 2 Minuten mit Kaltluft (-110°C) behandelt wurden, ein rasches Absinken der Hauttemperatur um durchschnittlich

17°C. Nach ca. 4-5 Minuten sank die intraartikuläre Temperatur um etwa 1°C ab.

Ältere Arbeiten von BIERMANN (1955), WAKIM et al. (1951) beschreiben ebenfalls eine intraartikuläre Temperatursenkung nach Kälteanwendung (entnommen aus WICHMANN, J. 1997).

„Auf Kältereize tritt eine Vasokonstriktion und damit eine Reduktion der Durchblutung in der Haut ein. Im darunterliegenden Muskelgewebe kommt es dagegen zu einer reaktiven Dilatation“ (FRICKE, R. 1994). „Dadurch könnte ein schneller Abtransport von z.B. biogen wirksamen Substanzen stattfinden“ (FRICKE, R. 1988; WICHMANN, R. 1997).

Nach PERKINS (1949) wird die initiale Vasokonstriktion durch eine direkte Kälteeinwirkung auf die Blutgefäße, aber auch auf die vasokonstriktorisch wirkenden Nervenfasern (BLAIR, D.A./ GLOVER, W./ RODDIE, I., 1960) verursacht.

„Eine lokale Kryotherapie bewirkt keine dauerhafte Vasokonstriktion, solange die Hauttemperatur nicht unter 0°C sinkt“ (FRICKE, R. 1986).

„Bei Unterschreiten einer kritischen Temperaturschwelle tritt dann eine reflektorische Vasodilatation ein (JORDAN, H./KLEINSCHMIDT, H: 1977 WICHMANN, J. DISS 1997).

LEWIS (1941) hat beobachtet, dass periodische Gefäßerweiterungen während einer Kühlung der Haut eintreten. Durch regelmäßige Folge von Vasokonstriktion und Vasodilatation wird für eine ausreichende Sauerstoffversorgung der Zellen Sorge getragen. „Andererseits wird eine Auskühlung des Organismus dadurch verhindert“ (FRICKE, R. 1994).

„Die periodische Vasokonstriktion und Vasodilatation tritt erst nach ca. 2-6 Minuten abhängig von der Applikationstemperatur auf“ (TRANAVSKY 1979).

Während sich die Durchblutung im Anwendungszeitraum statistisch hoch signifikant vermindert, kann nach KEATING (1965) nach Ende der Applikation lediglich eine leichte Tendenz zu einer Durchblutungssteigerung festgestellt werden. Diese erreicht nicht das Ausmaß einer Wärmebehandlung.

Bei der Rheumatoiden Arthritis konnte gezeigt werden, dass im entzündeten Kniegelenk unter einer Kühlung mit Eis über 15 bis 20

Minuten die arterielle Blutversorgung aufrechterhalten bleibt (LIMAN, W./FRICKE, R: 1982). Dies führen die Autoren auf die Tatsache zurück, dass bei einer Rheumatoider Arthritis aufgrund einer Vaskulitis und einer starken Ausbildung neuer Kapillaren im Granulationsgewebe, eine physiologische Vasokonstriktion nicht auftritt. Durch Vaskulitis betroffene Arterien und Arteriolen können keinem physiologischen Reiz mehr folgen (FRICKE, R. 1994). Bei den Normalprobanden hingegen fanden LIMAN et al. eine gesteigerte Durchblutung im Bereich der Wade aber eine vermindert Durchblutung im Bereich des Kniegelenks. Dennoch wurde in den Untersuchungen keine signifikante Veränderung der Durchblutung beobachtet.

2.4. Therapeutische Wirkungen der lokalen Kryotherapie

2.4.1. Antiphlogistische Wirkung

Durch Wärmeentzug des Gewebes im Rahmen einer Kälteapplikation kommt es zum Absinken der Hauttemperatur und anschließend der tieferen Gewebsschichten. Diese rein physikalische Wirkung der Kälte macht sich die Kryotherapie zunutze.

MENINGER (1980) konnte nachweisen, dass die Knorpeldestruktion bei chronisch entzündlichen Gelenkerkrankungen bei 37°C deutlich schneller abläuft als bei 25°C. So wird das Enzym Kollagenase, das bei den rheumatischen Erkrankungen einen Abbau von kollagenem Gewebe bewirkt, bei niedriger artikulärer Temperatur in ihrer Aktivität eingeschränkt. Damit laufen die Destruktionsvorgänge verlangsamt ab (Van't Hoff-Regel) (HARRIS, E.D./ MCCROSKERY, P.A. 1974).

HARRIS vermutet, dass die Knorpeldestruktion bei rheumatischen Erkrankungen im Rahmen der entzündungsbedingten Erhöhung der intraartikulären Temperatur beschleunigt ist.

DOWART (1973) beobachtete, dass bei Kristallarthritis, in Gelenken von Hunden erzeugt, unter lokaler Kryotherapie nur ein zehntel der weißen Blutkörperchen im Erguss auftraten, als die 20000 Leuko/ml³ bei den Kontrollen. Unter Wärmeanwendung fand er dagegen eine Erhöhung der Leukozyten auf ca. das doppelte des Ausgangswertes (40000Leuko/ml³). Nach FRICKE (1994) sind die Beobachtungen von DOWART ein wichtiger Hinweis auf die entzündungshemmende Wirkung von Kryotherapie.

ROMANOWSKI et al. (2002) fanden bei 40 Patienten mit Rheumatoider Arthritis und Gonarthrit, deren Kniegelenke vier Wochen täglich 2 mal

mit Kaltluft von -150°C und 2 mal mit Kühlkompressen von -12°C behandelt wurden, eine signifikante Absenkung der Granulozyten in der artikulären Flüssigkeit.

Ein weiterer Hinweis für die antiphlogistische Wirkung der Kälte liefern JANSSEN et al., die beobachteten, dass nach Silikonimplantation unter die Haut beim Igel eine entzündliche Granulombildung um das Implantat ausgelöst wird. Während sich unter normaler Außentemperatur ein solides Granulom mit reichlich Makrophagen entwickelt, wird im Winterschlaf wird überhaupt keine zelluläre Reaktion beobachtet.

Häbler und Jäning geben an:

„Die Temperatursenkung wirkt über einen reduzierten Zellmetabolismus antiphlogistisch und führt zu einer lokalen Verminderung der Freisetzung von biogen aktiven Substanzen (z.B. Amine, Peptide), die wiederum u.a. über Sensitivierung von Nozizeptoren und Plasmaextravasation zum Gewebsödem führen würden.

2.4.2. Antiödematöse Wirkung

„So wie Körper sich unter Kälteeinwirkung zusammenziehen, wird auch bei Geweben, die durch Wassereinlagerung (Ödem) geschwollen sind, eine abschwellende Wirkung allein durch Abkühlung erzielt. Gleichzeitig wird auf Lymphwegen das unter einer Entzündung entstandene Ödeme abfließen. Auch durch traumatische Läsionen eingetretene Ödembildung wird vermindert“ (Fricke, R. 1994).

Nach Häbler et al. führt die lokale Kälteanwendung zu einer oberflächlichen Vasokonstriktion und demzufolge zu einer verminderten Ödemneigung. Er fügt zu:

„Die Kälteischämie hemmt den Einstrom gelöster und korpuskulärer Blutbestandteile in die gekühlten Gewebsareale. Dies ist deshalb in weiten Grenzen ungefährlich, da der Stoffwechsel temperaturbedingt bereits verlangsamt und insgesamt verringert ist. Der Entwicklung von Ödemen und Verschlimmerung traumatischer Blutungen nach Gefäßverletzung wird vorgebeugt“.

2.4.3. Analgetische Wirkung

„Die Physiologie der Schmerzwahrnehmung beruht wie die Thermosensitivität auf einer komplexen Interaktion peripherer, spinaler und supraspinaler Strukturen des Zentralnervensystems (ZNS). Besonders unter Stress jeglicher Art (darunter auch kurzzeitige Kälteeinwirkung) freigesetztes Corticotropinreleasing Hormon (CRH) wirkt auf allen Ebenen

des ZNS antinozizeptiv. Das Phänomen eines langanhaltenden analgetischen Effekts einer kurzzeitigen Kälteeinwirkung auf die Haut weist auf die Aktivierung eines endogenen antinozizeptiven Mechanismus hin, der am Ort der Kälteeinwirkung, also der Haut, aber auch im Rückenmark oder im Kortex liegen könnte“ (RIEDEL, W. 2002).

Die analgetische Wirkung der intensiven Kühlung der Haut basiert auf einer direkten Kälteeinwirkung auf die freien schmerzvermittelnden Nervenendungen (durch Reizschwellenerhöhung). Zusätzlich wirkt die kältebedingt verlangsamte Nervenleitungsgeschwindigkeit möglicherweise auch durch ein zentralnervöses Auslöschphänomen schmerzstillend (SCHMIDT et al. 1977; KEATING et al. 1965; GOODGOLD et al.; DE JONG et al. 1966; DOUGLAS et al. 1955; TRNAVSKY 1979; SCHEOPFLE et al. 1941).

DE JONG et al. (1966) wies nach, dass die Nervenleitungsgeschwindigkeit der sensiblen Nerven bei einer Abkühlung um 1°C jeweils um ca. 1.84m/sec. herabgesetzt wird.

Nach SENN (1985) spielt die gezielte und breitflächige Aktivierung des A-Delta-Systems die größte Rolle bei dem analgetischen Effekt der Kälte. Er vermutet, dass je mehr Hautgebiete in die Kaltreizung mitbetroffen und miteinbezogen werden, desto intensiver kann zentral die Transmission des C-Faser-Schmerz-System gehemmt werden. Eine solche afferent reflektorische Hemmung ist seiner Ansicht nach erstmals auf Rückenmarkshöhe möglich. Er schließt die Beteiligung anderer höherer Zentren nicht aus.

SENN diskutiert weiterhin, dass die Kälte eine Erniedrigung der Katecholaminabgabe von den Nervenendungen der vegetativen Nervenfasern bewirkt. Dadurch wird der Sensibilisierungseffekt der Katecholamine auf die Schmerzrezeptoren gedämpft. Er gibt an, dass infolge der Abkühlung durch die Verlängerung der Refraktärzeit der dünnen und unmyelinisierten Nervenfasern eine Teilblockade des C-Faser-System entsteht und womöglich auch die subjektive Schmerzempfindung beeinflusst wird.

HÄBLER und JÄNING (1986) erklären die analgetische Wirkung der Kälteanwendung durch die Dämpfung der lokalen Freisetzung der biogen aktiven Substanzen (z.B. Amine, Peptide) und Entzündungsmediatoren wie Serotonin, Histamin und Plasmakinine (TRNAVSKY, 1979), wodurch die Empfindlichkeit der Schmerzrezeptoren herabgesetzt wird.

„Ein durch Elektrostimulation ausgelöster Schmerz wird durch Eis, Kaltgas und Kaltluft eindeutig blockiert. Die Schmerzschwelle wird nach einer

unmittelbar nach der Therapie eintretenden maximalen schmerzlindernden Wirkung auf ein höheres Niveau über mehr als drei Stunden angehoben (KRÖLING et al. 1992).

Die therapeutische Wirkung extrem niedriger Temperaturen wird z. B mit dem Kältespray auf dem Fußballfeld genutzt.

CURKOVIC (1993) fand nach lokaler Therapie mit der Kälte bei Patienten mit entzündlichen Gelenkerkrankungen eine bis zu 30 Minuten anhaltende signifikante Erhöhung der Schmerzschwelle (entnommen aus WICHMANN, J. DISS. 1997)

JANSEN (1991) beobachtete bei 20 Patienten mit Rheumatoider Arthritis nach einmaliger lokaler Stickstoff-Kaltlufttherapie (-170°C, 2 Minuten) am Kniegelenk eine signifikante Reduktion der Schmerzintensität. Von identischen Beobachtungen berichtet SZEBENYI (1997) aus England.

HERZOG und ECKELT (1997) berichteten auf dem Kältesymposium in Vlotho über seit 1995 in Dresden in Rahmen einer klinischen Evaluierung durchgeführte kryotherapeutische Behandlungen der Trigeminalneuralgie mittels einsteckbaren Kryosonden.

2.4.4 Funktionsbesserung und Kraftzuwachs

Nach FRICKE (1984) wird bei entzündlichen Gelenkerkrankungen nach lokaler Eisbehandlung und lokaler Stickstoffkaltgastherapie eine eingeschränkte Bewegungsfunktion signifikant gebessert.

Bei insgesamt 20 Patienten mit Chronischer Polyarthritits fand JANSEN (DISS. 1991) nach einmaliger Stickstoff-Kaltluft-Applikation eine signifikante Besserung der Kniegelenkfunktion.

Bei chronisch entzündlichen Gelenkerkrankungen werden die analgetische Wirkung, der abschwellende Effekt durch eine damit verbundene Funktionsbesserung zu einem Kraftzuwachs führen (FRICKE 1994). Bei Polyarthritikern sind signifikante Funktionszuwächse, z.B. beim Greifen zu beobachten gewesen (FRICKE 1984).

2.4.5 Muskelspasmusminderung und Muskelaktivierung

Unter Kälteeinwirkung kommt es unter anderem immer auch zu einer Beeinflussung der Muskelphysiologie (Muskelzustandsänderung).

Nach FRICKE (1994) kann intensive lokale Kryotherapie Muskelverspannungen (Muskeltonuserhöhungen) abbauen. Als Beispiel beschreibt er Muskelverspannungsabbau bei der Lumboischalgie mittels lokaler Eisbeutelbehandlung.

SCHMIDT und OTT (1977) führen die muskeltonussenkende Wirkung der Kälte auf die Kälteempfindlichkeit der Muskelspindeln zurück.
 „Sowohl die Afferenzen aus der Muskelspindel als auch die Gamma-Motoneuronen-Aktivität, die die Muskelspindel empfängt, werden durch Kälte signifikant gedämpft.“

SENN (1985) betont:

„Durch Reizung von Kälterezeptoren innerhalb der ersten Minuten der Kälteapplikation werden über das afferente System die Alpha-Motoneurone aktiviert. Die Aktivierung der Alpha-Motoneurone steigert die Muskelaktivität. Die reziproke Hemmung der Gamma-Motoneuronen in dieser Anfangsphase führt offenbar zu der Abnahme der Muskelspastizität“.

MIGLIETTA (1973) wies an 40 Patienten mit muskulärer Spastik nach, dass kurzzeitige Eisapplikation extere Rezeptoren stimuliert, den H-Reflex fördert und somit Muskeltonus und Spastik steigert. Nach längerer Applikationsdauer, die zum Absinken der muskulären Temperatur führt, ist ein Rückgang der Spastik zu beobachten, der umso deutlicher ist und umso länger nach Beenden der Kälteapplikation anhält, je länger die Anwendung dauert (zwischen 10 bis 30 Minuten). Die Minderung der Spastik wird auf eine Hemmung der Gamma-Motoneuronen und Spindelaktivität zurückgeführt (entnommen aus SCHÖN, S. 1986)

HÄBLER und JÄNIG (1986) beschreiben die Rolle des Rückenmarkes. Als Folge des veränderten afferenten Einstroms von der Haut könnte es über im wesentlichen segmental organisierte spinale Reflexwege zum einen zur Hemmung der Gamma-Motoneuronen und damit sekundär zur Herabsetzung des Muskeltonus kommen und zum zweiten zu übertragenen autonomen Phänomenen, z.B. Vasodilatation oder Vasokonstriktion, im tiefen somatischen oder viszerale Gewebe.

HARTVIKSON (1962) beobachtete die muskeltonussenkende Wirkung der Kälte, bevor sich überhaupt der Muskel messbar abkühlte.
 SENN (1985) ergänzt: Infolge von der Kälteapplikation kühlen nach etwa 10 Minuten die Muskulatur bzw. die Muskelspindeln ab. Diese Abkühlung verstärkt die muskeltonussenkende Wirkung der Kälte. KWOLEK und GLÜCK (1997) fanden bei 40 Patienten mit einer apoplektisch bedingten spastischen Hemiparese nach lokaler Kaltluftapplikation eine signifikante

Reduktion der pathologischen Muskeltonuserhöhung und Besserung der motorischen Fähigkeiten der paretischen Extremitäten.

KNOTT und VOSS (1970) beschreiben ähnliche positive Erfahrungen bei der Therapie der spastischen Paresen mit Eis (entnommen aus WICHMANN, J. DISS. 1997).

„Bei schlaffer Muskulatur kann eine Abkühlung einen stimulierenden aktivierenden Effekt ausüben. Eine vorübergehende kurzfristige Kühlung kann diese in eine höhere Ausgangsspannung bringen, so dass anschließend eine krankengymnastische Übungsbehandlung zur Kräftigung der Muskulatur mit größerem stimulierenden Effekt ausgeführt werden kann“ (FRICKE 1994).

Nach BRÜCK (1987, entnommen von FRICKE 2002) werden während der Arbeit unter kühlen Bedingungen verhältnismäßig mehr rote Muskelfasern aktiviert. Diese Wirkung der Kälte ist Gegenstand der gegenwärtigen Forschungen.

SCHMIDT und OTT (1977) fassen die wichtigsten und wesentlichen Wirkungen der lokalen Kältetherapie in folgender Übersicht zusammen:

A. Primäre lokale Wirkungen einer (längerdauernden) Kälteapplikation

1. Abfall der Gewebstemperatur (auch in der Tiefe!)
2. Stoffwechselverringering und –verlangsamung
3. Arteriolenkonstriktion
4. Verminderte Zufuhr von Sauerstoff, Nährsubstanzen, Zellen

B. Sekundäre lokale Wirkungen einer (längerdauernden) Kälteapplikation

1. Ödemhemmung
2. Blutungshemmung
3. Entzündungshemmung
4. Verminderung der Lymphproduktion
5. venöse Druckerhöhung
6. Analgesie, Anästhesie
7. Verlängerung von Latenzzeit, Kontraktionszeit und Erschlaffungszeit der Muskulatur
8. Verringerung der Nervenleitungsgeschwindigkeit
9. Erhöhung der Viskosität von Gewebe und Synovia
10. Muskeldetonisierung
 - a) durch Dämpfung der Spindelaktivität
 - b) durch Dämpfung der Gamma-Motoneuron-Aktivität

c) durch Schmerzstillung

C. Fernwirkungen einer lokalen Kälteapplikation

1. Thermoregulatorische Gegenregulation
2. Konsensuelle Reaktion
3. Blutdruckerhöhung („cold pressure-test“), evt. Bradykardie
4. Kutiviszzerale Reaktionen?
5. Habituation (Adaption)

Therapeutisch erwünschte und unerwünschte Effekte örtlicher Kryotherapie bei rheumatischen Erkrankungen (entnommen aus Schmidt Kl., 1986).

Therapeutisch erwünschte Effekte

1. Schmerzlinderung
2. Antiphlogistische Wirkung (vorwiegend bei akuten Entzündungen)
3. Muskeldetonisierung
4. Antihämorrhagische Wirkung
5. Antiödemetöse Wirkung
6. Keine schwere Kreislaufbelastung

Negative Effekte

1. Verminderung der Durchblutung
2. Langdauernde Kühlung der Muskulatur
3. Erhöhung der Synoviaviskosität
4. U.U. entzündungsverstärkende Wirkung (FRANKE, M. 1983; SCHMIDT et al 1979 ; SWEEZEY, R.L. 1978)

Kontraindikationen einer lokalen Kryotherapie (Schmidt, KL. et al.1977)

1. Raynaud-Syndrom
2. Kälteurtikaria
3. Kryoglobulinämie
4. Starke „cold-pressure“-Reaktion
5. Kälteüberempfindlichkeit
6. Paroxysmale Kältehäoglobinurie
7. Schwere Herz-Kreislaufkrankheiten
8. Nieren- und Blasenaffektionen

Therapieeffekt	Arbeitstemperatur in °C	klinische Anwendung
kryogener Hafteffekt	-20 ... -80	- Kryobiopsie - Extraktion des grauen Stars,
Kryostimulation	-20 ... -80	- Anregung von Stoffwechselfvorgängen - Anregung der Durchblutung - Resorption von Blutungen und Ergüssen
Provokation von Gewebeadhäsionen	-60 ... -80	Therapie der Netzhautablösung (Kryoretinopexie)
Funktionsdrosselung Funktionsausschaltung	-60 ... -160	- Therapie des Glaukoms (grüner Star) - Schmerzausschaltung (nervus trigeminus) - Herzchirurgie (Arrhythmiezentren)
Kryoabriegelung Kryoblockierung	-160 ... -180	- Gefrierblockierung von Blutgefäßen - Einfrieren maligner Tumore vor chirurgischer Entfernung
Kryodestruktion	-160 ... -196	Zerstörung von Gewebe benignen (gutartiger) und malignen (bösartiger) Tumore

Tab. 4 Eine Übersicht über die weiteren grundlegenden Therapieeffekte mit Beispielen ihrer klinischen Anwendung sowie Arbeitstemperaturen der Applikatoren oder Kälteträge (entnommen aus HERZOG, R.1997)

„Die Beobachtung, dass die Kältetherapie 3 Stunden anhält, bis das Gewebe wieder erwärmt ist, macht eine sinnvolle Strategie notwendig. Um einen längerfristigen Behandlungserfolg zu erzielen, sind demnach im Drei-Stunden-Rhythmus lokale Kälteanwendungen erforderlich. Viermal täglich verabreichte lokale Kälteanwendungen erreichen über einen Zeitraum von ca. zwölf Stunden einen längerfristigen Behandlungserfolg. Dieser kann zu einer Einsparung von Medikamenten führen. Die lokale Kryotherapie mit Eis oder Kaltluft in ihren verschiedenen Formen ist zusätzlich zu ihrer therapeutischen Wirkung eine Vorbereitung für aktive krankengymnastische Übungsbehandlung. Bei Aufrechterhaltung der medikamentösen Therapie sind mehrmalige tägliche lokale Kryotherapie und krankengymnastische Übungsbehandlung wichtige Behandlungsmethoden, die zu einer signifikanten Funktionsverbesserung innerhalb von drei bis vier Wochen führen“ (FRICKE, R 1985).

2.5. Ganzkörperkältetherapie (GKKT)

Diese neue Behandlungsform der Kryotherapie hat die kryotherapeutische Medizin revolutioniert.

Bei dieser speziellen Therapiemethode wird der gesamte Körper einer trockenen, stark abgekühlten Luft ausgesetzt. Einerseits wirkt sich die Ganzkörperkältetherapie (GKKT) auf die gesamten betroffenen Gelenke aus, andererseits „systemisch auf die Steuerung der miteinander verschalteten Kreise der nervalen, nerval-endokrinen und autonomen Regelmechanismen“(FRICKE 2002) aus.

„Die Ganzkörperkältetherapie (GKKT) ist eine sehr wirkungsvolle Therapiemethode der physikalischen Medizin, die besonders in der Rheumatologie, posttraumatisch und postoperativ, aber auch bei Hauterkrankungen, bei spastischen Lungenerkrankungen, wie auch bei den spastischen Paresen gute therapeutische Erfolge erzielt (FRICKE, R., 2002).

„Diese fast nebenwirkungsfreie Therapie wird immer Teil einer Kombinationsbehandlung sein. Sie kann speziell dazu beitragen, den Heilungsprozess zu beschleunigen, Medikamente einzusparen und damit kostensenkend wirken“(FRICKE, R. 2002; FRICKE, R. 1989).

Nach BRÜCK (1988) ist die kryotherapeutische Ganzkörperkälteexposition bei Temperaturen um -110°C unproblematisch, wenn die Anwendungsdauer in der Größenordnung von Minuten liegt.

Die Kälteexpositionsdauer beträgt 30 Sekunden bis maximal 3 Minuten (FICKE, R. 1986). Die meisten Patienten verbringen eine durchschnittliche Zeit von 1-3 Minuten in der Kältekammer (WICHMANN, J. 1997). Die bisher längste Kälteexpositionsdauer in der Kältekammer beträgt 5 Minuten (Fricke R. unveröffentlichter Versuch).

„Die Anwendungen müssen in kurzen Abständen mehrmals durchgeführt werden, um eine längerfristige therapeutische Wirkung erzielen zu können. Zu empfehlen ist ein 2x täglicher Kältekammereinsatz, unterstützt durch lokale Kryotherapie wo erforderlich. Da die Wirkungsdauer etwa 3 Stunden beträgt, wird bei 4x am Tage verabreichter Kryotherapie, lokal und systemisch eine therapeutische Wirkung über 12 Stunden erzielt“(FIRCKE, R. 2002)

Die Indikation zur Kältekammerbehandlung muss nur vom Arzt gestellt und kontinuierlich überwacht werden (FRICKE, R. 1989).

Grundsätzlich wird immer im Einzelfall entschieden, ob eine Kältekammerexposition ein nicht vertretbares Risiko bedeutet (WICHMANN, J. 1997).

2.5.1. Physiologische und therapeutische Wirkungen der Ganzkörperkältetherapie (GKKT)

Die physiologischen und therapeutischen Wirkungen der lokalen Kältetherapie erfahren durch die Ganzkörperkältetherapie eine Verstärkung: „Bei den rheumatischen Gelenkerkrankungen werden sämtliche betroffene Gelenke gleichzeitig behandelt, was eine ideale Voraussetzung für die nachfolgende Bewegungstherapie darstellt.

Die Untersuchungen haben gezeigt, dass es durch die gleichzeitig großflächige Einwirkung extrem niedriger Temperaturen zu einer schnellen, alle betroffenen Gelenke einschließenden Schmerzlinderung kommt. Durch den Miteinbezug einer möglichst großen Hautfläche bei der Ganzkörperkältetherapie werden ebenfalls die Hautareale beeinflusst, in die der Schmerz lediglich als Irritationsphänomen ausstrahlt. Dadurch wird die analgetische Wirkung der Kryotherapie intensiver. Der positive therapeutische Effekt auf die Gelenke der Akren, die durch Handschuhe und Schuhe gegen stärkere Kälteeinwirkung abgeschirmt werden, wird als großflächige Minderung der Nervenleitungsgeschwindigkeit und Blockade von Axonenreflexen interpretiert“ (POHLEN, B. 1994).

„96% der Patienten (Kinder und Erwachsene (ein halbes Jahr bis zum 83. Lebensjahr)) berichten unmittelbar nach Ganzkörperkältetherapie von einer unmittelbaren Beschwerden- und Schmerzlinderung, die durchschnittlich 2h 15 min anhält. Die Wirkungsdauer nimmt mit der Länge der Aufenthaltsdauer in der Kältekammer zu (BIRWE et al. 1986a und 1989a; FRICKE, R. 1989; Pohlen, B, 1994).

Nach BIRWE et al. (1986a) ist direkt nach der Ganzkörperkältetherapie eine Funktionsverbesserung von mindestens 5° bzw. messbare Verbesserung des Absolutwertes bei grober Handkraft und des Faustschlussdefizits beobachtet worden. 3 Stunden nach Therapie bestehen noch eine Verbesserung der groben Kraft bei der Knieextension und bei Schulterabduktion.

SCHÖN (1986) konnte bei der Messung der Griffstärke bei Patienten mit Schmerzen in den Interphalangealgelenken nach dem Kammeraufenthalt einem mittleren Zuwachs der Griffstärke in Prozent des Ausgangswertes von 21.7% feststellen.

JAEKEL et al. (1997) untersuchten Patienten mit Fibromyalgiesyndrom, Rheumatoider Arthritis, chronischen Rückenschmerzen, Ankylosierender Spondylitis, Polyarthrosen nach 4-wöchiger Behandlung mit einer Ganzkörperkältetherapie in der Kältekammer. Eine Schmerzlinderung von etwa 1,5 Stunden Dauer sei erzielt worden. In einem Behandlungszyklus

von 4 Wochen sei es zu einer Schmerzreduktion um durchschnittlich 2/3 des Ausgangswertes gekommen. 13,5% der Behandelten hätten die Therapie abgebrochen. Von den übrigen Patienten hätten 90% die Ganzkörperkältetherapie als wirksam oder sehr wirksam eingeschätzt (entnommen aus KRECK et al mdK Hessen).

WICHMANN (1997) konnte bei insgesamt 20 Patienten mit Ankylosierender Spondylitis nach 28-tägiger Ganzkörperkältetherapie eine statistisch signifikante Verbesserung der subjektiven Beschwerden (Morgensteifigkeit, Abgeschlagenheit, Gelenkschmerzen, sowie subjektives Krankheitsempfinden) und der objektiven Krankheitsaktivitätskriterien (Bewegungseinschränkung insgesamt, Beweglichkeit der einzelnen WS-Abschnitte, der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und des ärztlichen Gesamturteils) nachweisen. Zusätzlich fand er in seiner Untersuchung eine signifikante Abnahme des Aktivitätsindex der Erkrankung gegenüber der Kontrollgruppe (WICHMANN, J. 1990).

„Untersuchungen von Muskelkraft und Leistung nach einer Ganzkörperkältetherapie bei Patienten mittleren Alters am Cybex haben eine signifikante Zunahme bei männlichen Probanden an vier von acht Messpunkten gebracht. Bei den Frauen war ebenfalls eine deutliche Zunahme zu erkennen“ (FRICKE, R. 2002).

Die Sprintleistung untrainierter Medizinstudenten wurde durch eine Ganzkörperkältetherapie, bei Männern deutlicher als bei Frauen, gesteigert. Sportgruppen, Volleyballer und Handballer, haben nach Durchlaufen einer zweiminütigen Kältekammer-Einwirkung von -110°C , sich eindeutig leistungsstärker gefühlt, als ohne diese. Besonders in der 2. Halbzeit zeigte sich eine höhere Leistungsfähigkeit, als bei der gegnerischen Mannschaft (FRICKE, R. 2002).

Insgesamt 684 Patienten wurden durch TAGHAWINEJAD et al. (1989a) nach einmaliger Ganzkörperkältetherapie auf Herz-Kreislaufparameter untersucht:

Blutdruck und Puls zeigten leichte, nicht signifikante Anstiegstendenzen, die durch die Bewegung in der Kältekammer zu erklären sind. Weder pectanginöse Beschwerden noch schwerwiegende Herzrhythmusstörungen wurden beobachtet.

ÜCKERT et al. vermuten, dass als Folge einer kurzfristigen hochdosierten Kälteapplikation die Umstellung des vegetativen Systems, nach Belastung, auf die Bedingungen des Parasympatikus (und damit eine Herzfrequenzvariabilitätszunahme) schneller erfolgt und dass eine

schnellere Regeneration nach extremen körperlichen Belastungen stattfindet.

ENGEL et al. (1989) konnten in einer Reihe von Untersuchungen über die Lungenfunktion unter Ganzkörperkältetherapie bei Patienten- und Probandengruppe einen kurzzeitigen, sympathikotonen bronchodilatatorischen Effekt mit besserem Atemstoß nachweisen.

Außerdem beschreibt FRICKE (1994) den spasmolytischen Effekt der Ganzkörperkältetherapie bei spastischen Erkrankungen, wie der Emphysebronchitis und beim Asthma Bronchiale.

Es wurde ein Sauerstoffanstieg im Blut von Kranken- und Kontrollpersonen beobachtet. Dieser ist auf eine Vertiefung der Atmung (gesteigerte Lungenventilation nach ENGEL et al, 1989) und die Einatmung von mehr Sauerstoff-Molekülen pro Liter Luft bei -110°C zurückzuführen (TAGHAWINEJAD et al. 1989b). Der erhöhte Sauerstoffgehalt im Blut ist der Grund für eine bessere Herzkranzgefäßdurchblutung. Es wurden keine Stenokardien beobachtet, obgleich Patienten mit koronaren Herzkrankheiten die Kältekammer betraten. Darüber hinaus nahmen Extrasystolen nach Ganzkörperkältetherapie eindeutig ab. Diese beiden Beobachtungen deuten auf eine bessere Sauerstoffversorgung in Herzkranzgefäßen hin (FRICKE, R. 1994). Bei Patienten und gesunden Probanden fiel der pCO_2 signifikant ab. Der pH lag bei den beiden Gruppen nicht signifikant leicht im sauren Bereich (TAGHAWINEJAD et al., 1986).

Nach BIRWE et al. (1986b) stiegen HK, Hb, Erythrozyten und Thrombozyten unmittelbar nach der Ganzkörperkältetherapie an, was auf eine Volumenverschiebung mit resultierender Erhöhung der Blutzellkonzentration und Absinken des Plasmavolumens hindeutet. Bei BSG, RF und CRP konnte er keine signifikanten Verschiebungen nachweisen.

Bei 35 Patienten mit Chronischer Polyarthritits und Spondylitis Ankylosans und 34 gesunden Probanden nahmen TAGHAWINEJAD et al. (1986) nach einmaliger Ganzkörperkältetherapie weitere Stoffwechselfparameter unter die Lupe:

Cholesterin stieg bei den beiden Gruppen unmittelbar nach der GKKT an, nach 3 Stunden war weiterhin eine leichte Abfalltendenz messbar. Triglyceride zeigten eine leichte Erhöhungstendenz aber lediglich bis zur oberen Normgrenze, bei den gesunden Probanden jedoch wurden keine signifikanten Veränderungen gemessen. Die freien Fettsäuren blieben bei

den Gesunden unverändert, bei der Patientengruppe nach der Kälteapplikation bis 3 Stunden nach GKKT erniedrigt. Außer einem leichten Abfall bei der Kontrollgruppe zeigte Harnsäure bei den Patienten keine signifikante Erhöhung bzw. Erniedrigung. Blutzucker war unmittelbar nach der GKKT bei der Patientengruppe bis zu oberer Normgrenze erhöht, fiel aber nach 3 Stunden signifikant ab.

„Die Ganzkörperkältetherapie hat bei gesunden Versuchspersonen keine Auswirkungen auf Stresshormone gezeigt. Bei den kranken Versuchspersonen weisen die untersuchten Hormone der hypothalamisch-hypophysären Achse ACTH, STH und Prolaktin, als auch Plasmacortisol, als stressanzeigende Hormone bis zu 60 Minuten nach der GKKT keine relevanten Anstiege auf. Adrenalin stieg ebenfalls nicht an. Dagegen wurde eine signifikante Erhöhung des Plasmanoradrenalinpiegels [Noradrenalin reguliert vermutlich die Temperaturschwelle, bei der Kältezittern ausgelöst wird (BRÜCK, K. 1986)] beobachtet (FRICKE, R 1997; FRICKE, L et al. 1988).

RUDOLF et al (2002) konnten einen Einfluss der Ganzkörperkältetherapie auf den β -Endorphin-IRM-Plasmaspiegel nicht nachweisen, so dass keine Koinzidenz der Wirkung der Ganzkörperkältetherapie auf die Befindlichkeit mit dem Auftreten des β -Endorphins im Plasma vorliegt. Nachdem Untersuchungen gezeigt haben, dass bei der Chronischen Polyarthrits über mehr als 3 Stunden Lymphozyten absinken (BIRWE et al 1989b), wurden Untersuchungen der Lymphozytenpopulation eingeleitet.

Diese Untersuchungen von T-Helfer- und T-Suppressor-Zellen bei insgesamt 20 Patienten mit Chronischer Polyarthrits nach einmaliger Ganzkörperkältetherapie in einer Kältekammer von -110°C zeigten einen signifikanten Abfall von T-Helfer und einen Anstieg von T-Suppressor-Zellen. Noch 180 Minuten nach der GKKT waren diese Veränderungen weiterhin nachweisbar (POHLEN et al 1988) Bei Ankylosierender Spondylitis wurden die gleichen Auswirkungen auf die T-Zellpopulation beobachtet (FRYE, K. 1996). Bei den jeweiligen Kontrollgruppen traten keine Änderungen der T-Zellpopulation nach GKKT auf (POHLEN et al 1988, FRYE, K. 1996). Bei -60°C sanken die T-Helfer-Lymphozyten nicht ab (LINNEMANN et al 1997).

„Bei Chronischer Polyarthrits wurden bei 20 Patienten unter Ganzkörperkältetherapie von -110° vor, direkt nach und nach 30, 60, 120 und 180 min Veränderungen folgender Zytokininspiegel beobachtet (RICHTER, C 1996; FRICKE, R. 1997):

1. Signifikanter Abfall des Interleukin 6-Serumspiegels direkt nach GGKT. Ein langsamer Anstieg nach der 1. Stunde, ohne den Ausgangswert nach der 3. Stunde wieder erreicht zu haben.
2. Signifikanter Anstieg der Interleukin 2-Konzentration im Blut nach GKKT und ein allmähliches Absinken auf die Ausgangswerte in der 3. Stunde.
3. Eine angedeutete, bei einzelnen Patienten ausgeprägte Senkung von Interleukin 1 β -Spiegel und TNF-alpha, bei der kleinen Zahl jedoch nicht signifikant.
4. In der Kontrollgruppe keine wesentlichen Veränderungen der Interleukin 6-Serumspiegel und Interleukin 1 β -Serumspiegel und gegenläufiges Verhalten mit Abfall des Interleukin 2-Serumspiegels und Anstieg des TNF-Spiegels in der 1.Stunde.

Die Untersuchungen haben gezeigt, dass eine GKKT mit -110°C bei Chronischer Polyarthrits ein Absinken von Interleukin 6 bewirkt, das aktiv an Entzündung und Gewebszerstörung beteiligt ist. Die Tendenz zur Senkung von Interleukin1 β und TNF-alpha und somit zur Abnahme der T-Helferlymphozyten weisen auf eine Inaktivierung der Gewebsdestruktion in die gleiche Richtung. Der Anstieg von Interleukin 2 kann eine Stimulierung einer Differenzierung von T-suppressor-Lymphozyten bedeuten“(FRICKE, R. 1997; RICHTER, C. 1996).

Diese Untersuchungsergebnisse deuten mit der Verminderung von T-Helfer-Lymphozyten im zirkulierenden Blut bei Chronischer Polyarthrits und Spondylitis Ankylosans und einer Verminderung von Zytokinen, die an Entzündung und Gewebsdestruktion beteiligt sind, auf eine immunmodulatorische Wirkung einer Ganzkörperkältetherapie von -110°C (FRICKE, 1989).

Die aufgeführten Studien haben gezeigt, dass eine Ganzkörperkältetherapie mit -110°C die erwünschten therapeutischen Effekte bewirken kann. Dagegen hat sich eine Ganzkörperkältetherapie mit -60°C als therapeutisch nicht ausreichend erwiesen (Linnemann, E. 1997). Deshalb wird vermutet, dass die Schwelle zu signifikanten immunmodulatorischen Effekten im tieferen Temperaturbereich irgendwo zwischen -60°C und -120°C zu suchen ist.

Die Ganzkörperkältetherapie kann aufgrund der bisherigen Untersuchungsergebnisse als Teil einer Kombinationstherapie bei

folgenden Erkrankungen erfolgreich eingesetzt werden (FRICKE, R. 1989, 1994 und 2002):

1. Akute und chronischen Gelenkerkrankungen
2. Degenerativen Gelenkerkrankungen mit sekundär-entzündlichen Komponenten
3. Wirbelsäulenerkrankungen- entzündlich und degenerativ
4. Weichteilrheumatischen Erkrankungen
5. Kollagenosen und Autoimmunerkrankungen
6. Spastischen Paresen
7. Spastischen Lungenerkrankungen
8. Posttraumatisch und postoperativ

Kontraindikationen zur Ganzkörperkältetherapie (FRICKE, R. 1989)

1. schwere Herzrhythmusstörungen
2. schwere Herzinsuffizienz
3. maligne Hypertonie
4. periphere arterielle Durchblutungsstörung Grad III und IV
5. Kryoglobulinämie
6. offene Hautwunden
7. schwere koronare Herzkrankheiten

Eine relative Kontraindikation stellen Sensibilitätsstörungen dar (FRYE, K. DISS. 1996).

3. Immunologische Reaktionen bei der Rheumatoiden Arthritis

3.1. Grundlagen zum Verständnis der Rolle der T-Lymphozyten (CHARLES et al 1997)

Immunreaktionen werden durch die weißen Blutzellen vermittelt, die von Vorläuferzellen (Hämatopoetischen pluripotenten Stammzellen) im Knochenmark abstammen. Aus diesen bilden sich die beiden Hauptgruppen der weißen Blutzellen: die myeloiden Vorläuferzellen und die allgemein lymphatischen Vorläuferzellen. Die myeloiden Vorläuferzellen sind die Vorstufe der Granulozyten und Makrophagen.

Aus den allgemein lymphatischen Vorläuferzellen gehen die Lymphozyten hervor. Es gibt zwei Hauptgruppen von Lymphozyten: B-Lymphozyten reifen im Knochenmark und differenzieren sich nach ihrer Aktivierung zu Plasmazellen, die Antikörper freisetzen. T-Lymphozyten entwickeln sich im Thymus und bilden zwei Klassen, von denen eine vor allem aus den Zytotoxischen Suppressor- T-Zellen besteht, während die zweite kleine Zellen T-Helfer-Zellen umfasst, die wiederum andere Zellen, wie B-Zellen oder Makrophagen, aktivieren können.

Lymphozyten verfügen über zwei verschiedene Systeme, die auf Erkennung von extra- und intrazellulären Krankheitserregern spezialisiert sind.

T-Zellen verfügen über Rezeptoren, die Peptidfragmente intrazellulärer Krankheitserreger erkennen. Solche Fragmente gelangen mit Hilfe der Glykoproteine des Histokompatibilitätskomplexes (MHC) an die Zelloberfläche.

Es gibt zwei Klassen von MHC-Molekülen, die Peptidfragmente aus verschiedenen Zellkompartimenten transportieren und zwei verschiedenen Typen von T-Effektorzellen präsentieren.

Lymphozyten weisen bestimmte Kombinationen von Oberflächenproteinen, die sogenannten Differenzierungsantigene auf.

Diese Proteine hängen mit den Zellfunktionen zusammen. Mit Hilfe von Gruppen monoklonaler Antikörper wird das sogenannte Differenzierungscluster (CD) definiert. Deren willkürliche Nummerierung bildet die Grundlage für die Nomenklatur der lymphozytischen Zelloberflächenantigene.

Aktivierte CD8⁺-T-Zellen (zytotoxische/Suppressor- T-Zellen) töten im Allgemeinen direkt alle Zellen, die den spezifischen Komplex aus Peptid und MHC-I-Protein (HLA-A, B, C) präsentieren, den sie erkennen.

Zu den Funktionen von CD4⁺-T-Zellen gehört sowohl die Aktivierung der Makrophagen und Locken der Makrophagen an den Infektionsherd (TH1-Zellen oder inflammatorische Zellen) als auch die Aktivierung von B-Lymphozyten durch Freisetzung von Zytokinen wie von T-Helferzellen oder TH2-Zellen.

Die Aktivierung der B-Lymphozyten führt zu einer Steigerung der Induktion der Immunglobulinsynthese. Zytokine werden bei Antigenerkennung freigesetzt. In diesem Fall handelt es sich bei dem Antigen um einen spezifischen Komplex aus einem Peptid und einem MHC-II-Protein (HLA-D/DR).

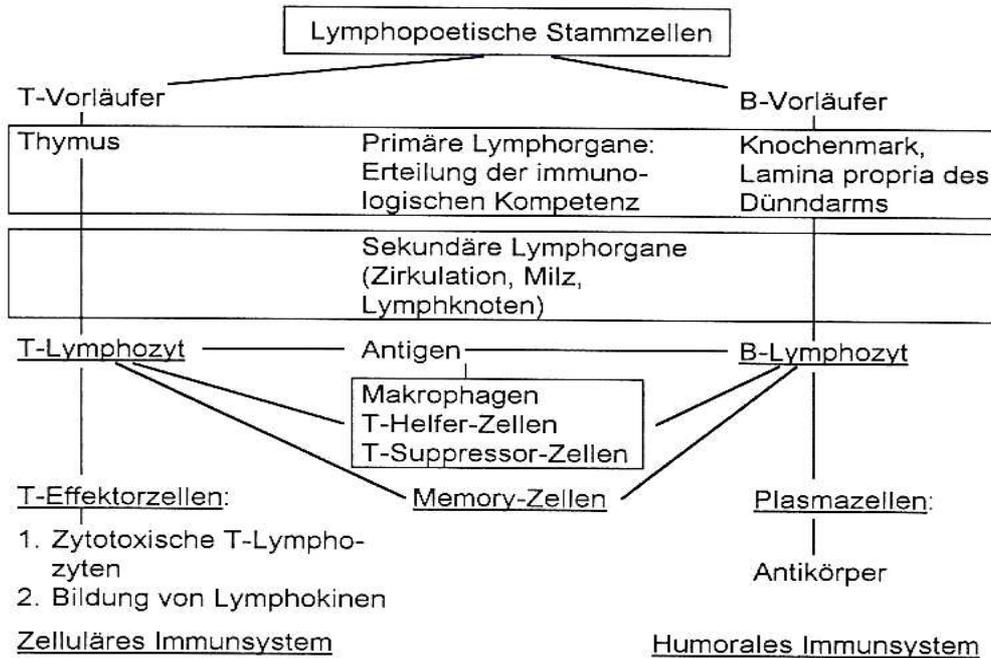


Abb. 3 (entnommen aus HEROLD, G. 1999)

Die CD8⁺-T-Zellen können zusätzlich die Aktivität anderer T-Zellen unterdrücken, die eine Gewebsschädigung verursachen können. Sie verhindern somit eine überschießende Reaktion des Immunsystems auf einen Antigen Reiz hin. In Tierversuchen konnten gezeigt werden, dass die Entfernung der T-Suppressorzellen zu einer verstärkten Reaktion gegen körpereigene oder Transplantationsantigene führt. Eine Autoimmunkrankheit entsteht, wenn eine spezifische adaptive Immunantwort gegen körpereigene Antigene (Autoantigene) ausgelöst wird.

Man nimmt an, dass an der Auslösung der Autoimmunität T-Zellen beteiligt sind. Zytotoxische T-Zellen und eine unangemessene Aktivierung von Makrophagen können ausgeprägte Gewebsschäden verursachen, und gleichzeitig kann die Unterstützung durch T-Zellen eine schädliche Antikörperreaktion gegen körpereigene Antigene auslösen. Autoimmunreaktionen sind eine natürliche Folge des offenen Repertoires an B- und T-Zell-Rezeptoren.

3.2. Rheumatoide Arthritis

Die heutige Krankheitsbezeichnung "Rheumatoide Arthritis" geht auf Sir ALFRED GARROD aus dem Jahre 1858 zurück, der versuchte,

damit die Erkrankung von anderen rheumatischen Affektionen zu unterscheiden. Eine in Kontinentaleuropa ebenfalls geläufige Bezeichnung ist "Chronische Polyarthritis"(PETER et al 1996).

Die Rheumatoide Arthritis ist eine entzündliche systemische Bindegewebserkrankung unklarer Ätiologie, deren Haupt- Charakteristikum eine chronische, u.U. remittierende oder schubweise verlaufende Gelenkentzündung (Synovialitis) ist. Sie befällt zumeist symmetrisch die peripheren Gelenke und führt über eine erosive Synovialitis zur Gelenkdestruktion, Deformität und Invalidität. Allgemeine Krankheitszeichen sowie entzündlicher Befall von Sehenscheiden und Schleimbeuteln, seltener von Gefäßen, serösen Häuten, der Augen sowie inneren Organe sind charakteristisch. Bestimmte Organmanifestationen definieren Sonderformen der Chronischen Polyarthritis"(Zeidler et al 2001).

Der Primärort der histopathologischen Veränderungen ist die Synovialmembran. Die Endothelzellen der Synovialen Mikrogefäße sind geschwollen und intrazelluläre Lücken bilden sich in der Gefäßwand. Es kommt zur Plasmaexsudation mit Ödem der synovialen Deckzellen und einer Exsudation in die Gelenkhöhle.

Die Synovialmembranhypertrophie und villöse Fortsätze ragen in die Gelenkhöhle. Unterhalb der Deckzellschicht sammeln sich mononukleäre Zellen um abnorme Blutgefäße an. CD4+-T-Lymphozyten sind in fokalen Aggregaten angesammelt, umgeben von Plasmazellen, die u.a. Rheumafaktor produzieren. Darüber hinaus gibt es zwischen diesen lymphatischen Follikeln diffuse Ansammlungen von T- und B-Lymphozyten, Makrophagen und Plasmazellen. An den Stellen, wo die Synovialmembran dem Knochen anliegt, invadieren und destruieren diese hochaktivierte Synovialmembranzellen die periartikulären Knochen und Knorpel. Dieses invasive Granulationsgewebe wird als Pannus bezeichnet, das durch autonomes Wachstum und Zerstörung der Nachbargewebe maligne Züge aufweist. Mit Fortschritt der Krankheit kommt es zu einer zunehmenden Zerstörung der periartikulären Knochen und Knorpel, die Gelenkkapsel wird überdehnt und partiell zerstört, subchondraler Knochen wird z.T. infolge einer gesteigerten Osteoklastenaktivität abgebaut. Infolge reduzierter Kollagen- und Proteoglykansynthese durch Chondrozyten und Zytokin-induzierte Synthese von Kollagenasen und Transin/Stromelysin durch Chondrozyten, wird die extrazelluläre Kollagen- und Proteoglykanmatrix degradiert, so dass es zum Knorpelverlust kommt. Das Ergebnis ist eine zunehmende Gelenkzerstörung mit Deformität, Subluxation, Luxation bzw. Ankylosierung"(ZEIDLER et al 2001).

Die betroffenen Gelenke sind überwärmt, druckschmerzhaft und je nach Ergussbildung und Ausmaß der synovialitischen Schwellung prall elastisch“ (ZEIDLER et al 2001). „Typisch ist der Befall der Fingergrund- und Fingermittelgelenke sowie der Handgelenke, wobei beide Seiten zumeist symmetrisch betroffen sind (RAINER et al 1984) (Bild 7, 9, 11). Abweichend von dem typischen Initialbefallsmuster können auch andere periphere Gelenke wie Kiefergelenk oder die kleinen Gelenke der Halswirbelsäule Orte der Erstmanifestation sein. Bei ca. 30% der Patienten beginnt die Erkrankung atypisch bezüglich der Lokalisation (Kniegelenk, Schultergelenk) und der Verteilung (monoartikulär, oligoartikulär) und zeigt ein asymmetrisches Bild“ (MAINI et al 1997) (Abb. 8,10, 12-17).

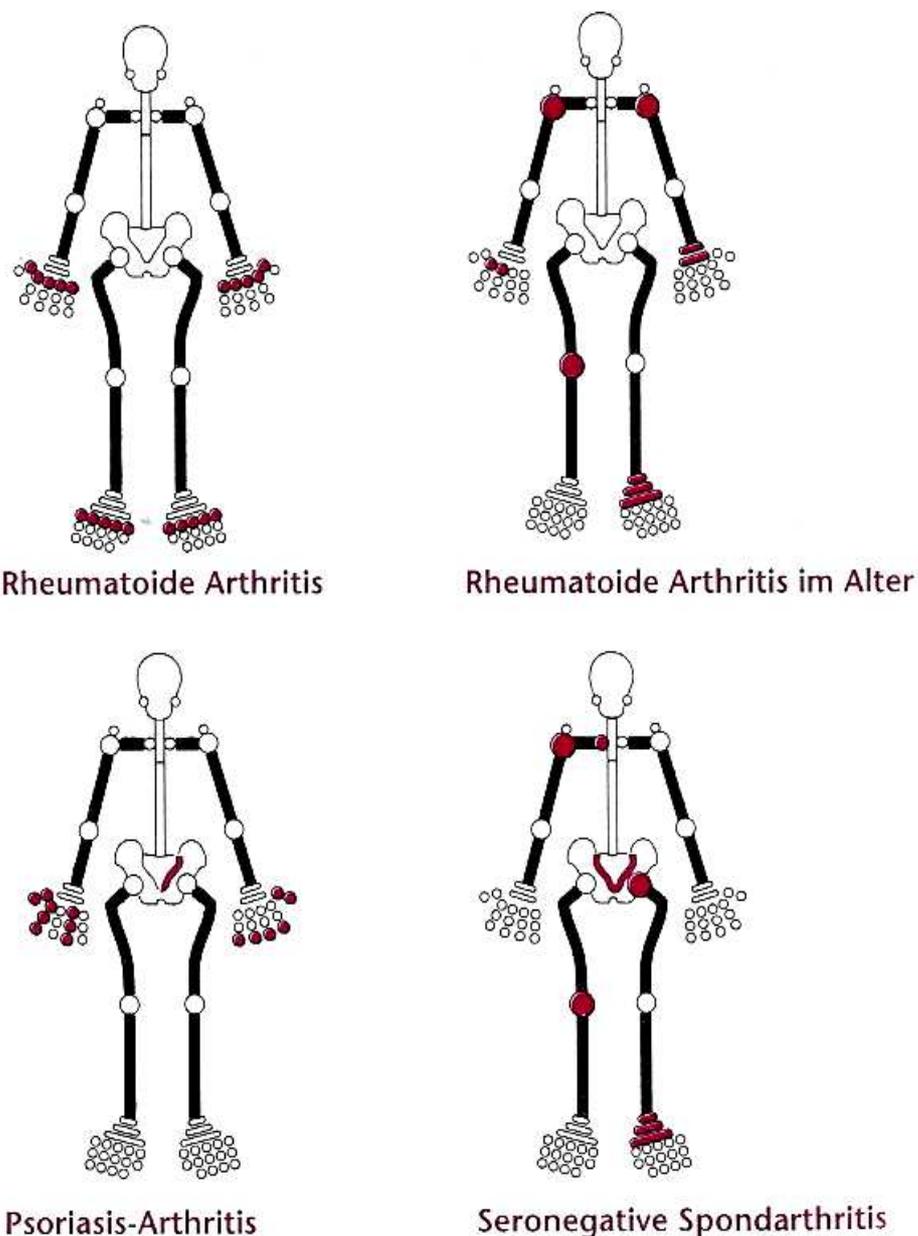


Abb. 4 DD Gelenktopologie der Arthritis (entnommen BITSCH et al.1997)

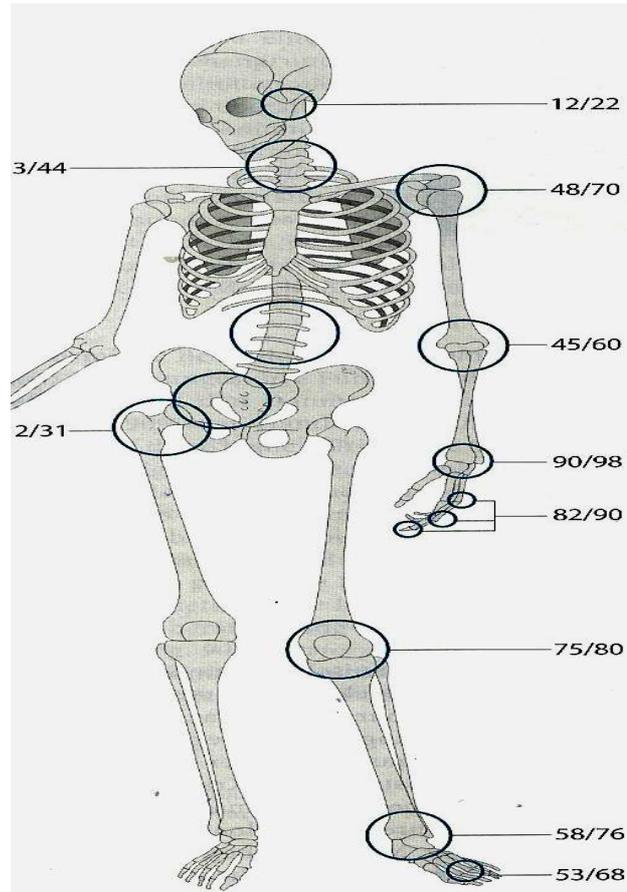


Abb. 5 Häufigkeit des Gelenkbefalles in frühen und fortgeschrittenen Krankheitsstadien (nach HARTMANN F., ZEIDLER, W. 1990) Angaben in %, 1. Zahl: Häufigkeit nach 1-3jähriger Krankheit 2. Zahl: Häufigkeit nach 10- bis 12jähriger Krankheit

Die 1987 revidierten Diagnostikkriterien des „American College of Rheumatology“ (ACR) stellen die heute gebräuchlichste Krankheits-Klassifikation dar.

Klassifikationskriterien der American Rheumatism Association für die Chronischen Polyarthritiden (nach Arnett et al. 1988)

1. Morgensteifigkeit über mehr als 6 Wochen von mehr als 1h Dauer.
2. Arthritis von mehr als 3 Gelenken über einen Zeitraum von mehr als 6 Wochen.
3. Arthritis von Hand-, Fingergrund- und Finger-mittelgelenk(en) (Bild 8,10)
4. Symmetrische Arthritiden
5. Subkutane Knoten
6. Nachweis von Rheumafaktor im Serum
7. Für eine chronische Polyarthritiden typische Röntgenveränderungen an den Händen (Abb. 6-14).

Die Diagnose Chronische Polyarthritis gilt als gesichert bei Erfüllung von 4 dieser 7 Kriterien. Die Kriterien 1-4 müssen für mindestens 6 Wochen bestehen.



Abb. 6



Abb. 7

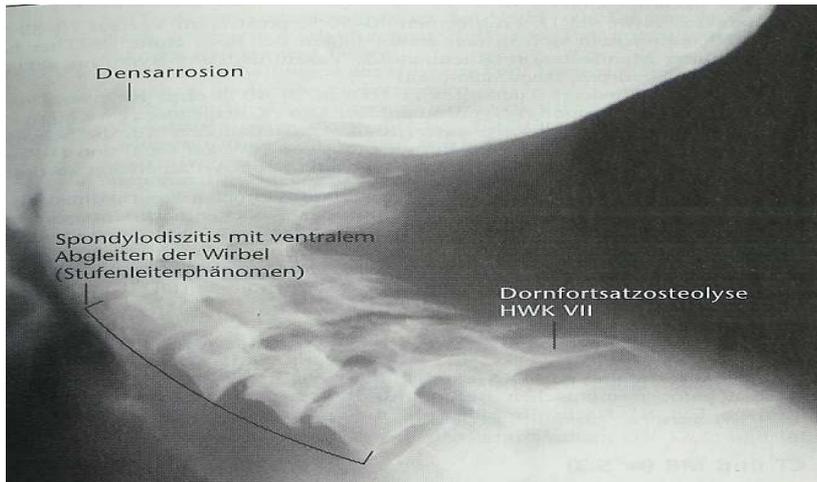


Abb. 8

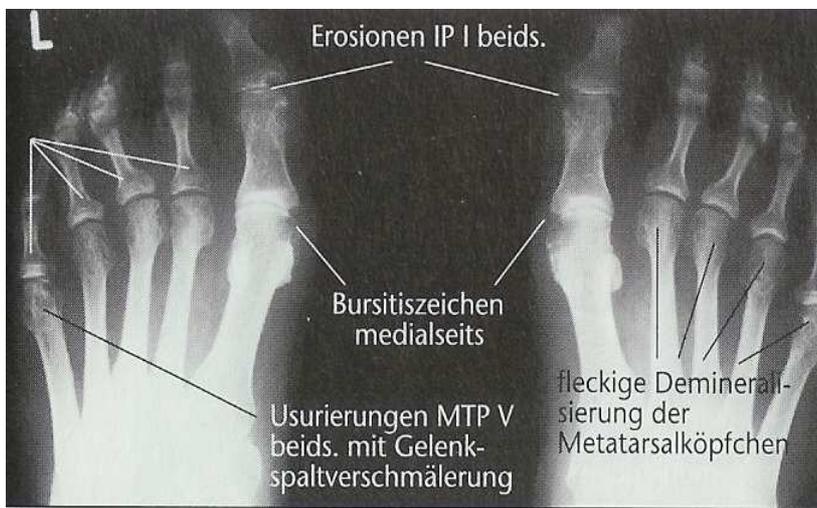


Abb. 9

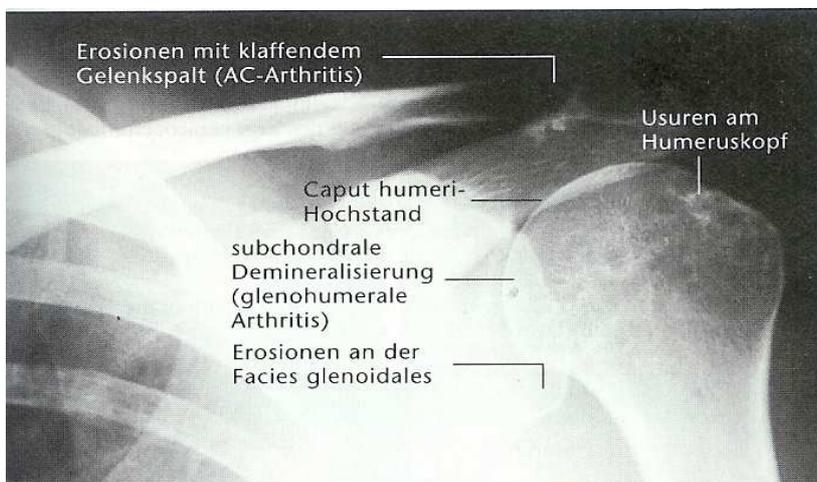


Abb. 10

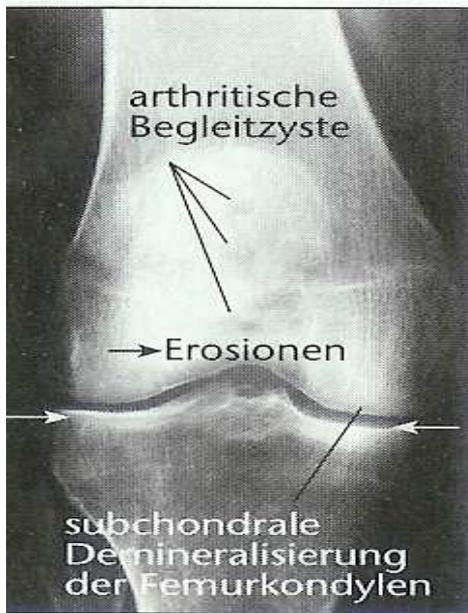


Abb. 11

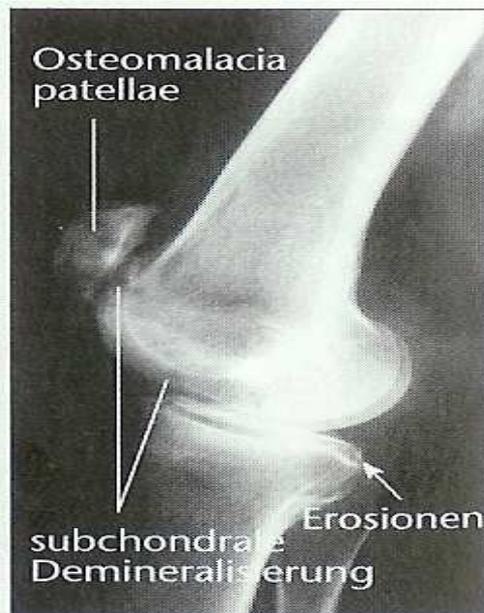


Abb. 12



Abb. 13



Abb. 14

Abb. 6-14: Die konventionellen Röntgenaufnahmen (Goldstandard für Diagnostik und Verlaufsbeurteilung) der von Rheumatoider Arthritis befallenen Gelenke (entnommen aus BITSCH et al 1997)

Entzündliche Mitbeteiligung der Lendenwirbelsäule und der Ileosakralgelenke werden bei der Rheumatoiden Arthritis nur sehr selten angetroffen.

Das Ausmaß der Gelenkveränderungen hängt ab von Krankheitsdauer, Krankheitsaktivität, Progredienz und Schwere der Rheumatoiden Arthritis. Bei der Rheumatoiden Arthritis kommt es ebenfalls zur Entzündung des

extraartikulären Bindegewebes. Am häufigsten sind die Sehnen (Tendinitis) und Sehnenscheiden (Tendosynovialitis) im Bereich der Finger, und der Hand, seltener der Füße, Sprung- und Schultergelenke betroffen“ (ZEIDLER et al 2001).

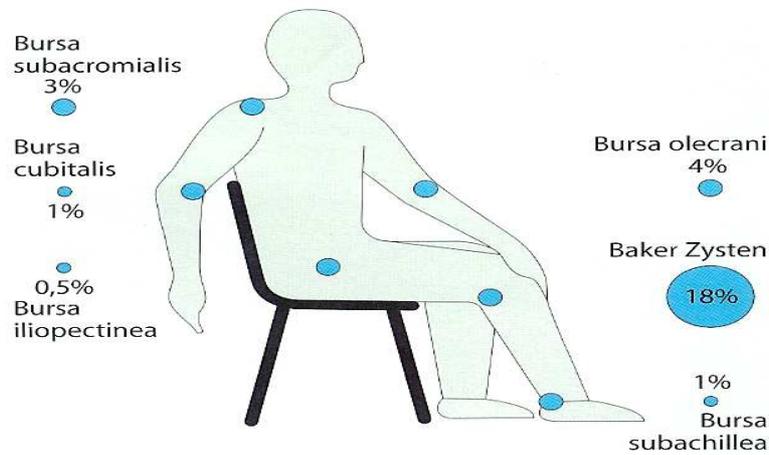


Abb. 15 Häufigkeit von Bursitiden (nach Schilling 1980)

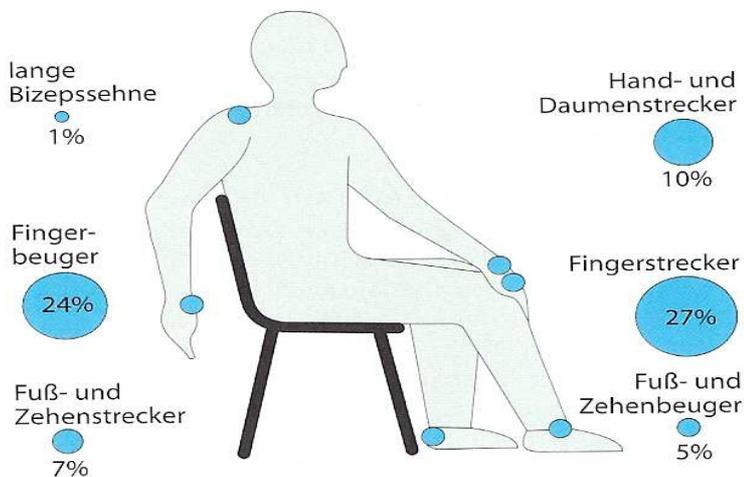


Abb. 16 Lokalisation und Häufigkeit Tendosynovialitiden Tendinitiden (nach Schilling 1980)

„Chronische Polyarthrit ist eine Systemerkrankung. Nahezu alle Patienten leiden an Allgemeinsymptomen wie allgemeinem Krankheitsgefühl, Müdigkeit, Leistungsminderung und Gewichtsverlust. Extraartikuläre Organmanifestationen der Chronischen Polyarthrit sind stumm, können jedoch mitunter zu schweren klinischen Symptomen oder lateralen Komplikationen führen. Sie werden insbesondere bei Rheumafaktorpositiven Patienten mit Rheumaknoten beobachtet“

„Die extraartikulären Organmanifestationen kommen häufiger in den späteren Stadien der Erkrankung vor, in Einzelfällen finden sie sich jedoch bereits in Frühstadien oder können sogar Erstmanifestation sein wie z.B. Polyneuropathie, Pleuritis oder Vaskulitis“.

„Neben dem bei ca. 80% der Patienten anzutreffenden schleichenden Krankheitsbeginn kommt es bei 20% zu einem akuten Krankheitsbeginn mit zahlreichen Gelenkschwellungen, starken Schmerzen und einem stark reduzierten Allgemeinbefinden innerhalb weniger Tage“ (ZEIDLER et al 2001).

Tabelle 5

Stadium	Röntgenbefund	Muskelatrophie	Extraartikuläre Veränderungen (subkutane Knoten), Tendovaginitis	Gelenkdeformation	Ankylose
I	Keine destruktiven Veränderungen, gelenknahe Osteoporose	-	-	-	-
II	Osteoporose, evtl. geringe Destruktion (Erosionen/Usuren) des subchondralen Knochens	Umgebung	Evtl. vorhanden	Einschränkung der Beweglichkeit evtl. vorhanden	-
III	Osteoporose, ausgeprägte Knorpel- und Knochendestruktionen	Ausgeprägt	Evtl. vorhanden	Subluxation, Deviation, Hyperextension	-
IV	Wie III, mit knöcherner Ankylose	Ausgeprägt	Evtl. vorhanden	- wie III	Fibrose oder knöcherner Ankylose

Tab. 5 Klassifikation der Rheumatoiden Arthritis nach Stadien des Krankheitsprozesses (nach ARNETT et al. 1988; STEIBROCKER et al. 1949, entnommen aus ZEIDLER et al 2001)

Als ungünstige prognostische Marker der RA gelten persistierend hohe Rheumafaktoren (ZEBEN et al 1992), HLA-DR4-Positivität, hohes CRP und hoher Krankheitsaktivitätsindex in frühen Krankheitsphasen (HEIJDE et al 1992), sowie neuerlich das zyklische citrullierte Peptid (ccp).

Frühe prognostische Indikatoren eines ungünstigen Verlaufs der chronischen Polyarthritits (nach Maini u. Zvaifler 1997)

- *Demographische Parameter*
 - hohes Erkrankungsalter
 - weibliches Geschlecht
- *Klinische Befunde*
 - hohe Zahl geschwollener Gelenke
 - symmetrische Gelenkbeteiligung
 - Funktionseinschränkung (verminderte Griffstärke, Alltagsfunktionen)
- *Laborchemische Befunde*
 - positiver Rheumafaktor
 - beschleunigte BKS, hohes CRP
 - (HLA DRB1*-Allele?)
- *Röntgenbefunde*
 - radiologische Veränderungen
 - Globalmaße
 - hohe Zahl positiver ACR-Kriterien

„Die primäre Ursache der chronischen Polyarthritits ist unbekannt. Epidemiologische und experimentelle Daten legen nahe, dass möglicherweise unterschiedliche auslösende Faktoren in endogen prädisponierten Individuen zur chronischen Polyarthritits führen. So werden sowohl Viren (insbesondere Epstein-Barr-Virus) als auch Bakterien (Mykoplasmen, Mykobakterien) als auslösende Faktoren (infektiöse Induktion von Autoimmunphänomenen) diskutiert. Wichtige endogene zur Chronischen Polyarthritits prädisponierende Faktoren umfassen sowohl genetische als auch endokrine Faktoren. So z.B., dass Schwangerschaft meist mit Remission der Erkrankung verbunden ist, während Exazerbationen häufig in die postpartale Phase fallen. Darüber hinaus wird der Eintritt der Krankheit häufig während der Menopause beobachtet. Genetische Faktoren spielen ebenfalls eine große Rolle. So ist die Konkordanzrate für RA bei eineiigen Zwillingen 10fach höher als bei zweieiigen Zwillingen. Die Rheumatoide Arthritis scheint bei Verwandten ersten Grades von RA-Patienten 3-4mal häufiger aufzutreten, und eine familiäre Anhäufung konnte in mehreren Familienstudien (LAWRENCE, J.S. 1969) gezeigt werden (PETER et al 1996). Träger bestimmter HLA- Antigene haben ein erhöhtes Krankheitsrisiko: Dw4/Dw14 (48.5fach), Dw4/Dw1 (21.7fach), Dw14/Dw14 (15.2fach); Dw47Dw4 (14.7), Dw14/Dw1(8.1fach) (BITSCH et. al. 1997).

„Nach dem heutigen immunologischen und molekularbiologischen

Wissenstand ist die Rheumatoide Arthritis eine chronische, immunologisch vermittelte Erkrankung, deren Initiierung und Perpetuierung von T-Zellreaktionen auf ein oder mehrere unbekannte Antigene abhängig ist. Diese werden von antigenpräsentierenden Zellen via HLA-Klasse-II-Komplex in der Synovialmembran präsentiert. Nach Reaktion des T-Zell-Rezeptors mit dem HLA-Klasse-II-Antigen-Komplex werden die T-Zellen aktiviert und zur klonalen Proliferation sowie zur Freisetzung von Lymphokinen wie Interferon- γ oder GM-CSF angeregt.

Diese Lymphokine stimulieren ihrerseits Monozyten/Makrophagen zur Freisetzung von Monokinen wie Interleukin1 und TNF-alpha, welche Chondrozyten, Fibroblasten, Osteoklasten und Endothelzellen aktivieren. Diese Aktivierung resultiert in einer Proliferation und metabolischen Stimulation, erkennbar an der Freisetzung von gewebsdestruktiven Metalloproteinasen, schmerz- und entzündungsfördernden Prostanoiden und Eicosanoiden, inflammatorischen Zytokinen sowie einer Neueinsprossung von Blutgefäßen und Infiltration von zirkulierenden Leukozyten via Expression von Adhäsionsmolekülen an den Zelloberflächen (z.B. ICAM-1, ELAM-1, VCAM-1).

Eine deletäre Folge dieser Aktivierungskaskade immunologischer und mesenchymaler Zellpopulationen ist die chronisch perpetuierte Gelenkentzündung mit progredienter Knorpel- und Knochenzerstörung“ (PETER et al 1996).

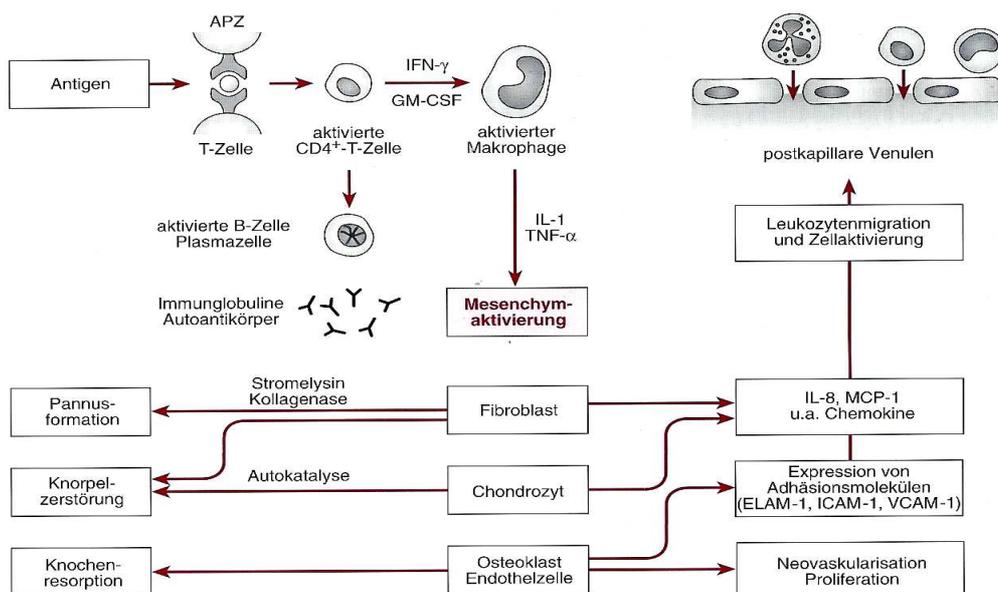


Abb. 17 Schema der Immunpathogenese der Rheumatoiden Arthritis

3.3. Lymphozytenverhalten bei der Rheumatoiden Arthritis

„Suppressor-T-Lymphozyten hemmen eine Immunantwort. Dabei kann die Stärke der Reaktion verringert sein, oder sie kann völlig unterbleiben. Nach vielen Irrwegen zu ihrer Identifizierung ist heute klar, dass es eine eigene „Suppressor“-Subpopulation nicht gibt. Suppression kann durch zytotoxische T-Lymphozyten vermittelt werden. Die eine Immunantwort regulierenden zellulären Interaktionen werden durch sezernierte Mediatoren vermittelt, die zur Gruppe der Zytokine gehören. Zudem ist es heute bekannt, dass Suppression durchaus als eine multizelluläre Funktion anzusehen ist.

Bei den Mäusen z.B. führt eine genetische Manipulation der CD8-T-Lymphozyten („CD8-Knock-out-Mäusen“) zu abnorm verlaufenden Formen von Autoimmunerkrankungen. Der Wegfall gegenregulativer CD8-Suppressorzellen wurde für diese Verläufe verantwortlich gemacht. Ähnliche Verläufe entstehen in transgenen Mäusen mit Defekten in Zytokinen oder Zytokinrezeptoren (z.B. IL-2“knock-Out-Mäuse)

Die lymphoiden Zellelemente der Synovialmembran bei der rheumatischen Synovitis sind vor allem den T-Lymphozyten zuzuordnen. B-Lymphozyten finden sich in diesem Gewebe nur sehr selten.

Plasmazellen sind jedoch bei der RA zahlreich vorhanden, was eine rasche Differenzierung der in das Gelenk eintretenden B-Lymphozyten zu Plasmazellen nahe legt. Die synovialen T-Lymphozyten tragen bei der RA zahlreiche Aktivierungsantigene, vor allem HLA-Klasse-II-Antigene sowie den Rezeptor für IL2, wobei die Klasse-II-Antigene vor allem auf Zellen mit zytotoxischem Phänotyp (CD8) und die IL2-Rezeptoren vor allem auf den Zellen mit dem Helfer-Phänotyp (CD4) vorhanden sind. In der Synovialmembran befinden sich die T-Helfer-Zellen vor allem in den Aggregaten, während die CD8+-Zellen diffus das Gewebe infiltrieren. In der Synovialflüssigkeit findet sich bei der RA ein deutliches Überwiegen der CD8+-T-Zellen. Die Analyse der intraartikulären T-Zellen zeigt, dass die intraartikulären Lymphozyten nur wenig IL2 auf mitogenen Reiz hin produzieren und auch kaum B-Zell-Hilfe oder Suppression zeigen“(GEMSA et al 1997).

RAEMAN et al (1981,1982) konnten nachweisen, dass die Zahl der T-Suppressorzellen in zahlreichen Autoimmunerkrankungen und u.a. bei der Rheumatoiden Arthritis vermindert ist.

KUSABA et al fanden heraus, dass die CD4+/CD8+ Ratio in der Synovialflüssigkeit der Patienten mit RA deutlich niedriger ist als die in dem peripheren Blut. Sie diskutieren, dass die vermehrte Zahl der CD4-T-Lymphozyten in der Synovialflüssigkeit, die möglicherweise in das Synovium infiltrieren und für die Pathogenese der RA verantwortlich sind, selbst eine Migration der T-Suppressor-Zellen in das Synovium bewirken.

ISHIKAWA et al (1988) fanden eine ausgeprägte Depression der T-Suppressor-Lymphozyten bei der juvenilen Rheumatoiden Arthritis und daraus folgend eine vermehrte Produktion von Immunglobulinen durch B-Lymphozyten.

COMBE et al (1985) wiesen bei der Chronischen Polyarthritits eine verminderte Produktion von IL-2 im Blut und Synovialgewebe und der Synovialflüssigkeit und daraus resultierender verminderten Produktion von IFN- γ und Aktivität von T-Suppressorzellen nach. Zusätzlich fanden sie eine verminderte Antwort der Lymphozyten auf zugeführtes IL-2. Daraus schließen COMBE et al eine verminderte Suppressionsfunktion der CD8-Lymphozyten und der B-Zell-Hyperaktivität.

FUKUSHIMA et al (1987) wollen sogar einen Inhibitor im Serum der Patienten mit Autoimmunerkrankungen gefunden haben, der möglicherweise die Aktivität des IL-2 hemmt.

KANAZAWA et al (1986) machen einen autoimmunassoziierten lymphozytotxischen Antikörper für die Dysfunktion der T-Suppressorzellen verantwortlich.

VEYS et al (1982) haben nachgewiesen, dass der prozentuale Anteil der T4-Lymphozyten in der Synovialflüssigkeit der Patienten mit Rheumatoider Arthritis im Vergleich zum peripheren Blut niedriger ist. Der Anteil der T8-Lymphozyten hingegen wurde höher gemessen, so dass der Quotient T4/T8 im peripheren Blut signifikant höher ist als in der Synovialflüssigkeit. Zudem haben sie statistisch eine signifikante Erhöhung des prozentualen Anteils der CD4+-T-Lymphozyten im peripheren Blut bei den an Rheumatoider Arthritis erkrankten Patienten mit starker Ausprägung gegenüber normalen Probanden beobachtet. Auch eine verminderte Zahl von T8-Lymphozyten bei solchen Patienten konnten sie nachweisen. Dies führte dazu, dass im Vergleich zu den Kontrollpersonen eine signifikante Erhöhung des T4/T8-Quotienten gemessen wurde. Bei den Patienten mit inaktiver Rheumatoider Arthritis wurden solche signifikanten Veränderungen nicht gefunden. VEYS et al beschreiben das Verhältnis von Helfer-Zellen zu den Suppressor-Zellen als einen Indikator für das Regulationsprinzip des Immunsystems. VEYS et al führen an, dass die

Erhöhung des T4/T8-Quotienten mit der Krankheitsaktivität eindeutig korreliert.

FAURE et al (1982), GOTO (1986) konnten auch derartige Korrelationen bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis herausfinden.

4. Die Kältekammer

Nachdem YAMAUCHI 1980 eine Ganzkörperkältetherapie eingeführt hat, wurde die erste Kältekammer Europas 1984 in St.-Josef-Stift Sendenhorst unter Leitung von Prof. Dr. R. Fricke in Betrieb genommen. Diese Kältekammer wurde von der Firma Westfalen AG, Münster, nach dem Vorbild einer vergleichbaren Kammer im Reiken Rheumatism Village in Japan (SCHÖN, s. 1986) konstruiert und erbaut.

Die Untersuchungen an den Patienten und Probanden erfolgte in dieser stickstoffbetriebenen Kältekammer. Die wissenschaftliche Leitung hatte Prof. Dr. Fricke, jetzt Weserlandklinik in Vlotho-Bad Seebruch, inne. „Diese Kältekammer arbeitet auf Stickstoffbasis. Trockene Luft wird in der Kältekammer durch flüssigen Stickstoff über Wärmeaustauscher auf die gewünschte Temperatur zwischen -110°C und -160°C abgekühlt“ (FRICKE, R. 1994). Diese Technik geht mit hohen Betriebskosten einher. „Diese Kältekammer besteht aus einer Vor- und einer Hauptkammer. Die Vorkammer dient als Schleuse, deren Temperatur sich zwischen -10°C und -60°C einstellen ließ. Von hier aus können die Patienten nach Schließen der Eingangstür über eine Zwischentür in die Hauptkammer gelangen. Die Trocknung der Luft im Vorraum zur Kältekammer hält die nicht zu vermeidende Nebelbildung möglichst gering. In der Hauptkammer herrschen Temperaturen zwischen -110°C und -160°C . Eine automatische Abschaltung und Notstromversorgung ist für den Notfall eingebaut.

Zu beiden Kammern hat man durch beheizte Glasscheiben Sichtkontakt. Die Patienten werden durch den Mitarbeiter in der Vorkammer und durch den Arzt, der gleichzeitig das Steuerpult bedient, über Sichtkontakt bewacht. Ein weiterer Mitarbeiter ist zur Kreislaufüberwachung und Betreuung der Patienten notwendig. Es besteht außerdem Sprechkontakt. An dem Schaltpult kann der Arzt alle Funktionsdaten, Kammerinnentemperaturen, den O₂- und CO₂-Partialdruck ablesen. Durch eine Gegensprechanlage gibt der Arzt die Behandlungszeit alle 30 sec bekannt. Die beiden Kammern verfügen über Handläufe an den Innenwänden und eine rollstuhlgerechte Ausführung.

Die Abbildungen 18, 19, 20 zeigen die Kältekammer in der Weserlandklinik Bad Seebruch, die über eine 3er Kaskade mit Kältemitteln auf -110°C herunter gekühlt wird. Die Technik ist auf S.55ff beschrieben.



Abb. 18 Patienten beim Verlassen der Kältekammer mit dem Begleiter links Schaltpult



Abb. 19 Kältekammer: rechts Vorkammer links Hauptkammer, vorne

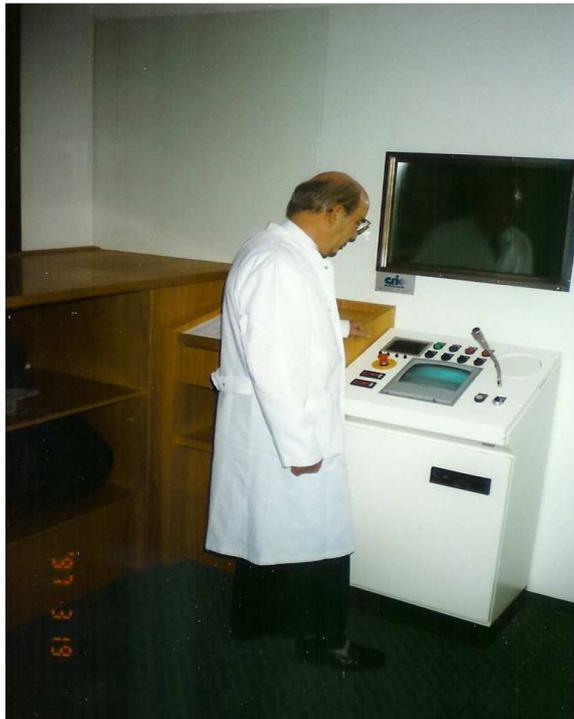


Abb. 20 Der Arzt bedient das Schaltpult. Durch beheizte Scheiben werden die Patienten beobachtet.

Auf Wunsch können die Patienten die Kältekammer zu jeder Zeit verlassen. Ebenso kann ihnen jederzeit ein Mitarbeiter helfen, der sie von der Vorkammer aus beobachtet. Das Verlassen der Kältekammer erfolgt über die Vorkammer (FRICKE, R. 1986a, 1994). Nach Beendigung der Kältekammerbehandlung erfolgt eine Ganzkörperinspektion durch den behandelnden Arzt. Die Überprüfung der Kreislaufparameter schließt sich an.

Als weiteres Verfahren zur Ganzkörperkältebehandlung wurde eine Kabine entwickelt, bei der Kaltluft auf den Organismus geblasen wird (FRICKE, R. 1994).

Mit der neuesten Entwicklung einer dreistufigen Kälteanlage wird eine konstante Temperatur von -110°C erreicht (Seus, Wilhelmshaven). Dieses System hat eindeutig niedrigere Folgekosten als eine mit Stickstoff betriebene Kältekammer (FRICKE, R. 1994).

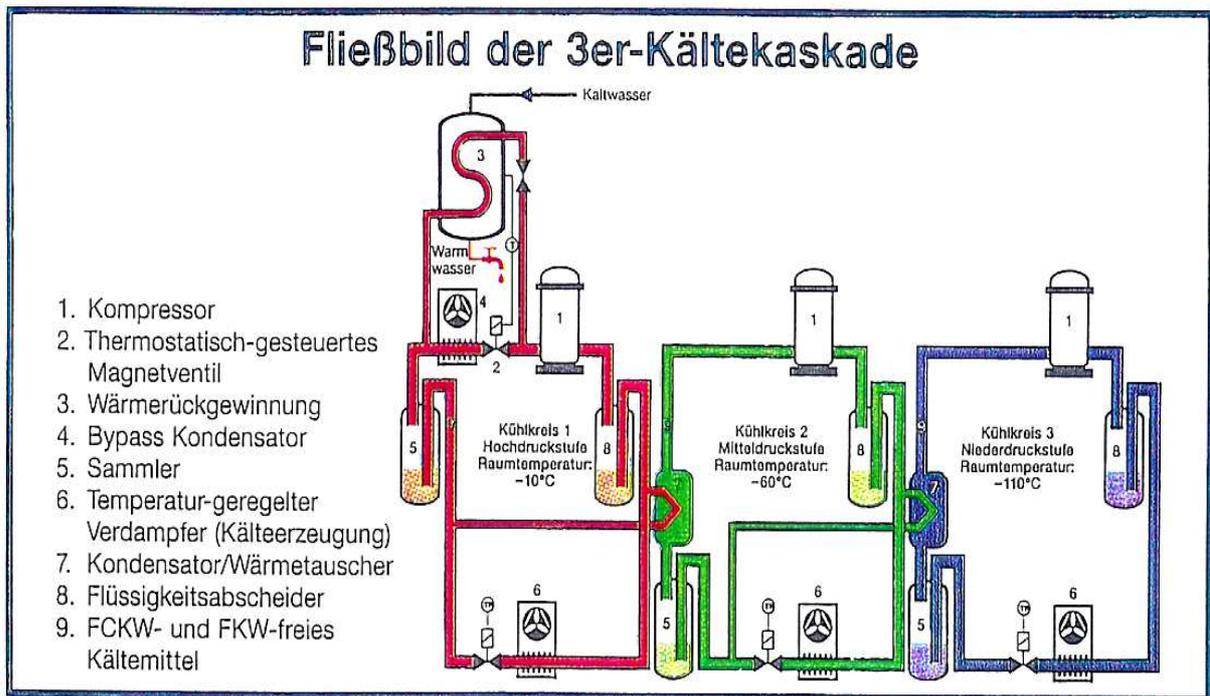


Abb. 21 Schaubild des Funktionsprinzips einer 3-stufigen Kältekammer (entnommen aus KcK, Rainer DISS. 2000)

Das Grundprinzip einer 3-stufigen Kältekammer basiert auf einem Kühlschranksystem und wird mit einer 3er-Kaskade betrieben, die in jeder Stufe mit einem eigenen Kühlkreis arbeitet.

Die meisten Einrichtungen (Kältekammer) bestehen aus einer Hauptkammer und einer oder zwei Vorkammern als Schleuse.

Aus medizinischer Sicht ist eine Vorkammer zur kurzen Gewöhnung an die tiefen Temperaturen sinnvoll und auch ausreichend. Aus technischer Sicht sind die Vorkammern als Schleusen anzusehen, die den Energieverlust der Gesamtanlage minimieren. Es hat sich gezeigt, dass der höhere technische und finanzielle Aufwand bei mehreren Vorkammern in keiner vernünftigen Relation zur Betriebskosteneinsparung steht, im Vergleich zu einer Vorkammer.

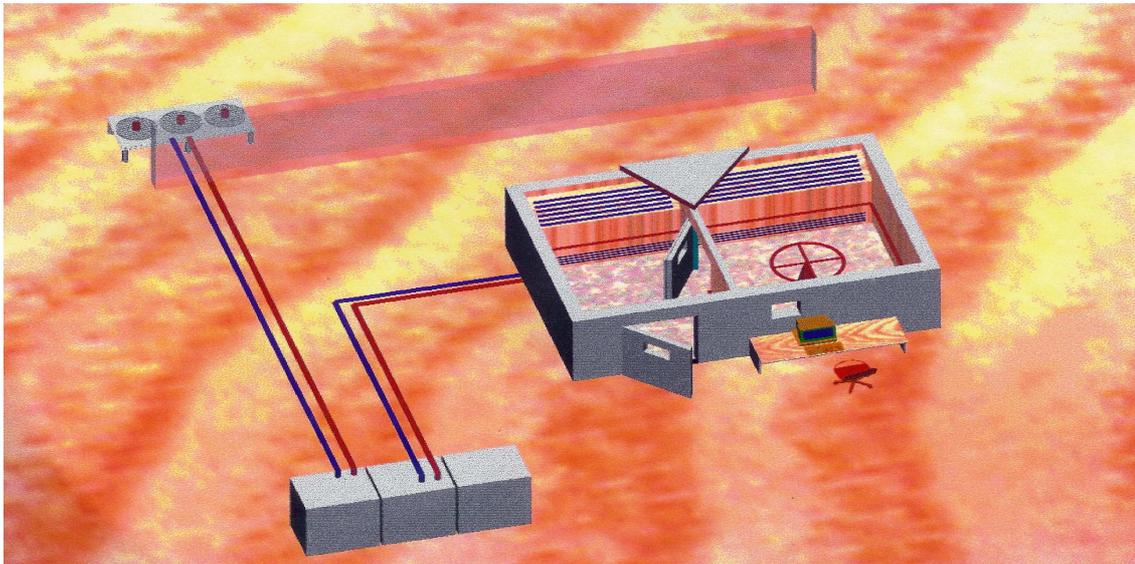


Abb. 22 Beispiel 1: Grundriss einer Kältekammer mit 2 Kammern, links Vorkammer, rechts Hauptkammer (entnommen aus DIETRICH, H. 1997)

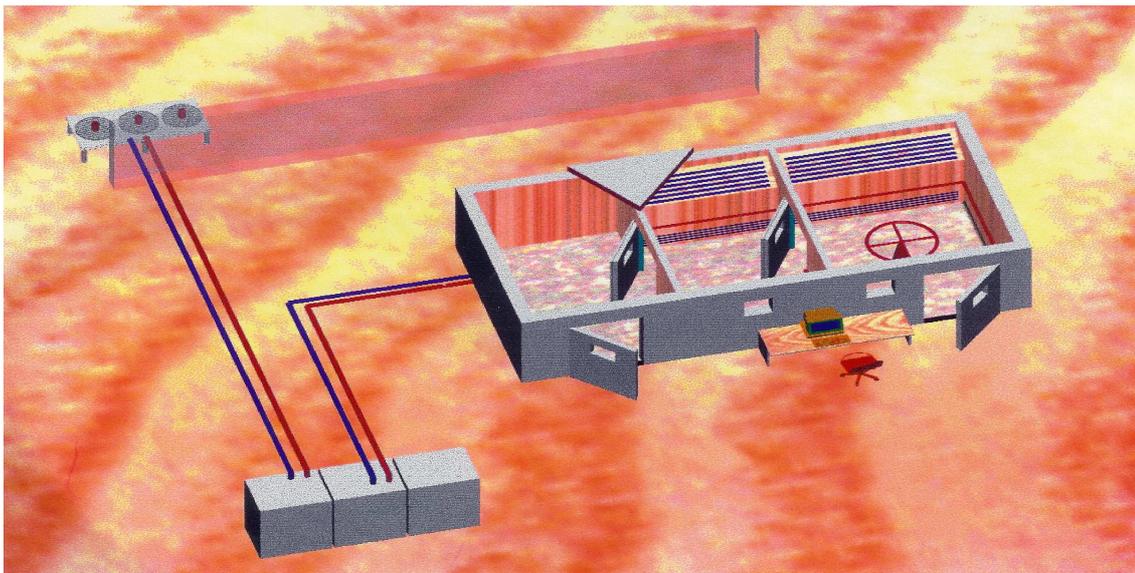


Abb. 23 Beispiel 2: Grundriss einer Kältekammer mit 3 Kammern, links 1.Vorkammer, in der Mitte 2.Vorkammer, rechts Hauptkammer (entnommen aus DIETRICH, H. 1997)

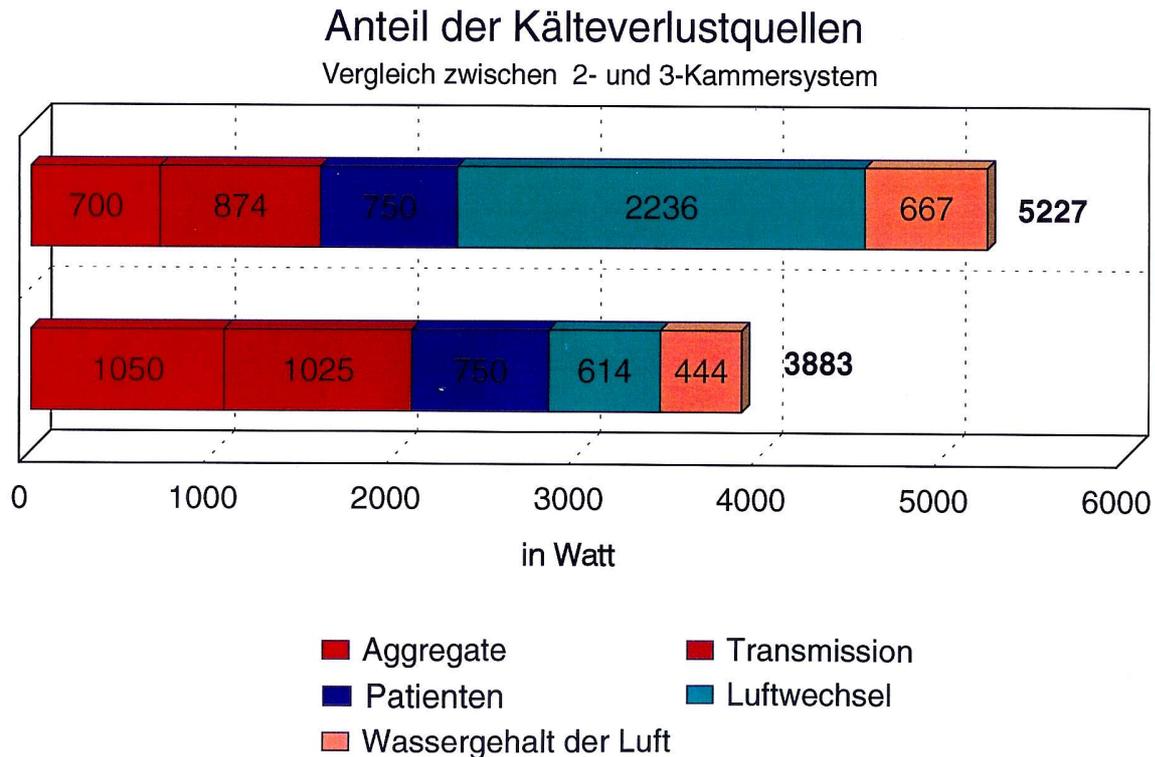


Diagramm 1 Energieverlust der vorgeschlagenen Kältekammer im Vergleich
(entnommen aus DIETRICH, H. 1997)

Entscheidend für eine breite Anwendung ist neben der Akzeptanz bei Ärzten und Patienten, eine zuverlässige und kostengünstige Therapieeinrichtung.

Seit kurzem erst stehen diese technischen Verfahren und Einrichtungen zur Verfügung, die mit vertretbaren Investitions- und Betriebskosten diese Therapie auch einer breiten Anwendung zugänglich machen.

4.1. Die Kältekammerbehandlung

Patienten sind mit einem Badeanzug bekleidet. Sie sollen die Kältekammer zum Schutz der Akren mit Mundschutz, Ohrschutz und Handschuhen sowie geschlossenen Schuhen betreten (Abb. 18). Nach Überprüfung des Blutdrucks und Entscheidung des am Schaltpult stehenden Arztes betreten sie zusammen mit einem Mitarbeiter die Vorkammer. Nach Schließen der Tür wird die Innentür geöffnet, die Patienten betreten die auf ca. -110°C gekühlte Kältekammer und bewegen sich im Kreis eine halbe bis 3 Minuten in derselben. Sie müssen die dabei eingeatmete kalte Luft doppelt solange ausatmen, da diese sich in der Lunge unter Erwärmung ausgedehnt hat. Aufgrund des Nebels, der sich in allen Kältekammern durch einströmende warme, feuchtigkeitsenthaltende Luft entwickelt, müssen sich die Patienten

am Rande der Kältekammer an Handläufen orientierend bewegen. Nach Verlassen der Kältekammer wird durch die Vasokonstriktion blasse Haut innerhalb einer viertel bis einer halben Minute stark durchblutet. Es entsteht ein angenehmes, wohliges Gefühl (Bild 2,3), (FRICKE, R 1994).

Zur weiteren Abklärung der Temperaturschwelle zur immunmodulatorischen Wirkung der Kältekammertherapie befasst sich die vorliegende Arbeit mit dem immunmodulatorischen Einfluss, unter besonderer Berücksichtigung des Verhältnisses T4- zu T8-Zellen nach einmaliger Ganzkörperkältetherapie in einer Kältekammer von $-80^{\circ}\text{C}\pm 5$.

5. Methodik

5.1. Probandengut

Es werden zwei Kollektive miteinander verglichen, um Unterschiede zwischen Patienten mit chronischer Polyarthritis und gesunden Probanden erkennen zu können.

Im Zeitraum Oktober 1996 bis November 1998 wurde im St. Josef-Stift in Sendenhorst bei achtzehn an Rheumatoider Arthritis erkrankten Patienten im Rahmen einer stationären Behandlung nach einer einmaligen Ganzkörperkältetherapie in einer Kältekammer mit einer durchschnittlichen Temperatur von $-80^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$ das Blut auf das Lymphozyten-Populationsverhalten untersucht

Außerdem sollte auf gleiche Geschlechts- und Altersverteilung geachtet werden, sowie Größe und Gewicht ebenfalls dokumentiert werden. Die Parameter sollten Aufschluss darüber geben, ob sich immunologische Effekte bei unterschiedlicher Temperatur der Kälteeinwirkung unterscheiden.

Kontrollgruppe:

10 gesunde Probanden

6 Männer Medianalter: 32

4 Frauen Medianalter: 45

Medianalter:38,5

Patientengruppe

18 Patienten

11 Frauen Medianalter: 67

7 Männer Medianalter: 50,2

Medianalter:58,6

5.2. Einschlusskriterien

Sämtliche Patienten sollten an einer gesicherten, im aktiven Stadium befindlichen Rheumatoiden Arthritis [nach den diagnostischen

Kriterien American College of Rheumatology (ACR)] leiden und ausschließlich Medikamente vom Typ der NSAR-Antiphlogistika oder Sulfonamid-Derivate einnehmen.

5.3. Ausschlusskriterien

Patienten, die Medikamente mit immunsuppressivem Charakter einnehmen (z.B. Azathioprin, Methotrexat, Cyclosporin A, Cyclophosphamid, Chlorambucil, Goldpräparate, Glucosterioide, D-Penicilamin, monoklonale Antikörper gegen T-Helferzellen), wurden von der Untersuchung ausgeschlossen.

5.4. Probengewinnung

Die Blutentnahmen wurden an sieben Zeitpunkten durchgeführt: ein Ausgangswert direkt vor dem Kältekammeraufenthalt und ein Messwert direkt nach dem Kältekammeraufenthalt und weitere Messwerte nach 30min, 60min, 90min, 120min, 180min und 240min. Es wurde eine Zeitspanne von 240 Minuten festgesetzt, weil nach den bisherigen Untersuchungen die Beeinflussung der GKKT auf die entzündlichen Laborparameter 3 Stunden anhielt (POHLEN, B.1994; FRYE, K. 1996). Dabei wurden jeweils 10ml für den Immunfluoreszenztest und 4ml für das Blutbild abgenommen.

Die Behandlungstemperatur betrug durchschnittlich $-80^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$.

Die Behandlungszeit wurde auf 2 Minuten (60 Sekunden) festgesetzt.

5.5. Bestimmung der Blutzellen

Die Bestimmung der Blutzellzahl (Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten und HK) erfolgte nach dem Widerstandsprinzip.

Die Differenzierung der Blutzellen wurde lichtmikroskopisch durchgeführt. Die Differenzierung der Lymphozyten-Subpopulationen CD4+-T-Zellen und CD8+-T-Zellen konnte mittels Immunfluoreszenztest mit direkt markierten monoklonalen Antikörpern erfolgen:

5.6. Differenzierung der T-Lymphozyten-Subpopulationen CD4+-T-Lymphozyten und CD8+-T-Lymphozyten

„Aufgrund der Expression der Corezeptorproteine CD4 und CD8 kann man T-Zellen noch weiter unterteilen. Ein Durchflußcytometer ist gut geeignet, um Lymphozyten zu zählen und einzuordnen.

Ein solches Gerät, das die Zellen gleichzeitig noch auftrennt, ist ein fluoreszenzaktivierter Zellsorter (fluorescence-activated cell Sorter, FACS).

Damit lassen sich einzelne Zellen genau untersuchen. Monoklonale Antikörper gegen verschiedenen Oberflächenproteine, die die verschiedenen Subpopulationen exprimieren, werden mit Fluoreszenzfarbstoffen gekoppelt, um bestimmte Zellen in einer gemischten Population zu markieren. In einer gemischten Zellpopulation werden bestimmte Zellen zuerst durch Behandlung mit spezifischen monoklonalen Antikörpern, die an Fluoreszenzfarbstoffe gekoppelt sind, oder mit spezifischen Antikörpern, gefolgt von markierten Anti-Immunglobulinen, „gekennzeichnet“. Das Gemisch der markierten Zellen wird anschließend in einem wesentlich größeren Volumen einer Salzlösung durch eine Kapillare gedrückt. Dadurch entsteht ein feiner Flüssigkeitsstrahl mit vereinzelt Zellen in bestimmten Abständen. Alle Tropfen passieren einen Laserstrahl. An Zellen kommt es zu einer Lichtstreuung, und die Farbstoffmoleküle, die an Zellen gebunden sind, werden zur Fluoreszenz angeregt. Empfindliche Photodetektoren messen sowohl das gestreute als auch das emittierte Licht. Ersteres liefert Informationen über die Größe und die Granularität der Zellen. Die Fluoreszenz ermöglicht Aussagen über die Bindung der markierten monoklonalen Antikörper und damit die Expression der Oberflächenproteine in jeder Zelle (Abb. 24).

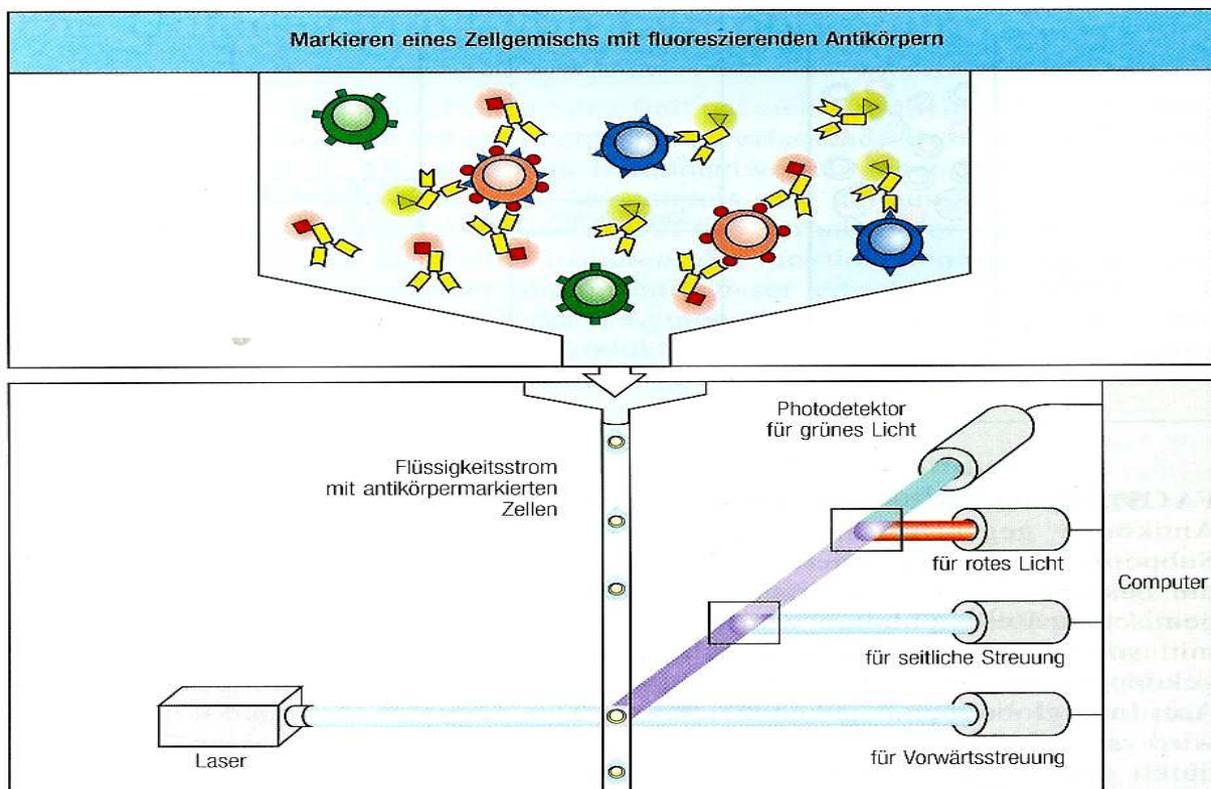


Abb. 24 Die Durchflusszytometrie (FACS) ermöglicht die Identifizierung und das Sortieren von Zellen aufgrund ihrer Oberflächenantigene (entnommen aus CHARLES et al 1997)

Im Zellsorter wird aufgrund der Signale, die zum Computer gesendet wurden, eine elektrische Ladung erzeugt, die genau dann von der Kapillare durch die Flüssigkeit geschickt wird, wenn der Strahl sich in Tröpfchen auflöst. Jeder dieser Tropfen enthält nur eine einzige Zelle. Geladene Tröpfchen können so aus der Hauptrichtung der Tröpfchen abgelenkt werden, wenn sie zwischen Platten entgegengesetzter Ladung hindurchfallen. Eine negativ geladene Platte zieht positiv geladene Tröpfchen an und umgekehrt (Abb. 25).

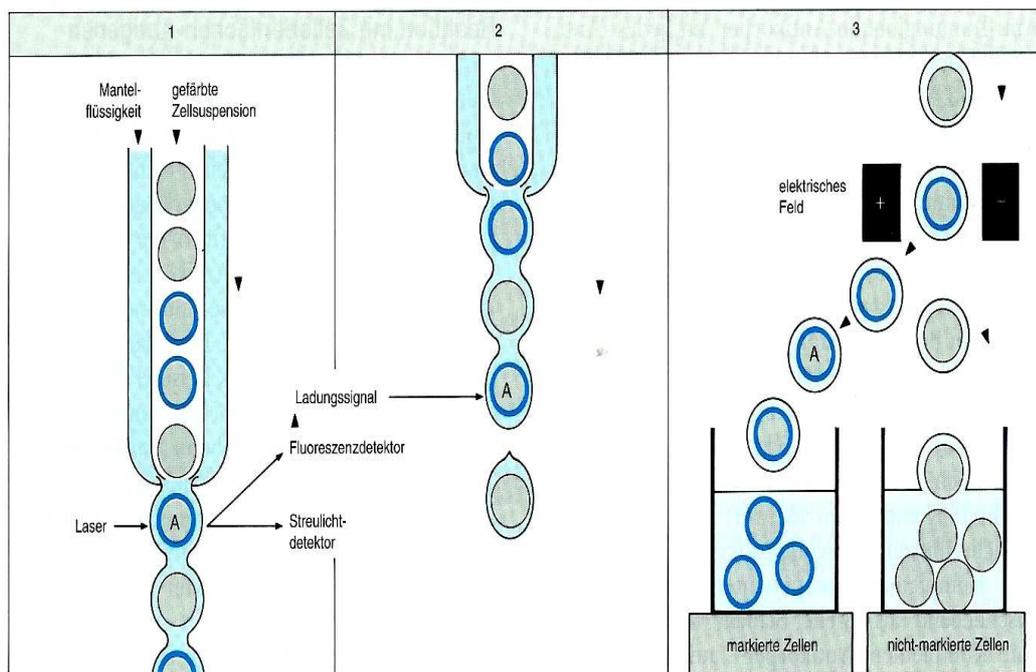


Abb. 25 Prinzip des Fluoreszenzaktivierten Zellsorters (FACS)
(entnommen ROITT, I.M. 1991)

Markiert man Zellen mit einem einzigen Fluoreszenzfarbstoff, kann man nur verschiedene Zelltypen (z.B. B- und T-Lymphozyten) voneinander unterscheiden. Bei zwei oder mehreren Antikörpern mit verschiedenen Fluoreszenzfarbstoffen lässt sich eine Zellpopulation weiter unterteilen. Dazu gehören z.B. die Corezeptoren CD4 und CD8, anhand derer sich die großen Untergruppen der T-Zellen unterscheiden lassen“ (CHARLES et al 1997).

In der vorliegenden Studie wurde das FACSCount™ System von der Firma Becton Dickinson benutzt:

Dieses Gerät (Flowcytometer) ist mit 488nm Laser ausgestattet.

Die absolute Zellzahl (cells/ μ L) wurde durch MultiSET-Software (FACSCount Software Version 1.0 04.07.93) ermittelt.

Als Fluoreszenzfarbstoff benutzten wir das BD TriTEST- CD4/CD8/CD3-Reagenz, ein Direkt-Dreifarben-Immunfluoreszenzreagenz, um die absolute Zahl der T-Lymphozyten (CD3+), der T-Helfer/Induktor-Lymphozyten (CD3+CD4+) und der T-Zytotoxisch/Suppressor-Lymphozyten (CD3+CD8+) zu bestimmen.

5.7. Verwendete Reagenzien

- TriTEST™ CD4FITC/CD8PE/CD3 PerCP (Aufbewahrungstemperatur 2-8°C)
- FACS Lysing Solution(Fixativlösung), 100 mL
- destilliertes Wasser
- Sheath fluid oder FACSFlow™ für den Vorratsbehälter des FACSCount-System

5.8. Verwendete Apparaturen

- Durchflußcytometer (Flowcytometer) FACSCount
- Elektronische FACSCount-Pipette (Mikropipette)
- FACSpets oder TruCOUNT (kleine Plastiktuben) mit Kappen und Aufkleber
- Vortex Mixer

5.9. Untersuchungsaufbau

Die FACSpets wurden beschriftet. Mittels Mikropipette wurden 20 μ L von TriTEST CD4/CD8/CD3-Reagenz vorsichtig in die FACSpets gegeben und die Tuben zweimal jeweils für 5 Sekunden über Kopf und dann aufrecht auf dem Vortex gemischt. Danach wurde je FACSpets 50 μ L Patientenblut bzw. Probandenblut zupipettiert. Die Tuben wurden mit Kappen verschlossen und wieder für 5 Sekunden aufrecht auf dem Vortex gemischt. Bei Raumtemperatur wurden sie für 60-120min. im Dunkeln inkubiert. Nach der Inkubation nahmen wir die Kappen ab und pipettierten wir je 50 μ L von der Fixativlösung in die Tuben und mischten für 5 Sekunden auf dem Mixer. Es folgte eine

weitere Inkubation für 30 Minuten in Raumtemperatur und im Dunkeln. Innerhalb der nächsten 2 Stunden nach der 2. Inkubation wurde der Messvorgang mit dem Flowcytometer vorgenommen.

5.10. Datenbearbeitung und Auswertungsmethoden

Für eine adäquate statistische Auswertung sind die Eigenschaften der jeweiligen Daten der erhobenen Variablen insoweit von Bedeutung, ob und inwiefern quantitative Daten normal verteilt sind. Deswegen erfolgte zuerst eine Überprüfung der jeweiligen Daten der Messwiederholungen (sieben Messzeitpunkte bzw. Variablen) auf Normalverteilung. Hierzu wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test verwandt.

Unter der Annahme der Normalverteilung wurden die Daten der vorliegenden Untersuchung inferenz-statistisch mittels der einfachen (einfaktoriellen) Varianzanalyse mit anschließendem Test nach Tukey (oder Bonferroni-Test) auf Mittelwertgleichheit miteinander verglichen. Zugleich wurde eine Signifikanzprüfung auf Varianzgleichheit mit dem Test nach Levene (Sachs, S. 349 f.) durchgeführt, da das Verfahren der Varianzanalyse Varianzhomogenität der zu vergleichenden Variablen voraussetzt. Bei ungleicher Varianz wird eine Korrektur der Freiheitsgrade sowie der Konfidenzintervalle durch die Anwendung des F-Tests durchgeführt.

Dies stellt eine Modifikation des t-Tests dar und ist als das sogenannte "Fisher-Behrens-Problem" bekannt (Sachs, S. 355-358).

Um das Ergebnis der Varianzanalyse zu untermauern, wurden bei den jeweiligen Gruppen auch paarweise Vergleiche zwischen den einzelnen Messzeitpunkten miteinander durchgeführt. Für die Signifikanzprüfung wurde die so genannte Bonferroni-Korrektur für die Testergebnisse angewandt. Das heißt, die vereinbarte 5%ige Signifikanzgrenze wurde durch die Anzahl der möglichen Kombinationen dividiert. Bei 7 Messzeitpunkten sind 21 Kombinationen möglich; demnach beträgt die zu unterschreitende Signifikanzgrenze etwa $p = 0,05:21 = 0,0024$.

Ferner wurden Korrelationsanalysen zwischen dem Alter und den jeweiligen Messvariablen durchgeführt. Eine Aufteilung der Daten nach dem Geschlecht der Probanden fand nicht statt, da die Anzahl der Fälle der beiden Untergruppen sehr klein wird (Patientengruppe: Männer = 11; Frauen = 7/ Probandengruppe: Männer 6; Frauen: 4). Für die Gruppenunterschiede wurde der t-Test für unverbundene Stichproben angewandt.

Die aufgestellte Nullhypothese lautete dahingehend, dass die berechneten Mittelwerte in den einzelnen Messzeitpunkten keine Unterschiede aufweisen. Als Alternativhypothese war davon auszugehen, dass sich signifikante Unterschiede zeigen.

Sämtliche Signifikanzvergleiche basieren auf einem festgelegten 5%igen Niveau. Folglich wird ein Ergebnis als signifikant betrachtet, wenn die berechnete Irrtumswahrscheinlichkeit (sie wird mit einem „p“ bezeichnet) die Grenze von 5% unterschreitet (d.h. $p \leq 0,05$).

Die Anwendung parametrischer Tests in den vorliegenden experimentellen Untersuchungen basiert hauptsächlich auf der Datenart und ihrer Verteilungsform, die zuvor auf Normalverteilung überprüft wurden, dies stellt m.E. ein wesentliches Kriterium für die Auswahl eines adäquaten statistischen Verfahrens dar.

6. Diskussion und Schlussfolgerung

Die Ganzkörperkältetherapie (GKKT) hat nach zahlreichen wissenschaftlichen Untersuchungen hinsichtlich therapeutischer und physiologischer Wirkungen und entsprechend positiver Erfahrungen seitens der Ärzte und Patienten einen hohen Stellenwert besonders in der Therapie von Patienten mit chronisch entzündlichen Gelenkerkrankungen eingenommen.

Die Untersuchungen von POHLEN (1994), FRYE (1996) und RICHTER (1996) belegen, dass eine einmalige Ganzkörperkältetherapie über maximal 1 ½ Minute bei Durchschnittstemperaturen von minus 110°C in den gestörten Immunstatus der Patienten mit Chronischer Polyarthritis und Spondylitis Ankylosans eingreift und eine immunmodulatorische Wirkung ausübt:

Bei 20 Patienten mit Chronischer Polyarthritis wies POHLEN unmittelbar nach einmaliger Exposition mit -120°C einen bis 180 Minuten anhaltenden signifikanten Anstieg der T8(Suppressor)-Lymphozyten und Abfall der T4(Helfer)-Lymphozyten nach.

FRYE fand bei 20 an Spondylitis Ankylosans erkrankten Patienten nach einmaliger GKKT bei -110°C ebenfalls vergleichbare Verschiebungen in den Lymphozytensubpopulationen.

RICHTER diskutierte Veränderungen in den Serumspiegeln von Immunmediatoren wie IL 2, IL 1-beta, IL 6 und TNF-a nach einmaliger GKKT mit -110°C. Sie untersuchte 20 Patienten mit Chronischer Polyarthritis und fand einen signifikanten Anstieg des IL 2-Spiegels und signifikanten Abfall des IL 6-Spiegels. Signifikante Veränderungen in den Serumspiegeln von IL 1-beta und TNF-alpha konnte sie dagegen nicht nachweisen. Es war aber auch bei diesen Zytokinen ein deutlicher Abfall zu erkennen.

Die erzielte Reaktivierung des suppressorischen Schenkels der Immunantwort bei chronisch entzündlichen und autoimmunbedingten Gelenkerkrankungen stellt eine besondere und eigenständige Wirkung der Ganzkörperkältetherapie dar (POHLEN, B 1994).

Es ist noch zu klären, wie die einmalige Ganzkörperkältetherapie die zellulären Veränderungen in den Lymphozytenpopulationen auslöst. Ob es sich dabei nur um eine Umverteilung der Lymphozytensubpopulationen handelt oder z.B. um einen vermehrten Zerfall bzw. Verbrauch der T4-

Lymphozyten und entsprechend verminderten Zerfall bzw. eine vermehrte Aktivierung oder Produktion von T8-Lymphozyten, sollte Gegenstand der zukünftigen Studien sein.

Ziel der hier vorgestellten Studie war es, zu untersuchen, ob eine einmalige Ganzkörperkältetherapie (GKKT) bei einer Temperatur von $-80^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$ eine Veränderung der T-Lymphozytensubpopulation und insbesondere des Verhältnisses von T4-Lymphozyten zu T8-Lymphozyten im peripheren Blut bei Patienten mit Chronischer Polyarthrits und gesunden Probanden bewirkt. Daraus können Rückschlüsse auf eine immunmodulatorische Eigenschaft der Ganzkörperkältetherapie bei dieser Temperatur gezogen werden. Gleichzeitig wurde die Relation der Leukozyten- und T-Lymphozytenkonzentration nach einmaliger GKKT untersucht.

Es konnte in der Patientengruppe eine leichte Erhöhung der T-Lymphozyten und Leukozyten unmittelbar nach der einmaligen GKKT nachgewiesen werden. Die T-Lymphozyten sinken im weiteren Verlauf ohne Signifikanz ab und erreichen erst nach 180 Minuten den Ausgangswert. Die Leukozyten fallen nach 30 Minuten ebenfalls nicht signifikant ab und erreichen nach 120 Minuten wieder den Wert der Ausgangsmessung. Ein signifikanter Einfluss der einmaligen Ganzkörperkältetherapie auf die Kontrollgruppe ist nicht nachzuweisen.

Die weiteren Untersuchungsergebnisse zeigen, dass sich bei der Patientengruppe die bei -110°C beobachteten immunmodulatorischen Veränderungen der CD4⁺-T-Lymphozyten und CD8⁺-T-Lymphozyten im Sinne einer für mindestens 1-3 Stunden anhaltenden und signifikanten Absenkung der T-Helferzellzahl und Erhöhung der T-Suppressorzellzahl nicht erkennen lassen.

Ein signifikanter Einfluss auf die Kontrollgruppe war ebenfalls nicht zu erkennen.

Diese durch statistische Auswertung gewonnenen Studienergebnisse über das Verhalten der Lymphozytensubpopulationen T4-Lymphozyten und T8-Lymphozyten und insbesondere das T4/T8-Verhältnis belegen, dass eine einmalige Ganzkörperkältetherapie bei einer Temperatur von $-80^{\circ}\text{C}/2$ min keine positiven Effekte bei der Immunmodulation der Chronischer Polyarthrits auslöst. Dies entspricht dem subjektiven Eindruck der Patienten, die weder eine Besserung der Schmerzen, noch eine Besserung der Beweglichkeit nach der einmaligen Ganzkörperkältetherapie feststellen konnten.

Eine Beeinflussung auf das Verteilungsmuster immunkompetenter T-Lymphozyten (CD4- und CD8-Lymphozyten) durch die

Ganzkörperkältetherapie nach Exposition bei $-120^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$ und $-110 \pm 5^{\circ}\text{C}$ ist durch die älteren Studien von POHLEN (1994) und FRYE (1996) belegt.

Eine immunmodulatorische Veränderung der T4-Lymphozyten und T8-Lymphozyten konnte dagegen nach einer einmaligen Ganzkörperkältetherapie (GKKT) bei -80°C nicht nachgewiesen werden. Deshalb vermuten wir, dass die Schwelle zu signifikanten Effekten im tieferen Temperaturbereich irgendwo zwischen -80°C und -110°C zu suchen ist. Aus diesem Grund ist eine Ganzkörperkältetherapie (GKKT) erst bei einer Temperatur ab -110°C immunmodulatorisch wirksam und empfehlenswert.

7. Ergebnisse

Die graphischen Darstellungen (Barenfehler-Diagramme) der Endergebnisse in den folgenden Graphiken (2-6) basieren auf Umrechnung der gewonnenen Daten und Messwerte. Sämtliche Variablen wurden zunächst auf Normalverteilung überprüft. Die Prüfung auf Normalverteilung führte zu keiner Signifikanz. Die Diagramme werden anhand der Ergebnisse der Varianzanalyse und des Tukey-Tests beschrieben. Die Einzelergebnisse der jeweiligen Laborparameter (Variablen) jedes Patienten und Probanden sind den tabellarischen Zusammenfassungen im Anhang zu entnehmen.

7.1 Diagramme

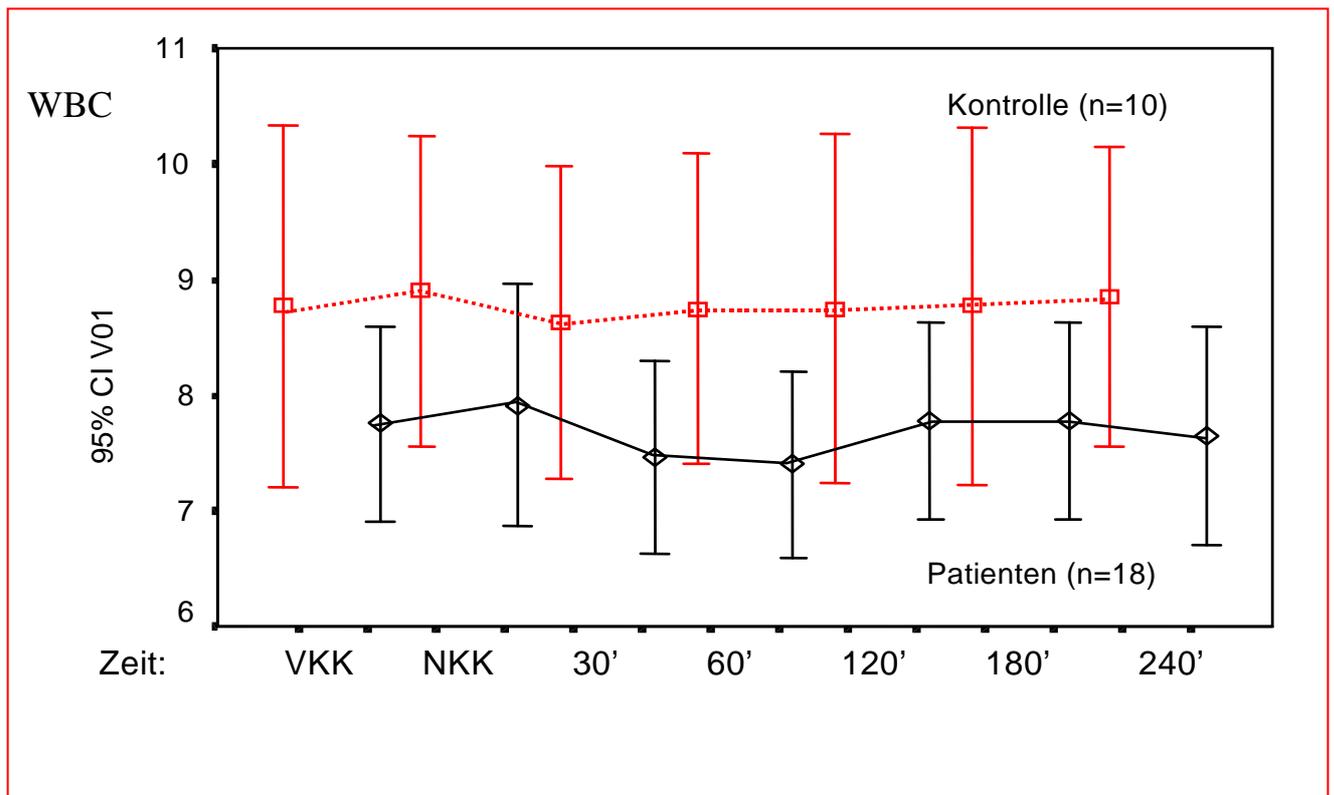


Diagramm 2 Einfluss der Ganzkörperkältetherapie(-80°C) auf das Verhalten der Leukozyten im Blut (Angaben in $10^6/L$), Rot Patientengruppe; Schwarz Kontrollgruppe

In dem Diagramm 2 lässt sich sowohl bei der Patientengruppe als auch bei der Probandengruppe direkt nach GKKT ein leichter und nicht signifikanter Anstieg der Leukozytenzahlen (Leukozytose) erkennen. Nach 30 Minuten kommt es in beiden Gruppen zu einem Abfall der gemessenen Werte, jedoch signifikant nur in der Patientengruppe. Dieser gering signifikante Abfall dauert in dem Patientenkollektiv bis 1 Stunde nach GKKT an. Nach 60 Minuten findet man in der Patientengruppe einen weiteren Anstieg der relativen Leukozytenzahl, wobei der Ausgangswert annähernd erreicht wird. Nach 120 Minuten führt die Therapie in dem Patientenkollektiv zu einem weiteren unsignifikanten Abfall der Leukozytenzahl, die nach 4 Stunden bis zu dem Ausgangswert sinkt. In dem Probandenkollektiv wird nach 60 Minuten der Ausgangswert wieder erreicht und bleibt bis 4 Stunden nach GKKT relativ konstant. Einzige Gemeinsamkeit bei der Probandengruppe ist eine deutlich sich abzeichnende fehlende Signifikanz der durch die Kältekammer ausgelösten Effekte.

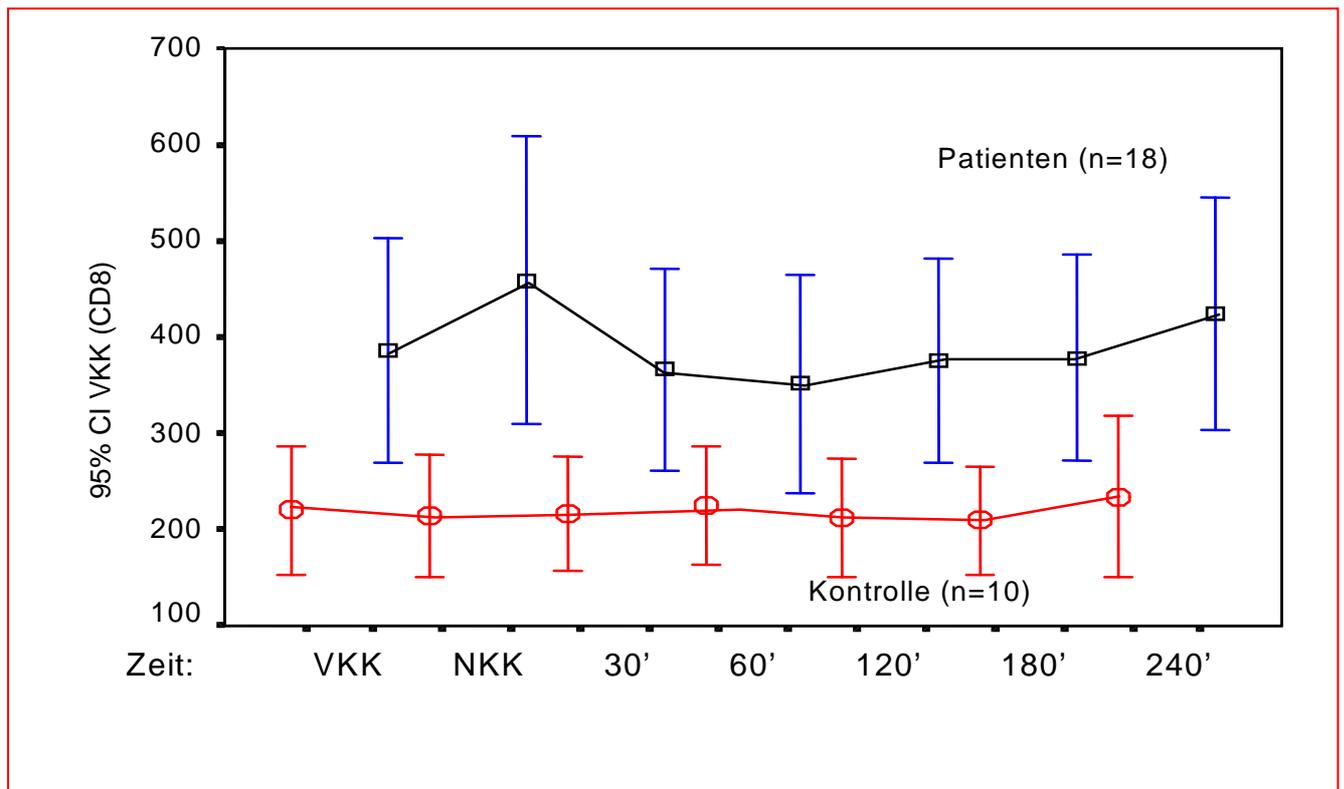


Diagramm 3 Einfluss der GKKT(-80°C) auf das Verhalten der T- Suppressorzellen (CD8+-T-Lymphozyten) im peripheren Blut, Blau Patientengruppe; Rot Probandengruppe

In dem Diagramm 3 erkennt man bei der Patientengruppe eine relativ signifikante Erhöhung des relativen T8-Wertes unmittelbar nach der GKKT. Danach sinkt der gemessene Wert kontinuierlich bis unter den gemessenen Ausgangswert. Eine Stunde nach GKKT steigt der relative T8-Wert wieder an und bleibt nach vier Stunden gering über dem Ausgangswert. Ebenfalls sieht man erneut bei der Probandengruppe eine fehlende Signifikanz der durch die Kältekammer ausgelösten Effekte. Diese Beobachtung bei der Patientengruppe entspricht nicht unseren Erwartungen bezüglich der gewünschten immunmodulatorischen Wirkung der GKKT, nämlich eine signifikante Erhöhung des Anteils an CD8+-T-Supressorzellen im peripheren Blut nach GKKT für mindestens 1-3 Stunden bei den Patienten mit der Chronischer Polyarthrit.

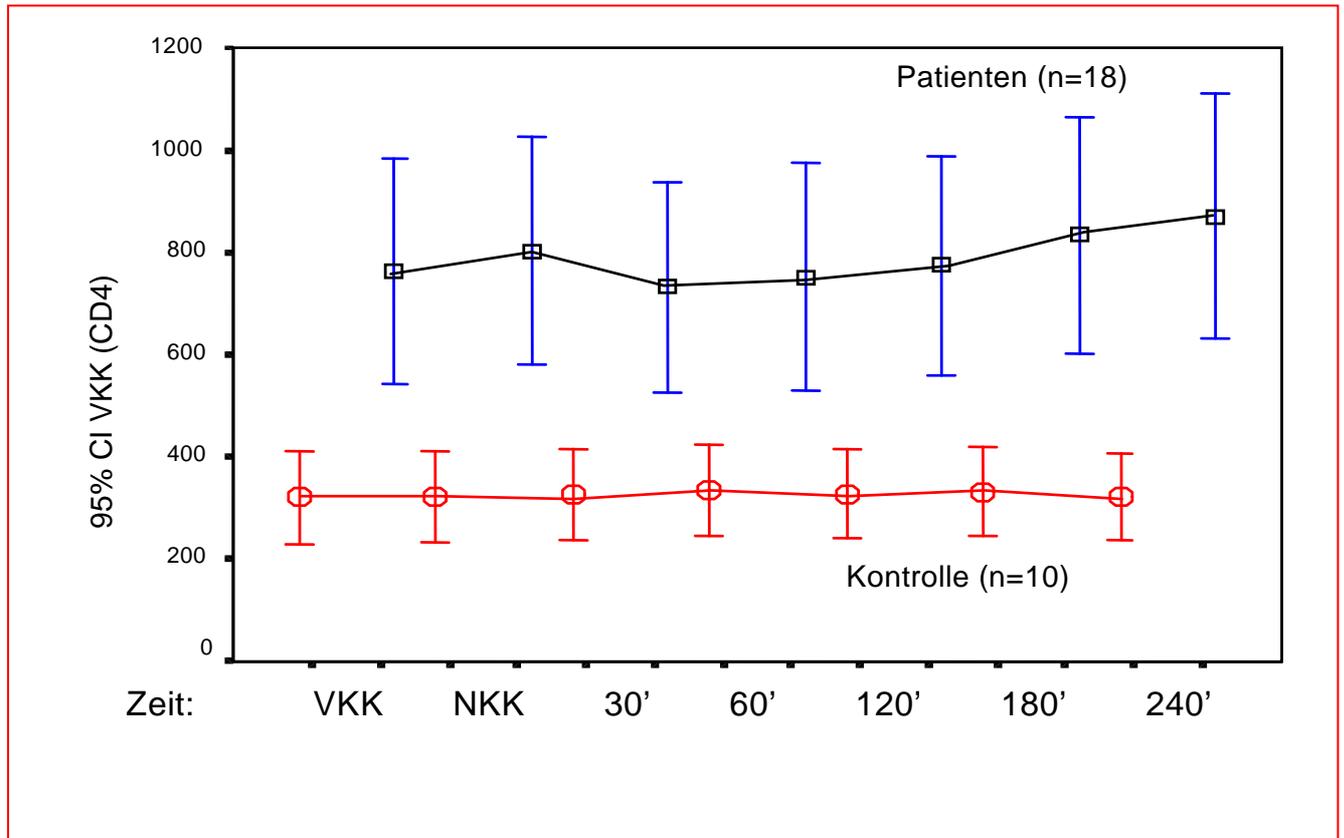


Diagramm 4 Einfluss der GKKT (-80°C) auf das Verhalten der T-Helferzellen (CD4+-T-Lymphozyten) im peripheren Blut, blau Patientengruppe, rot Probandengruppe

Im Diagramm 4 ist das unterschiedliche Zellzahlniveau zwischen Patienten und Probanden zu erkennen, das im Verlauf auch bestehen bleibt. Direkt nach GKKT lässt sich ein leichter unsignifikanter Anstieg des relativen T4-Werts bei der Patientengruppe nachweisen. Nach Unterschreitung des Ausgangswertes 30 Minuten nach GKKT lässt sich eine weitere und bis 4 Stunden nach GKKT anhaltende signifikante Zellzahlerhöhung verzeichnen, wobei der Ausgangswert nach 3 Stunden erreicht ist. Eine fehlende Signifikanz in der Probandengruppe ist auch hier erneut deutlich zu erkennen. Diese Beobachtung entspricht ebenfalls nicht unseren Erwartungen und Ergebnissen, die 1988 bei einer Temperatur von -120°C ($\pm 5^\circ\text{C}$) gemessen wurden (POHLEN, B. 1994). Erwünscht wäre eine immunmodulatorische Veränderung im Sinne einer signifikanten Zellzahlabenkung (T4) direkt nach der GKKT, die mindestens 1-3 Stunden nachweisbar sein sollte. Dies lässt sich anhand der jetzigen Messungen nicht feststellen.

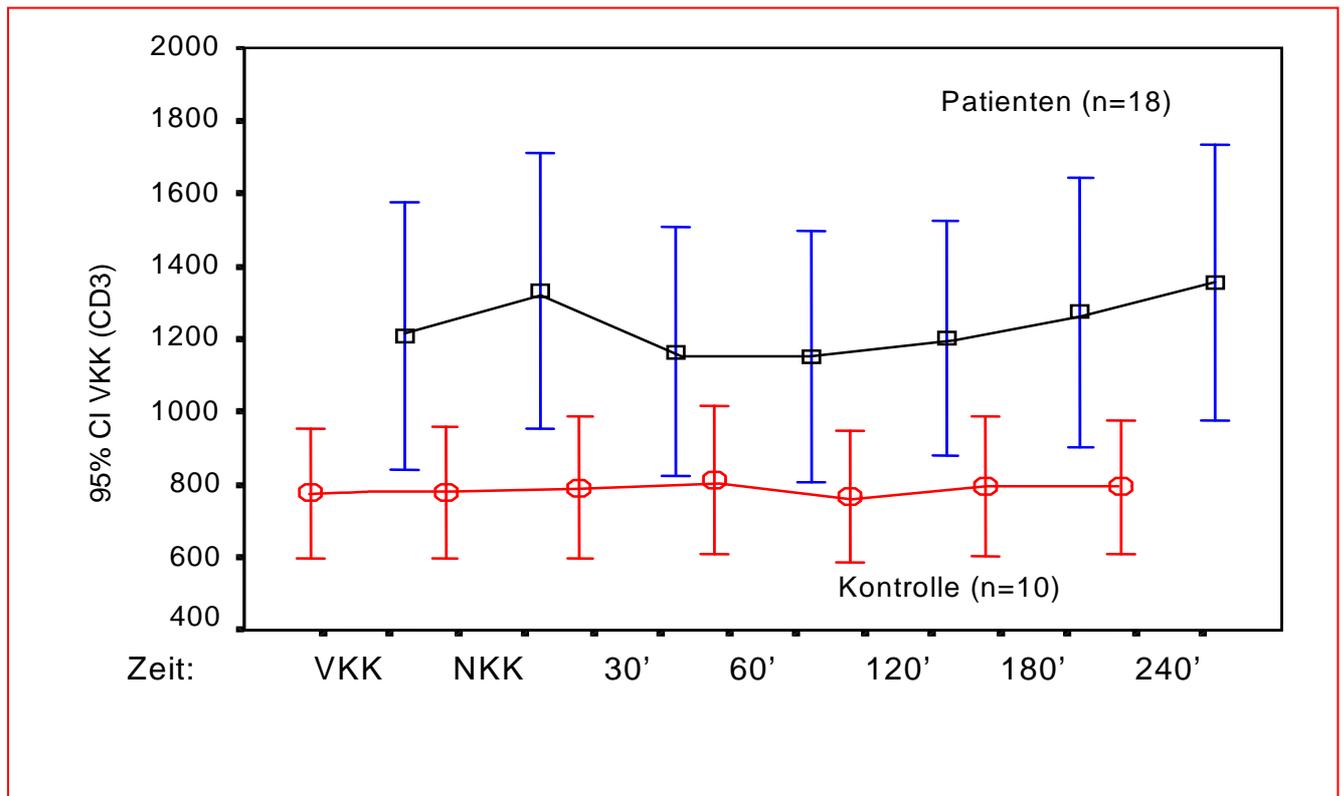


Diagramm 5 Einfluss der GKK(8-80°C) auf Verhalten der T-Lymphozyten (relativ) im peripheren blut, Patientengruppe blau, Probandengruppe rot

Im Diagramm 5 ist in der Patientengruppe der relative Anteil der T-Lymphozyten bei der Ausgangsmessung höher als in der Kontrollgruppe. Unmittelbar nach der GKKT steigt der relative T-Lymphozytenwert in der Patientengruppe signifikant. Nach 30 Minuten sinken aber die Lymphozyten in der Patientengruppe bis unter den Ausgangswert. Danach lässt sich ein weiterer Anstieg der T-Lymphozyten deutlich erkennen, der mindestens 4 Stunden nach GKKT anhält. In der Probandengruppe verzeichneten wir keine signifikanten Veränderungen in der Lymphozytenzahl im peripheren Blut nach GKKT.

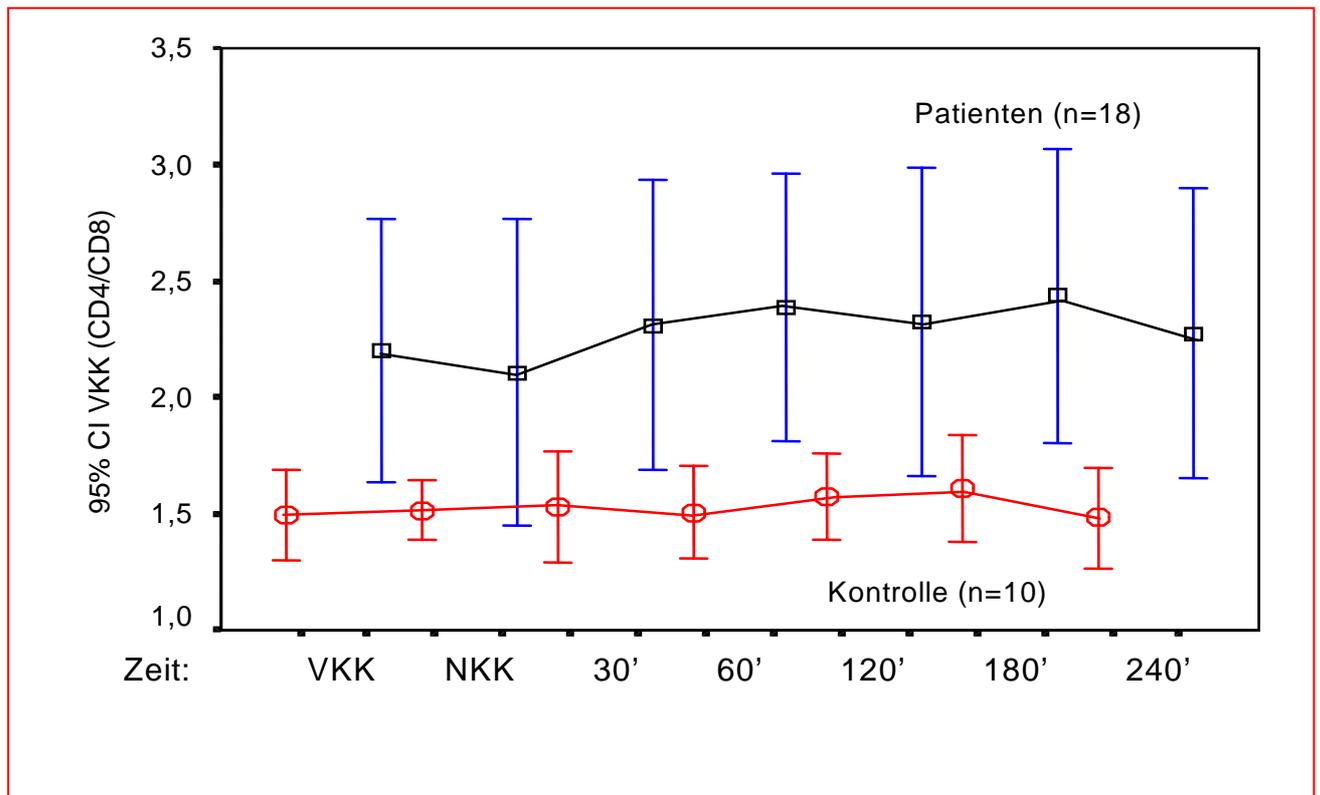


Diagramm 6 Einfluss der GKKT (-80°C) auf das Verhältnis der T-Helferzellen (CD4+) zu den T-Suppressorzellen (CD8+) im Blut, Blau Patientengruppe, rot Probandengruppe

Bei der Ausgangsmessung finden sich bei der Patientengruppe signifikant höhere Quotienten als bei der Kontrollgruppe, die auch im weiteren Verlauf bestehen bleiben. Die Kurven zeigen, dass es bei dem Patientenkollektiv entsprechend der im vorherigen Diagramm geschilderten Veränderungen in den T-Lymphozytensubpopulationen unmittelbar nach GKKT zu einem geringen Abfall des T4/T8-Verhältnisses kommt. Im weiteren Verlauf führt die Therapie zu einem Anstieg der Quotienten, und nach 30 Minuten überschreiten die Quotienten die Ausgangswerte gering signifikant. Nach 120 Minuten beobachtet man einen leichten Abfall und nach 180 Minuten einen weiteren geringen Anstieg. Vier Stunden nach GKKT werden die Ausgangsquotienten erreicht. Die statistische Analyse lässt keine Signifikanz der Kurvenverläufe der Kontrollgruppe nach GKKT erkennen.

Erwünscht wäre eine immunmodulatorische Veränderung im Sinne einer signifikanten Absenkung der Quotienten nach GKKT, die mindestens eine bis vier Stunden nachweisbar sein sollte. Dies lässt sich anhand der durchgeführten Messungen nicht feststellen.

8. Literaturverzeichnis

1. Arnett, FC./ Edworthy, SM/ Block, DA. : American Rheumatism Association 1987, Revised criteria for the classification of Rheumatoid Arthritis. *Arthr Rheum* 31: 315-323

2. Barabe, A.J.M.: *Sur l'Usage Medical de la Glace.*
The'se. Paris, 1817

3. Bartholini,T. : *De nivis uso medico.* Kopenhagen: P. Haubold; 1661

4. Biermann, W. : Therapeutic use of cold
J. Amer. Med. Ass. 157, 1189, 1955

5. Birwe, G./ Fricke, R./ Hartmann, R.: Ganzkörperkältetherapie(GKKT)
Auswirkungen auf Gelenk- und WS-Funktion sowie das
Beschwerdebild bei Chronische Polyarthritis und Spondylitis
Ankylosans; *Z.Phys. Med. Balneol. Med. Klimatol. Gräfelfing* 15
S. : 313, 1986a

6. Birwe, G./ Fricke, R./ Hartmann, R. / Taghawinejad, M. :
Ganzkörperkältetherapie(GKKT)- Beeinflussung entzündlicher
Laborparameter
Z.Phys. Med. Balneol. Med. Klimatol. Gräfelfing 15, S.: 315, 1986b

7. Birwe, G./ Fricke, R./ Hartmann, R:
Ganzkörperkältetherapie(GKKT)-Beeinflussung der subjektiven
Beschwerden und der Gelenkfunktion
Z.Phys. Med. Balneol. Med. Klimatol. Gräfelfing 18, S. : 11, 1989a

8. Birwe, G./ Taghawinejad, M./ Fricke, R./ Hartmann, R.
Ganzkörperkältetherapie(GKKT)- Beeinflussung entzündlicher
und hämatologischer Laborparameter
Z.Phys. Med. Balneol. Med. Klimatol. Gräfelfing 18, S.: 16-22
1989b

9. Bitsch, Th./Schäffler, A./Renz, U. : Klinikleitfaden der Rheumatologie
Gustav Fischer; Lübeck, Stuttgart, Jena, Ulm
2. Auflage, S 212-258, 1997
10. Blair E. : Clinical hypothermia;
McCraw-Hill, New York 1964
11. Blair, D.A./Glover, W:E:/ Roddie, I.C. : Physiology
153-232, 1960
12. Bligh, J. : Temperature regulation in mammals and other vertebrates
(1973). North Holland, Amsterdam Elsevier, New York
13. Bonnet, A. : Über die Krankheiten der Gelenke. Leipzig: C.E.
Kollmann; 1847
14. Bonnet, A. : Neuere Erfahrungen auf dem Gebiet der
Gelenkkrankheiten. Leipzig: C.E. Kollmann 1864
15. Brück, K. : Physiologische Grundlagen der Kälteabwehrreaktion des
Menschen
Z. Phys. Med. Baln. Med. Klim. 15: 304 , 1986
16. Brück, K./Wünnenberg, W. : „Meshed“ control of two effektor systems
. Non- Shivering and shivering thermogenesis. In: Hardy JD, Gagge,
Stolwijk JA
(eds) physiological and behavioural temperature regulation. Thomas
Springfield, pp 562-580, 1970
17. Charles, A./Janeway jr. und Paul Travers : Immunologie
Aus dem Engl. Übersetzt von Kurt Benningen et al
Spektrum Akademischer Verlag GmbH
2. Auflage, 1997 Heidelberg. Berlin. Oxford

18. Combe, B./ Pope, R.M./ Fischbach, M./ Darnell, B./ Barons, S./ Talal :
Interleukin-2 in RA; Production of and response to interleukin-2
synovial fluid, synovial tissue and peripheral blood
clin. Exp. Immunol. 59: 520-528, 1985

19. Čurkovič, S.: The Influence of heat and Cold on the Pain Threshold
in Rheumatoid Arthritis
Z. Rheumatol. 52, 289-291 (1993)

20. Deetjen, P./Speckmann E.J. : Physiologie des Menschen 2. Auflage
Urban & Schwarzenberg, 13
S 473-490, 1994

21. De Jong, P.H./ Heershey, W.N./Wagmann, I.H.: Nerve conduction
velocity during hypothermia in man. Anaesthesiology,
27, 805-810, 1966

22. Dietrich, H. : Dip.-Ing., Kältesauna-Bau zur Ganzkörper-Kältetherapie
-110°C
I. Internationales Kryotherapiesymposium, Vlotho, 1997
22851 Norderstedt, Schwentinststraße 47A

23. Douglas, W.W./ Malcom, J.L./ The effect of localized cooling on
conducting in cat nerves. J. Physiol. 130
53-71, 1955

24. Engel, P./Fricke, R./ Taghawinejad, M./ Hildebrandt G.
Lungenfunktion und Ganzkörperkältetherapie bei Patienten mit
Chronischer Polyarthritis : 37, 1989

25. Esmarch, F., von .: Die Anwendung der Kälte in der Chirurgie
Langenbeck, Archiv f. Chirurgie 2: 275-332, 1861

26. Faure, G/ Bach, MA./ bene, MC./ Kahn, MF/ Bach, JF./ Gaucher, A.
Etude des sous-populations lymphocytaires T au cours de
rhumatismes inflammatoires chroniques
Revue du rhumatisme et des maladies osteoarticulaires
49(6), (1982), 439-445

27. Franke, M. : Physikalische Therapie Rheumatischer Erkrankungen
In: Handbuch der Inneren Medizin
Springer Verlag Berlin, 5. Auflage, 1983

28. Fricke, L./Fricke, R./Wiegelmann W. : Beeinflussung hormoneller
Reaktionen durch Ganzkörperkältetherapie
Z.Phys. Med. Balneol. Med. Klimatol. Gräfelfing 18: 37, 1988

29. Fricke, R. : Kryotherapie bei Gelenkerkrankungen
Mobil 4 , 22-28, 1981

30. Fricke, R : Lokale Kaltlufttherapie- eine weitere Kryotherapeutische
Behandlungsmethode.
Z.Phys. Med. Balneol. Med. Klimatol. Gräfelfing 13
S. 260-266, 1984

31. Fricke, R. : Ganzkörperkältetherapie bei -110 bis -120°C.
Z.Phys. Med. Balneol. Med. Klimatol. Gräfelfing 14
S. 291, 1985

32. Fricke, R. : Physikalische Therapie chronisch entzündlicher
Gelenkerkrankungen
Therapiewoche 36, 20
2182-2187, 1986

33. Fricke, R. : Ganzkörperkältetherapie.
Z.Phys. Med. Balneol. Med. Klimatol. Gräfelfing 15
S. 311-312, 1986a

34. Fricke, R. : Lokale Kryotherapie bei chronisch entzündlichen Gelenkerkrankungen 3-4-mal täglich
Z. Phys. Med. Baln. Klim. 17
196-202, 1988
35. Fricke, R. : Ganzkörperkältetherapie in einer Kältekammer bei Temperaturen um -110°C . Z. Phys. Med. Balneol. Med. Klimatol Gräfelfing 18
S 1-10, 1989
36. Fricke, R. : Lokale Kryotherapie und Ganzkörperkältetherapie bei -110°C
Ki. Luft und Kältetechnik 3;
131-135, 1994
37. Fricke, R : Ganzkörperkältetherapie und Sport
III. internationales Kryotherapie- Symposium
Okt.2002, Abstraktband
38. Frye, K. : T-Lymphozytenpopulationsverhalten bei Spondylitis Ankylosans unter GGKT bei -110°C
Münster, Univ., Diss., 1996
39. Fukushima, T/ Kobayashi, K./ Kasama, T./ Kasahara, K./ Tabata, M./ Sekine, F./ Negishi, M./ Die, H./ Takahashi, T.: Inhibition of interleukin 2 in serum in healthy individuals and in patients with autoimmune disease
Int. Arch. Allergy Appl. Immunology
40. Gesma, R./ Kalden, J.R./Resch, K. : Immunologie: Grundlagen-Klinik-Praxis, 4. Auflage, 1997
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
41. Golenhofen, K. : Physiologie heute , 2. Auflage
Urban & Fischer Verlag 11, 316-337 (2000)

42. Goto, M./ Miyamoto, T./ Nishioka, K./ Okumura, K. : Selective loss of suppressor cells in Rheumatoid Arthritis patients. Analysis of peripheral blood lymphocytes by 2-dimensional flow cytometry
J. Rheumatology. 13(5): 853-857, 1986
43. Goodgold, J. /Eberstein, A. : Electrodiagnosis in neuromuscular diseases. Sec. Edit. Williams & Wilkins Company, Baltimore, 1977
44. Häbler, H.J./ Jänig, W. : Physiologische Grundlagen der Kryotherapie
Z. Phys. Med. Baln. Klim. 15, S. 305, 1986
45. Harris, H.D./ Mc Croskery, P.A. : The influence of temperature on fibril stability and on degeneration of cartilage collagen by Rheumatoid synovial collagenase
N. Eng. J. Med. 290: 1-6 , 1974
46. Hartmann, F./ Zeidler H. : Chronische Polyarthrits. In: Gerok , W;
Hartmann, F; Schuster H-P. (Hrsg) Innere Medizin der Gegenwart,
Bd. 7 : Rheumatologie (Hrsg: Zeidler, H.). Urban & Schwarzenberg,
München, Wien, Baltimore, 1990
47. Hartvikson, K. : Acta Neurolog. Scad. 38
Supp. 3, 79 (1962)
48. Heijde, D.M.F.M. van der/P.L.C.L. van Riel/ Lerween, M.A.L. et al :
Prognostic factors for radiographic damage and physical disability in
early Rheumatoid Arthritis. A prospective follow-up study of 147
patients. Brit. J. Rheum. 31 519, 1992
49. Herold, G. : innere Medizin, Hrsg.: G. Herold
1. Kap. :Hämatologie: S 52, 1999
50. Herzog, R., Institut für Luft- und Kältetechnik Dresden,
I. Internationales Kryotherapie Symposium, Vlotho, 1997

51. Hiedel, P. : Leitungsanästhesie durch Kälteblock. Eine neue Möglichkeit zur Behandlung chronischer Schmerzen
Med. Klin. 82, 19, 655-657, 198
52. Ishikawa, M./ Yanagisawa, M/ Kawai, H./ Kamijo, T./ Koiyama, A./ Aka, T. : Spontaneous improvement of juvenile Rheumatoid Arthritis and T-Lymphocytosis with suppressor phenotype and function
J.Clin. Lab. Immunol. 27(4): 197-201, 1988
53. Jaeckel, H.W./ Metzger, D.: Ganzkörperkältetherapie zur Behandlung der Patienten mit rheumatischen Erkrankungen, 1997
Entnommen aus Kreck et al. mdk-Hessen 1997
54. Jansen, U. : Untersuchungen zur Wirkung lokaler Kaltluftbehandlung am Kniegelenk bei Patienten mit Chronischer Polyarthritis
Münster, Univ., Diss., 1991.
55. Jessen, C. : Thermal afferents in the control of body temperature.
Pharmacol Ther. 28 107-134, 1989
56. Jordan, H./Kleinschmidt, J./Drexel, H. : Zum heutigen Stand der Kryotherapie.
Münch. Med. Wschr. , 119, 11, 355-358, 1986
57. Kanazawa, H./ Eguchi, K./ Mine, M./ Ikari, N./ Kurata, A./ Fukuda, T./ Matsugana, M./ Nagataki, S. : Disease-associated antibodies in peripheral blood with autoimmune disease
J. Clin. Endocrine Metab. 63(3): 683-8, 1986
58. KcK, Rainer : Therapieeffekt bei rheumatischen Erkrankungen, Blutdruckverhalten, Herzfrequenz und Hauttemperatur unter einer Ganzkörperkältetherapie von -110°C bzw. -80°C
59. Keatinge, W.R. /Nadel, J.A. : J. Appl. Physiol., 20
65-69, 1965

60. Klinke, R/Silbernagel, S. : Lehrbuch der Physiologie 3. Auflage 2001
Georg Thieme Verlag 21
554-562; 15: 381-392
61. Knott, M./Voss, D.E. : Prospective neuromuscular facilitation,
Deutsche Übersetzung
E. Wried Fischer, Stuttgart 1970
62. Kreck, C./Saller, R. :Gesundheitspolitische Bedeutung der
Ganzkörperkältetherapie: Stand der Evaluation
www.mdk-hessen.de/2/Publikationen 2001
63. Kröling, P/ Mühlbauer: Einfluß von Eisbeutel, Kaltluft und N.-Kaltgas
auf die gelenknahe elektrische Gelenkschwelle,
Phys. Rehab. K. Med.2
S : 1-6, 1992
64. Kwolek, A./ Glück, J. : Attempts to use cryostimulation in rehabilitation
of stroke patients
Abstraktband I. Internationales Kryotherapiesymposiums,
Vlotho 1997
65. Kusaba, M./ Honda, J./ Fukuda, T./ Oizumi, K. : Analysis of type 1 and
type 2 cells in synovial fluid and peripheral blood of patients with
RA ; J. Rheumatol. 25(8) : 1466-71, 1998
66. Larrey, D. J. : Memoirs de Chirurgie Militaire et Campagnes
Paris, 1812
67. Lawrence, J.S. : Epidemiology and genetics of Rheumatoid Arthritis
Rheumatology (Basel) 2
1-36, 1969
68. Lewis, T. : Observations upon the reaction of the vessels of human
skin to cold.
Heart 16, 177-208, 1930

69. Licht, S. : Therapeutic heat and cold, 2nd. Ed. New Haven, 1965
70. Licht, S. : History of therapeutic heat and cold. In. Therapeutic heat and Cold; Hrsg. Lehmann, J.F. , Williams & Wilkens, 1982
71. Liman, W./Fricke, R./Taghawinejad M./Bernstein H.
Arterielle Durchblutung unter Kryotherapie bei Chronischer Polyarthritis
Z. Phys. Med. Baln. Klim. 11 : 196-201, 1982
72. Linnemann, E./ Fricke, R. : T-Lymphozytenpopulationsverhalten nach GKKT bei -60°C. Im Rahmen der Dissertation
Abstraktband I.Internationales Kryotherapiesymposium, Vlotho, 1997
73. Maini, RN/ Zvaifler, NJ : Rheumatoid Arthritis and other synovial disorder.In: Klippel JH, Dieppe PA(eds) Rheumatology, 2nd edn. Mosby, St. Louis, 1997
74. Menninger, H. : Biochemische Grundlagen der Kältetherapie bei Rheumatischen Erkrankungen
Z. Phys. Med. Baln. Klim.1: 189-191 (1980)
75. Olson, JE./Stravino VD. : A review of cryotherapie;
Phys. Ther. 52, 840, 1972
76. Ooesterveld, F. G./ Rasker, J. : Effects of local heat and cold treatment on surface and articular temperature of arthritic knees.
Arthritis and Rheumatism, 37(11) 1578-1582, 1994
77. Perkins, J.F. , M.-F. LI, F. Hoffmann et al. : Sudden vasoconstriction in denervated or sympathectomized paws exposed to cold.
Am. J. physiol. , 155-165, 1949

78. Peter, H.H./ Pichler, W.J. : Klinische Immunologie
Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore
2. Auflage, S: 327-337, 1996
79. Pohlen B./ Fricke, R. : Verhalten der Lymphozytenpopulation nach
Kältekammertherapie.
Z.Phys. Med. Balneol. Med. Klimatol. Gräfelfing 17, 363, 1988
80. Pohlen, B. : Auswirkung der Ganzkörperkältetherapie auf
T-Lymphozytenpopulation im peripheren Blut bei
Chronischer Polyarthritis
Münster. Univ., Diss., 1994
81. Raeman, F./ de Cock, W./ De Beukelaar, T./ Leempoels, J./ De Cree, J./
Verhaegen, H. : Enumeration of T-Lymphocytes and
T-Lymphocyt subsets in RA using monoklonal antibodies
Clin Rheumatol. 1(3): 194-8, 1982
82. Raeman, F./ de Cock, W./De Beukelaar, T./ De Cree, J./ Verhaegen, H. :
Enumeration of T-Lymphocyt and T-Lymphocyt subsets in RA
using monoklonal antibodies
Clin Rheumatol. 45(3): 475-9, 1982
83. Rainer, F/ Siegmeth, W : Klinik der Chronischen Polyarthritis.
In: Mathies H (Hrsg) Handbuch der Inneren Medizin, Bd VI
Teil 2B: Rheumatologie, Springer, Berlin, Heidelberg, New York,
Tokio, 1984
84. Richter, C. /Fricke, R. : Wirkung einer Ganzkörperkältetherapie auf
Zytokinin-Serumspiegel bei Chronischer Polyarthritis
Z.Phys. Med., Rehab. Med. Kurort Med. 6, 162, 1996
85. Riedel, W. : Physiologische Wirkung von Kälte und Wärme auf den
menschlichen Organismus, Abstraktband III. internationales
Kryotherapie-Symposium Okt.2002

86. Robinson, V. : Victory over pain- A history of anesthesia.
New York: Henry Schumann; 1950
87. Roitt, M.I. : Leitfaden der Immunologie, deutsche Übersetzung
(Essential Immunology); Blackwell-Wiss.-Verl., 102, 1993
88. Romanowski, W./ Romanowska, A. : Rheumatological centre in Srem
III. Internationales Kryotherapie-Symposium, Okt. 2002
Abstraktband, III. internationales
Kryotherapie- Symposium Okt.2002,
89. Rudolf, ./Fricke, R./Teschemacher, H. : Bestimmung des β -Endorphin-
immunreaktiven Materials(IRM) und des N-acetyl- β -Endorphin-
IRM(NAC) im Plasma bei gesunden Probanden nach einer
einmaligen GKKT bei -110°C über 3 Minuten.
Abstraktband III. internationales Kryotherapie-Symposium
Okt. 2002,
90. Senn E. : Kältetherapie
Therapiewoche 35: 2120-2131, 1985
91. Schmidt, KL. : Experimentelle Ergebnisse zur Thermotherapie
Therapiewoche 36
2120-2131, 1986
92. Schmidt, KL./ OTT, VR. : Kältetherapie heute: eine aktuelle
Behandlungsmethode in der Klinik und Praxis.
Krankenhausarzt 50, 304-311, 1977
93. Schmidt, K.L./Ott, V.R./Röcher, G. : Heat , cold and inflamation.
Rheumatol. 38, 391-404, 1979
94. Schmidt, R/ Thews, G. : Physiologie des Menschen, 27. Auflage 2000
Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 30
S 649-671

95. Schön, S. : Kältetherapie und Krankengymnastik bei Rheumatischen Erkrankungen nach Yamauchi
Ferdinand Hettgen Verlag, Münster, 1986
96. Schoepfle, G.M./ Erlanger, J. : The action of temperature of the excitability, spike height configuration and the refractory period observed in the response of single medullated nerve fibers.
Am J. Physiol. 134, 694-704, 1941
97. Schöder, D./Anderson, M. : Kryo- und Thermotheapie: Grundlagen für die praktische Anwendung
Hrsg. Von Bernd Geupel.- Stuttgart; Jena; New York: G. Fischer, 1995
98. Schütz, E./Caspers, H./Speckmann, E.J.: Physiologie; Lehrbuch für Studierende
16. Auflage, S. 117-118; München, Wien, Baltimore
Urban und Schwarzenberg, 1982
99. Simon, E. : Temperature regulation: the spinal cord as a site of extrahypothalamic thermoregulatory function. Rev Physiol Biochem Pharmacol; 71:1-76, 1974
100. Steinbrocker, U./ Traeger CH./ Battermann, RC. : Therapeutic criteria in Rheumatoid Arthritis, JAMA 140:659, 1949
101. Sweezey; R.L. : Arthritis: Rational Therapie and Rehabilitation.
Saunders, Philadelphia 1978
102. Szebenyi,B. : University of Bristol UK Kryotherapiesymposium,
Abstraktband Vlotho, 1997,
103. Taghawinejad, M./ Fricke, R./ Birwe, G./Hartmann, R. :
Ganzkörperkältetherapie(GKKT); Beeinflussung von Kreislauf und Stoffwechselfparametern.
Z. Phys. Med. Baln. Klim. 15, 314, 1986

104. Taghawinejad, M./Fricke, R./Duhme, L./ Heuermann; U./ Zagorny J.:
Telemetrisch-elektrokardiographische Untersuchungen bei
Ganzkörperkältetherapie(GKKT)
Z. Phys. Med. Baln. Klim. 18, 31-36, 1989a
105. Taghawinejad, M./ Fricke, R./ Birwe, G./Hartmann, R. :
Ganzkörperkältetherapie(GKKT); Beeinflussung von Kreislauf und
Stoffwechselfparametern.
Z. Phys. Med. Baln. Klim.18, S 23, 1989b
106. Thauer, R./ Simon E : Spinal cord and temperature regulation. In: Itoh,
S/Ogata, K./Yoshimura, H. (eds) Advances in climatic physiology.
Igaku Shion,
Tokio/ Springer, Berlin Heidelberg New York, pp22-49, 1972
107. Trnavsky, G. : Kryotherapie, Richard Pflaum, München, 1979
108. Tranavsky, G : Vasa 8 (1), 1979
109. Ückert, S./ Joch, W. : Der Einfluß von Ganzkörperkältetherapie auf
die Herzfrequenzvariabilität als Indikator für den körperlichen
Fitnesszustand, Abstraktband III. internationales
Kryotherapie- Symposium Okt.2002
110. Veys E.M./ Hermanns, P./ Schindler J./Kung, P.C./Goldstein,
G./Symoens, J./Van Wauwe, J.:
Evaluation of T-Cells subsets with monoklonal antibodies in
patients with Rheumatoid Arthritis. Rheumatol. 9(1) 25-29 (1982)
111. Wakim, K.G./ Porter, A.N./ Krusen, F.H. : Influence of physical
agents and of certain drugs on intra-articular temperature
Arch. Phys. Med. Rehab. 32, 714, 1951
112. Wichmann, J. : Ganzkörperkältetherapie bei Patienten mit
Ankylosierender Spondylitis
Münster, Univ., Diss., 1997

113. Wichmann, J./Fricke, R. : Ganzkörperkältetherapie bei Patienten mit Ankylosierender Spondylitis.
Z.Phys. Med. Balneol. Med. Klimatol. Gräfelfing 19, 226
1990
114. Wünnenberg, W./Brück, K. : Studies on the ascending pathways from the thermosensitive region of the spinal cord. Pflugers arch Eur J physiol; 321:233-241, 1970
115. Yamauchi, T./ Nogomie, S./ Miura, K./ Sakawato, K.: The cryogenic therapie, the exercising therapy and the 24-hours rehabilitation. Abstraktband IX. Europäischer Kongress für Rheumatologie, P 1025, 1979
116. Zeben, D. van/ J.M.W./ Hazes, A.H./ Zwindermann, A. cats et al.: Clinic Significance of rheumatoid factors in early Rheumatoid Arthritis: results of a follow-up study. Ann. Rheum. Dis. 51 ; 1029-1035, 1992
117. Zeidler, H./ Zacher, J./ Hiepe, F. : Interdisziplinäre Klinische Rheumatologie ; Springer-Verlag
Heidelberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris ; S: 617-651, 2001

10. Danksagung

Herrn Professor Dr. Fricke gilt mein besonderer Dank an erster Stelle für die freundliche Überlassung des Themas, engagierte Betreuung und großzügige Förderung bei der vorliegenden Arbeit.

Die Ratschläge des Herrn Dr. Anastasios Ladas zur statistischen Auswertung der Ergebnisse waren für mich eine überaus wertvolle Hilfe.

Ich bin allen meinen Patienten für die Mühe und Geduld, die sie auf sich genommen haben, zu einem besonderen Dank verpflichtet.

Mein Dank gilt auch allen Mitarbeitern des St.-Josef-Stiftes, die sich für zahlreiche Blutspenden freundlicherweise zur Verfügung gestellt und somit das Zustandekommen dieser Arbeit ermöglicht haben.

Ebenso bin ich den Mitarbeiterinnen des Labors im St. Josef-Stift für die Hilfe bei der Bestimmung der Laborwerte sehr zu Dank verpflichtet.

Meiner liebsten Shíla danke ich für die stetige Unterstützung und Motivierung. Ich liebe dich über alles.

Ebenfalls danke ich allen denjenigen, die mich bei der Durchführung dieser Arbeit tatkräftig unterstützt haben und mit ihren Ratschlägen oder kritischen Stellungnahmen und Anregungen bei der Gestaltung dieser Arbeit eine große Rolle gespielt haben.

Meine besondere Dankbarkeit spreche ich meiner Familie im Iran aus, die nach allen politischen Enttäuschungen und bei meiner entsprechend perspektivlosen Lage in meiner Heimat, mir ein Studium im Ausland ermöglicht und mir bei der Verwirklichung aller meiner Träume mit Rat und Tat beigestanden haben.

Unserem besten Familienfreund, dem verstorbenen General Manuchehr Montaseri, möchte ich im Andenken meinen Dank aussprechen, der mir durch seine Unterstützung ein Studium in Deutschland möglich gemacht hat. Gott segne ihn.

Mögen eines Tages alle Menschen auf dieser Welt in Frieden und Freiheit leben können.

12. Anhang

Einfluss der GKKT auf die Laborparameter

Tabelle 7 Einfluss der GKKT auf das Verhalten der Leukozyten

Patientengruppe: n=18: w=11, m=7

n	VKK(WBC)	NKK	30 Min.	60 Min.	120 Min.	180 Min.	240 Min.
1	10,7	10,3	9,8	9,8	10,9	10,6	11,2
2	9	8,2	7,9	8,0	8,1	8,2	7,2
3	8,6	9,8	8,2	8	8,7	8,9	9,1
4	10,3	11,9	10,5	10,6	9,3	10,7	9,9
5	7,8	8,3	8,5	8,1	9,2	8	8,6
6	5,7	5,4	4,5	4,7	4,9	4,1	4,1
7	6,5	3,6	6,8	7,2	7,3	5,6	6,6
8	9,5	9,7	9,5	9,5	10,3	12	10,5
9	5,0	5,5	4,8	5,1	5,3	4,9	5,6
10	9,3	10,1	8,1	7,8	8,2	8,6	8,9
11	7,7	9	8,1	7,3	8,6	7,8	8,1
12	6	6	5,3	5,6	6	5,6	5,2
13	7,5	7,6	6,6	6,5	7,7	7,1	7,
14	6,3	7,1	7	6,9	7	7,1	7
15	9,1	8,7	8,1	8,2	9,2	8,8	8,6
16	5,6	5,9	5,6	5,3	5,3	5,7	5,5
17	6,7	7,1	6,9	6,6	6,8	6,8	6,8
18	8,2	8,3	8	8	7,2	7,9	7,6

Tabelle 8 Einfluss der GKKT auf das Verhalten der T4-Lymphozyten

n	VKK	NKK	30 Min.	60 Min.	120 Min.	180 Min.	240 Min.
1	140	222	146	176	202	209	257
2	360	386	340	351	345	292	258
3	397	410	390	388	351	422	452
4	410	420	487	448	534	554	538
5	435	487	441	448	517	523	543
6	511	488	470	502	545	624	643
7	553	566	545	610	642	575	581
8	591	633	544	514	522	580	616
9	623	675	614	622	630	683	640
10	716	828	756	759	689	746	895
11	760	815	750	735	730	821	850
12	778	804	779	770	786	831	852
13	893	1106	924	833	967	1200	1402
14	893	876	875	893	881	870	863
15	1056	1074	983	808	1113	1184	1307
16	1160	1111	958	1053	1086	1285	1450
17	1459	1555	1196	1623	1419	1603	1523
18	2000	2005	2000	2003	2010	2004	20043

Tabelle 9 Einfluss der GKKT auf das Verhalten der T8-Lymphozyten

n	VKK(CD8)	NKK	30 Min.	60 Min.	120 Min.	180 Min.	240 Min.
1	738	731	649	483	503	543	603
2	228	178	175	197	180	208	242
3	711	736	549	496	640	648	759
4	1006	1418	749	1104	897	887	1052
5	574	670	809	481	703	716	797
6	206	432	151	143	193	152	240
7	90	101	94	103	111	119	119
8	167	213	142	132	165	140	159
9	294	363	284	278	281	299	350
10	198	258	194	177	186	182	212
11	437	567	380	379	482	431	449
12	310	302	242	249	276	320	343
13	308	354	292	290	306	314	340
14	293	316	360	347	352	372	378
15	430	436	395	402	410	395	401
16	278	429	243	196	211	210	270
17	247	286	398	411	398	360	379
18	437	478	493	463	470	516	541

Tabelle 10 Einfluss der GKKT auf das Verhalten der T-Lymphozyten (gesamt);

n	VKK(CD3)	NKK	30 Min.	60 Min.	120 Min.	180 Min.	240 Min.
1	3305	3268	3258	2857	2907	3297	3251
2	1477	1279	1169	1272	1265	1475	1685
3	1656	1845	1490	1378	1663	1839	2226
4	2532	3094	2019	2875	2348	2612	2644
5	1727	1802	1898	1309	1874	1903	2129
6	385	721	318	345	425	382	546
7	508	528	577	554	634	675	660
8	568	674	531	532	571	492	465
9	1046	1238	1069	1060	1020	1074	1270
10	827	920	765	711	730	792	844
11	884	1086	848	853	1037	986	1025
12	829	793	708	741	840	938	986
13	977	1043	923	935	942	1021	1015
14	1093	1134	1145	1138	1167	1225	1246
15	1349	1352	1291	1306	1320	1268	1272
16	593	924	654	612	561	651	734
17	807	890	970	1020	1076	972	976
18	1211	1421	1349	1211	1224	1342	1408

Tabelle 11 Einfluss der GKKT auf das Verhältnis T4-/T8-Lymphozyten

N	VKK T4/T8	NKK	30 MIN.	60 MIN.	120 MIN.	180 MIN.	240 MIN.
1	2,71	2,74	3,08	4,14	3,98	3,68	3,32
2	5,09	6,24	5,47	5,35	6,03	6,18	5,99
3	1,26	1,5	1,68	1,68	1,51	1,85	1,85
4	1,45	1,1	1,6	1,47	1,58	1,81	1,45
5	1,84	1,56	1,22	1,68	1,58	1,65	1,64
6	0,68	0,51	0,97	1,23	1,05	1,38	1,07
7	4,56	4,16	5,18	4,35	4,81	4,66	4,52
8	2,16	1,81	2,39	2,66	2,09	2,09	1,62
9	2,44	2,28	2,66	2,73	2,45	2,49	2,56
10	2,98	2,45	2,8	2,92	2,81	3,19	2,91
11	1	0,86	1,16	1,18	1,07	1,21	1,21
12	1,65	1,62	1,94	2,02	1,97	1,95	1,87
13	2,02	1,9	2,1	2,14	1,78	2,14	1,88
14	2,65	2,54	2,6	2,21	2,2	2,23	2,18
15	2,07	2	2,21	2,22	2,14	2,2	2,11
16	1,42	0,95	1,6	1,97	1,66	2,01	1,67
17	2,23	1,97	1,37	1,47	1,6	1,57	1,53
18	1,37	1,7	1,52	1,58	1,55	1,59	1,57

Streudiagramme und Baren-/Fehlerbalken- Diagrammen mit den Originaldaten 7 Messzeitpunkte (X02)=vor und 0, 0,5, 1, 2, 3, 4 Stunden nach Kälte- Experiment bei der Patientengruppe

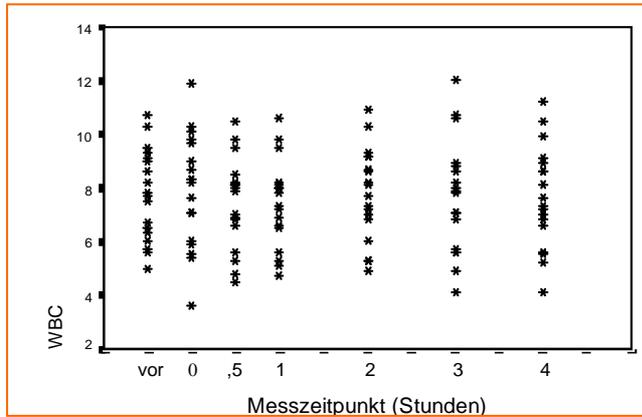


Abb.26 Streudiagramm der Originaldaten für WBC nach Messzeitpunkten

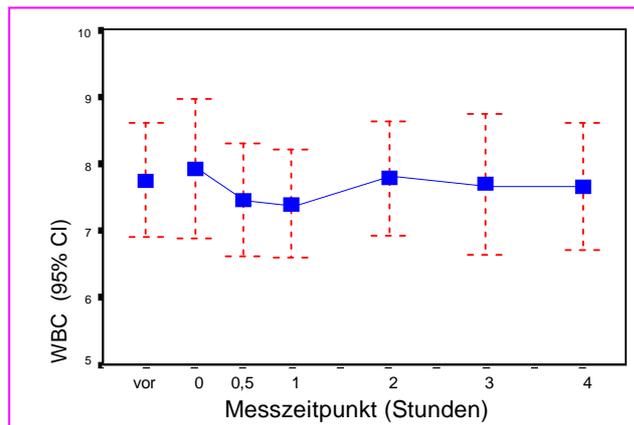


Abb.27 Mittelwerte und 95%ige Konfidenzintervalle (CI) für WBC nach Messzeitpunkten

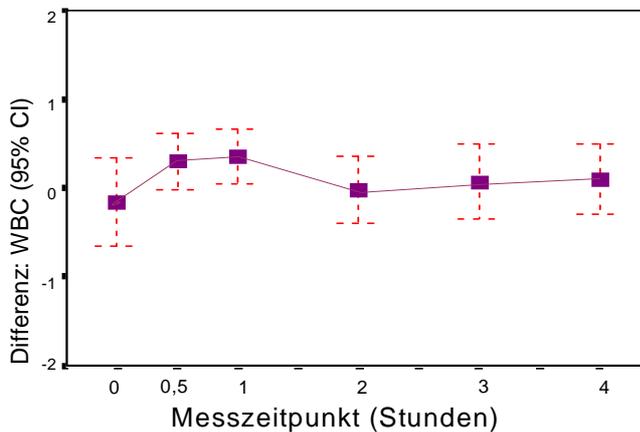


Abb.28

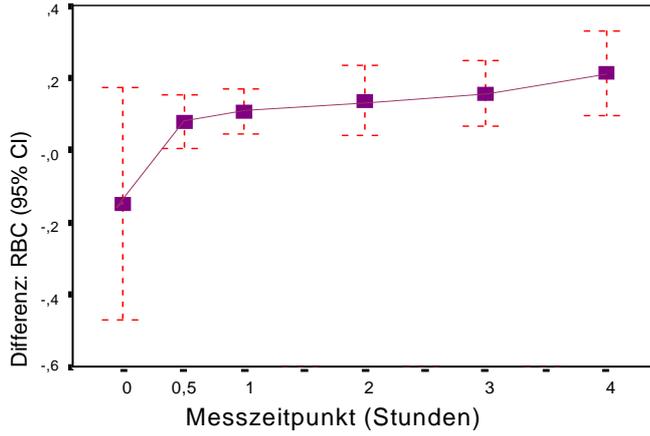


Abb.29

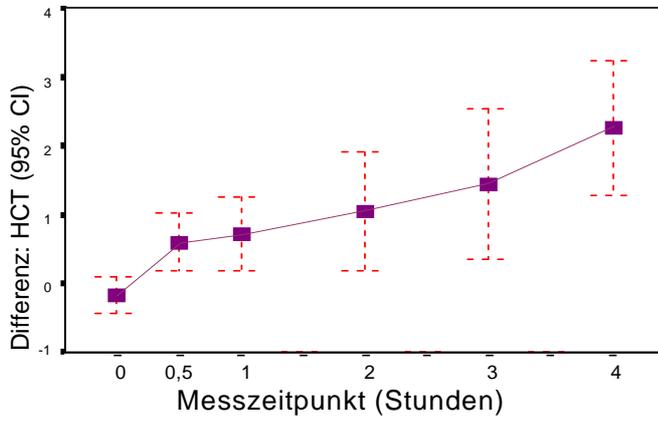


Abb.30

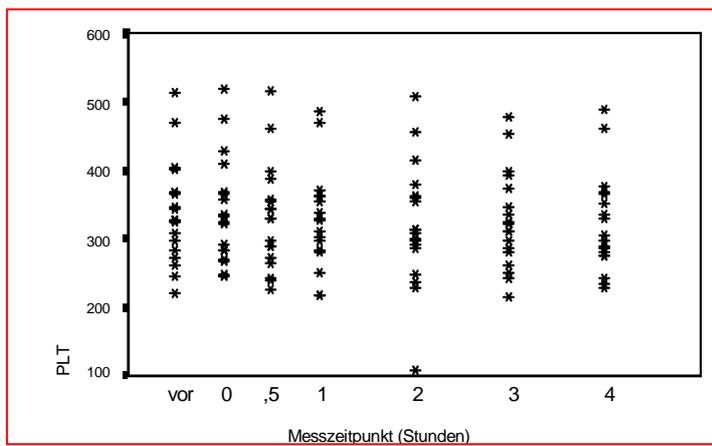


Abb.31 Streudiagramm der Originaldaten für PLT nach Messzeitpunkten

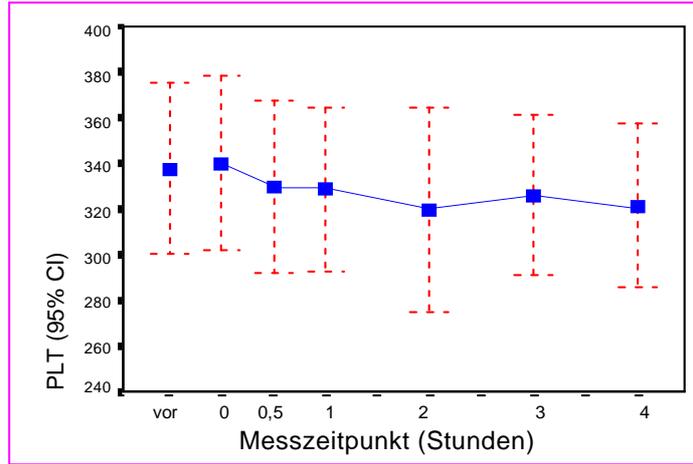


Abb.32 Mittelwerte und 95%ige Konfidenzintervalle (CI) für PLT nach Messzeitpunkten

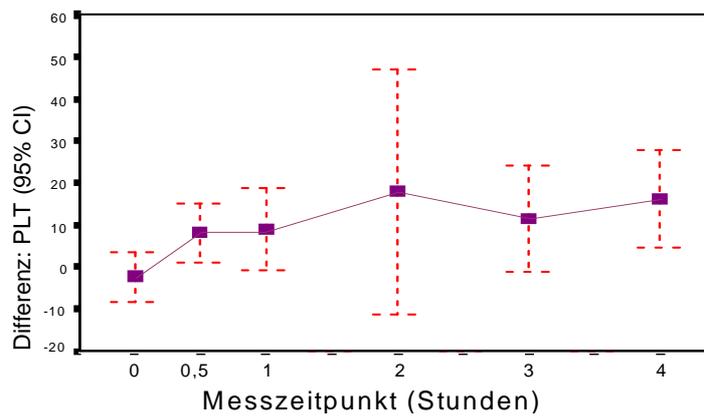


Abb.33

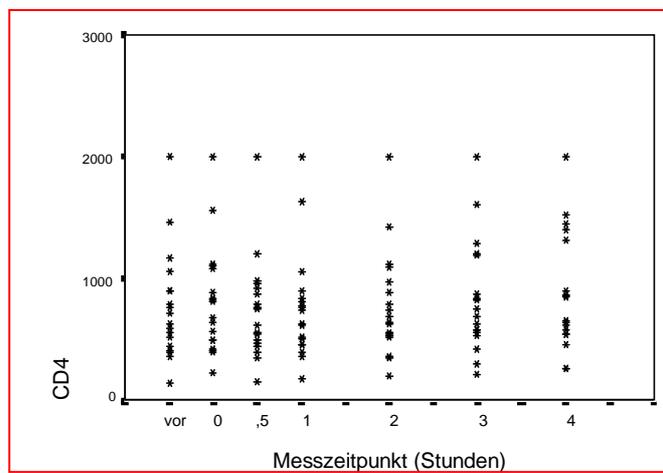


Abb.34 Streudiagramm der Originaldaten für CD4 nach Messzeitpunkten

VII

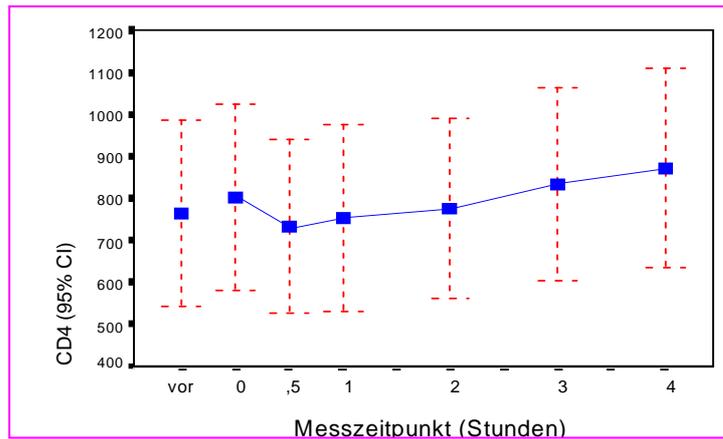


Abb.35 Mittelwerte und 95%ige Konfidenzintervalle (CI) für CD4 nach Messzeitpunkten

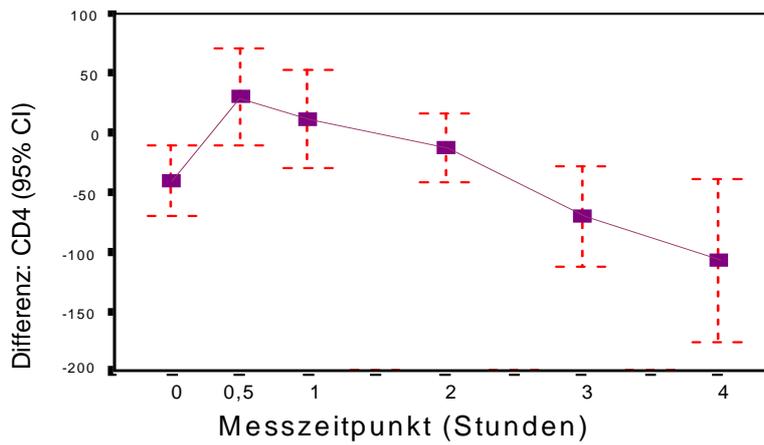


Abb.36

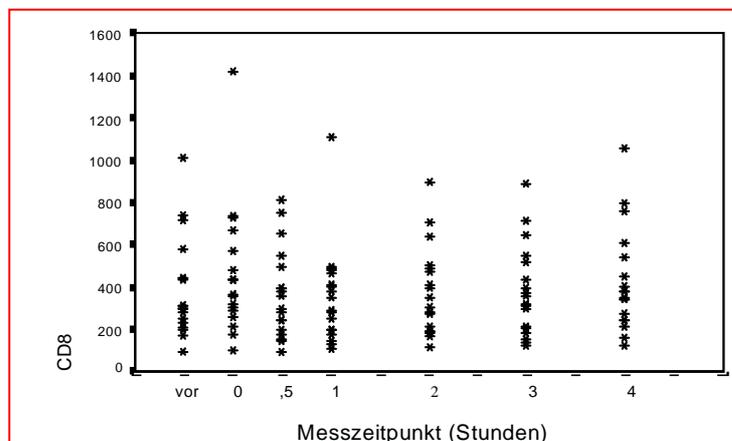


Abb.37 Streudiagramm der Originaldaten für CD8 nach Messzeitpunkten

VIII

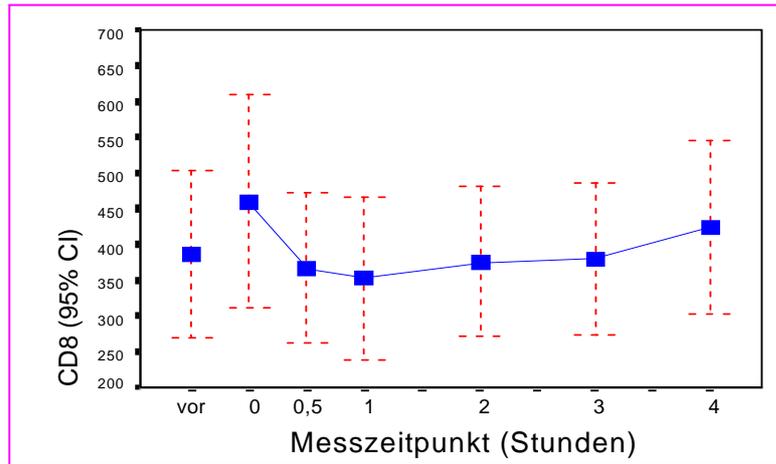


Abb.38 Mittelwerte und 95%ige Konfidenzintervalle (CI) für CD8 nach Messzeitpunkten

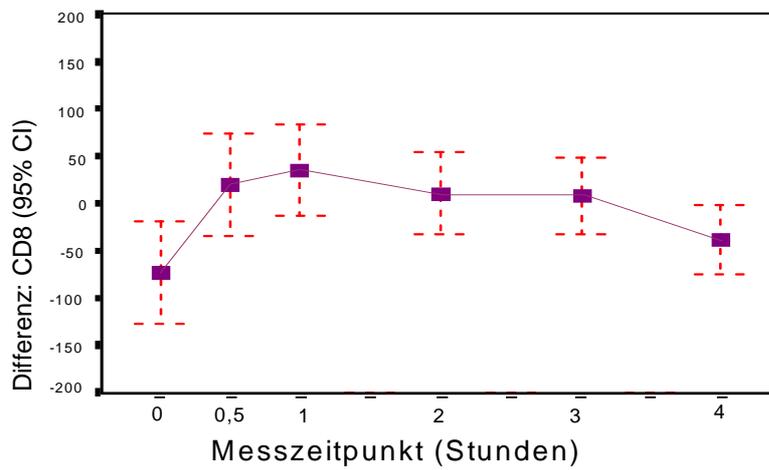


Abb. 39

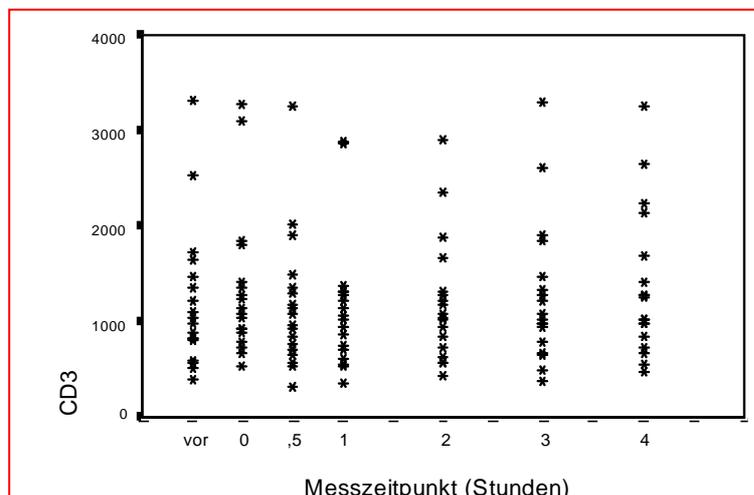


Abb. 40 Streudiagramm der Originaldaten für CD3 nach Messzeitpunkten

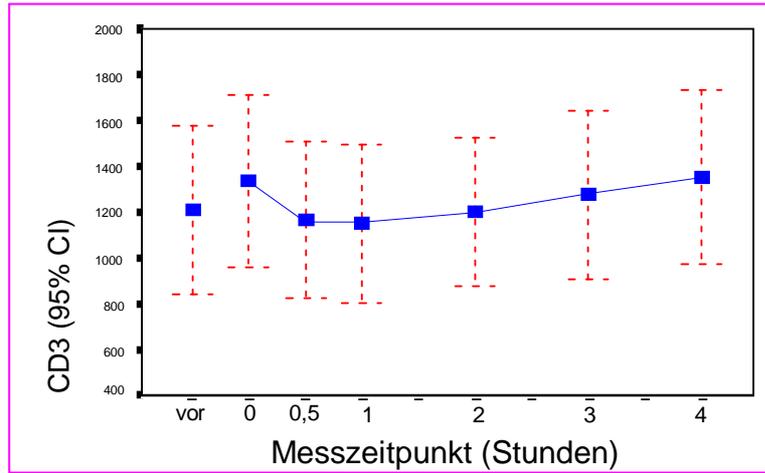


Abb.41 Mittelwerte und 95%ige Konfidenzintervalle (CI) für CD3 nach Messzeitpunkten

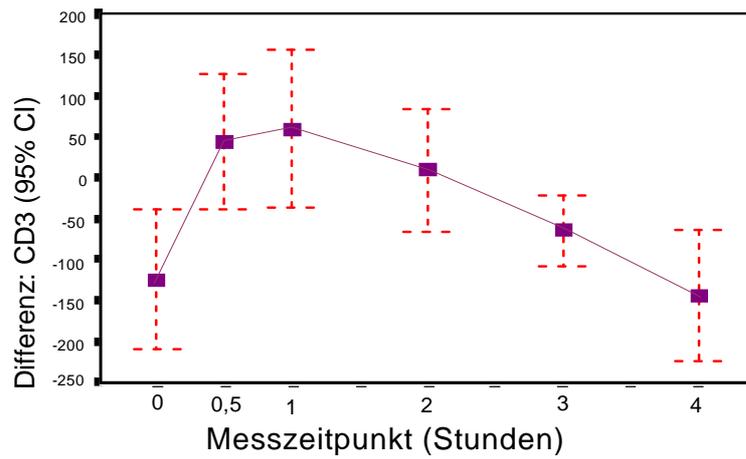


Abb.42

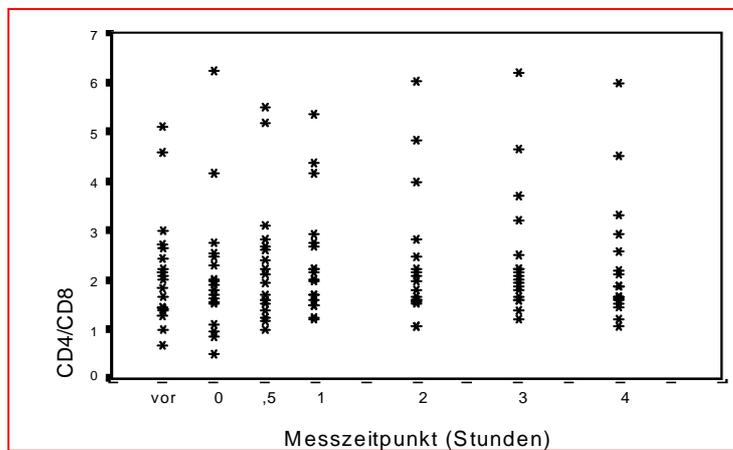


Abb.43 Streudiagramm der Originaldaten für CD4/CD8 nach Messzeitpunkten

X

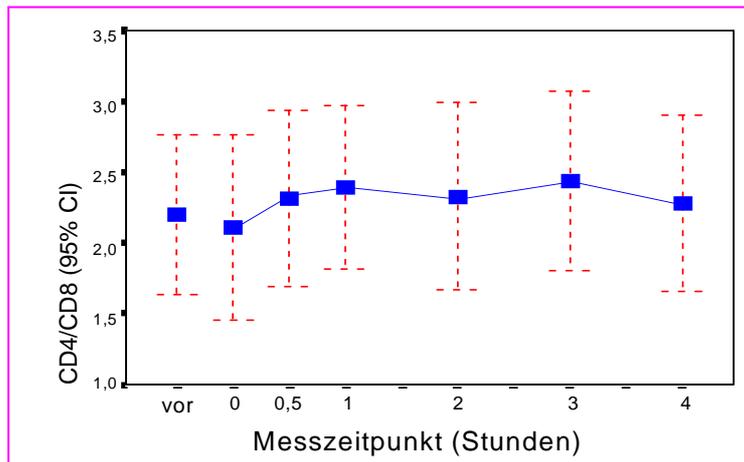


Abb.44 Mittelwerte und 95%ige Konfidenzintervalle (CI) für CD4/CD8 nach Messzeitpunkten

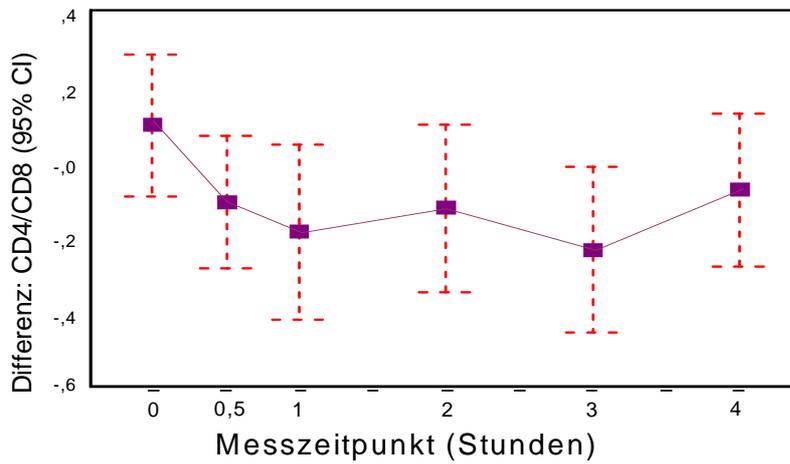


Abb.45

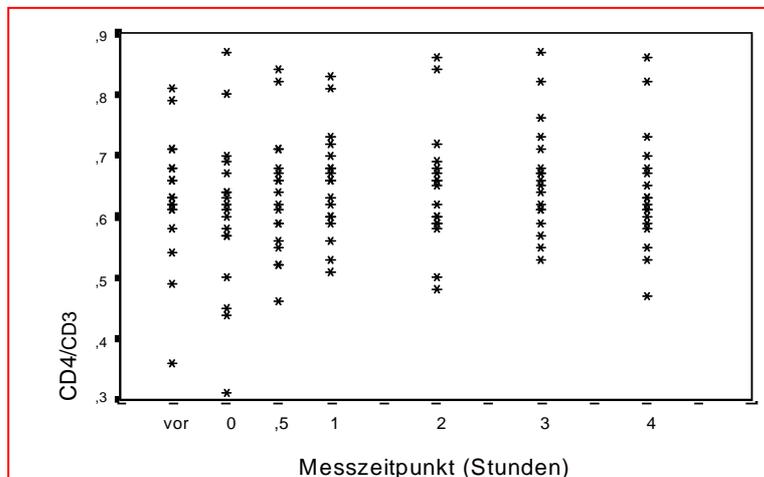


Abb.46 Streudiagramm der Originaldaten für CD4/CD3 nach Messzeitpunkten

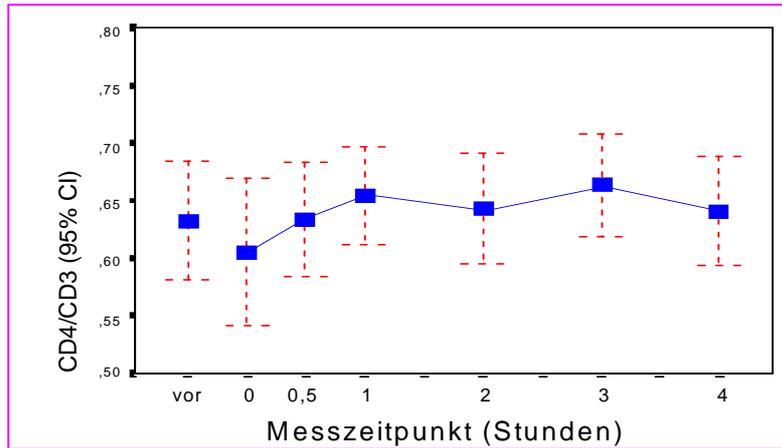


Abb.47 Mittelwerte und 95%ige Konfidenzintervalle (CI) für CD4/CD3 nach Messzeitpunkten

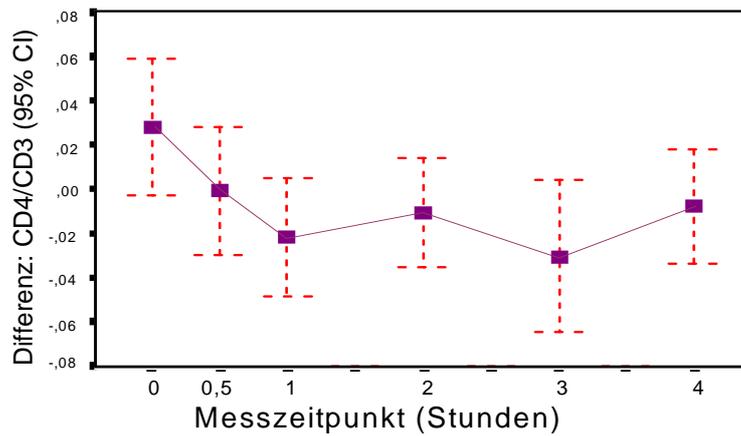


Abb.48

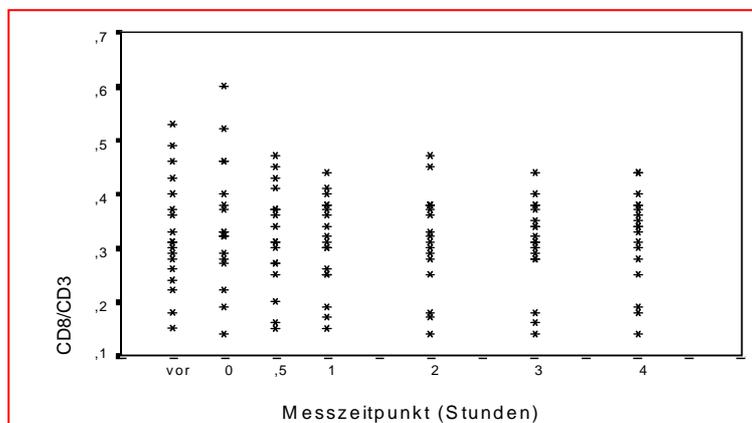


Abb.49 Streudiagramm der Originaldaten für CD8/CD3 nach Messzeitpunkten

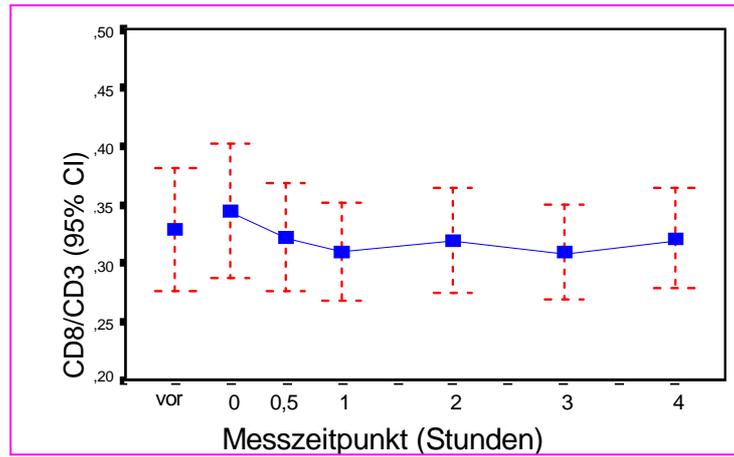


Abb.50 Mittelwerte und 95%ige Konfidenzintervalle (CI) für CD8/CD3 Nach Messzeitpunkten

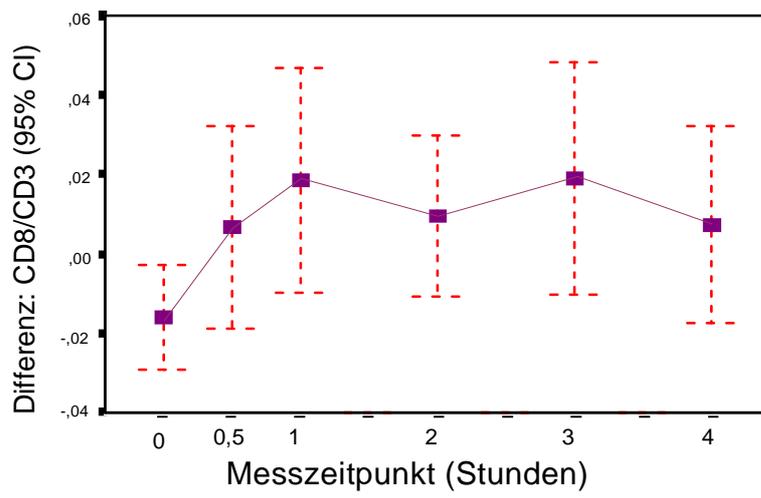


Abb.51

Histos der Mittelwerte aus:

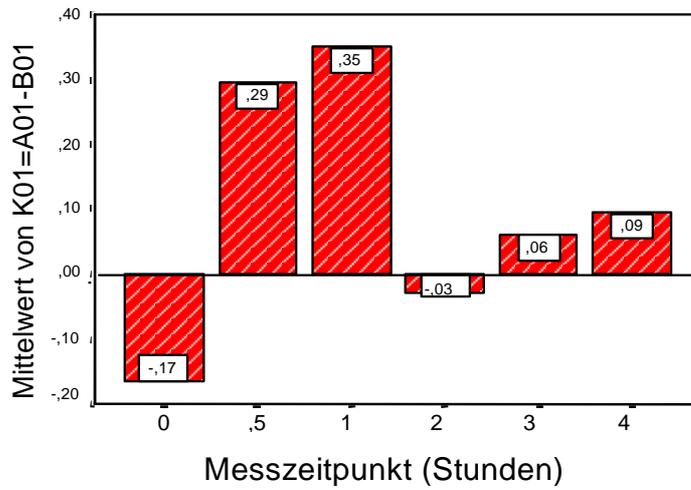


Abb. 52

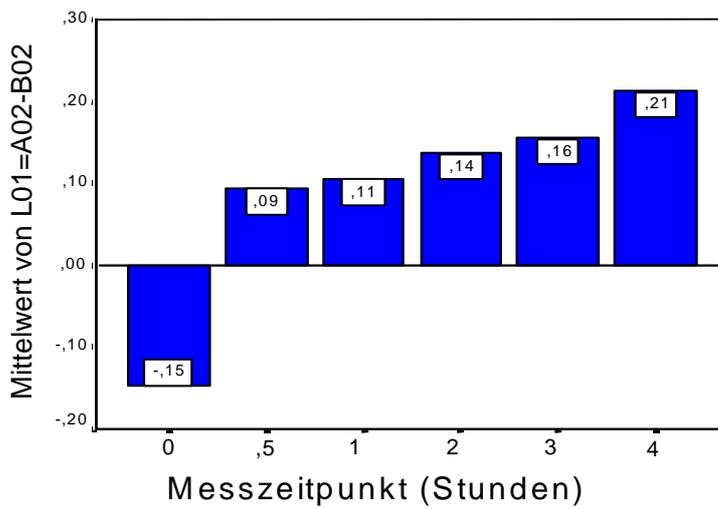


Abb. 53

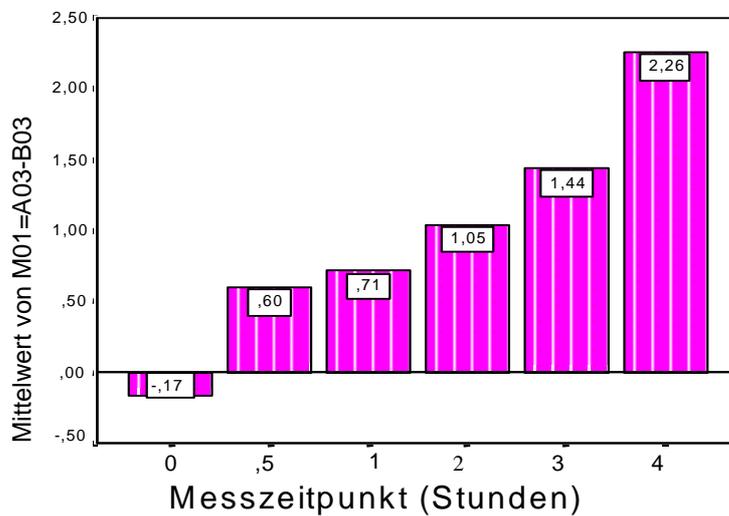


Abb. 54

XIV

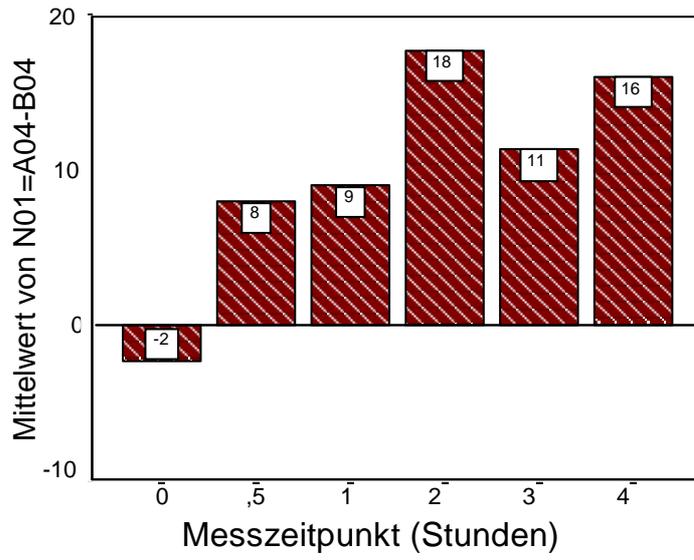


Abb. 55

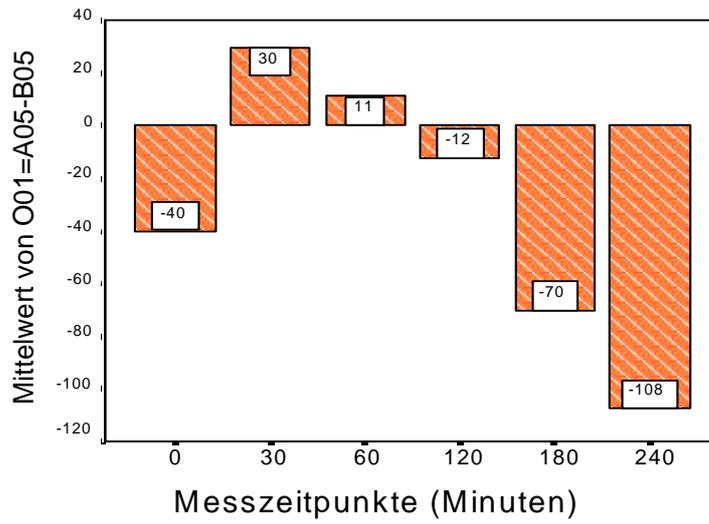


Abb. 56

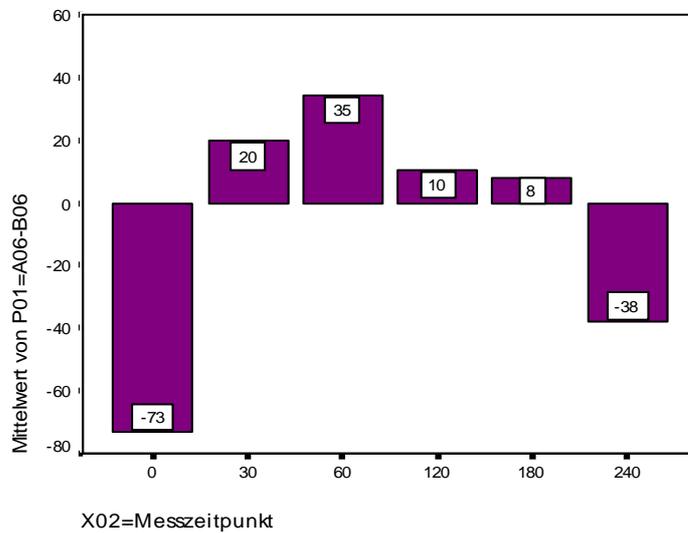


Abb. 57

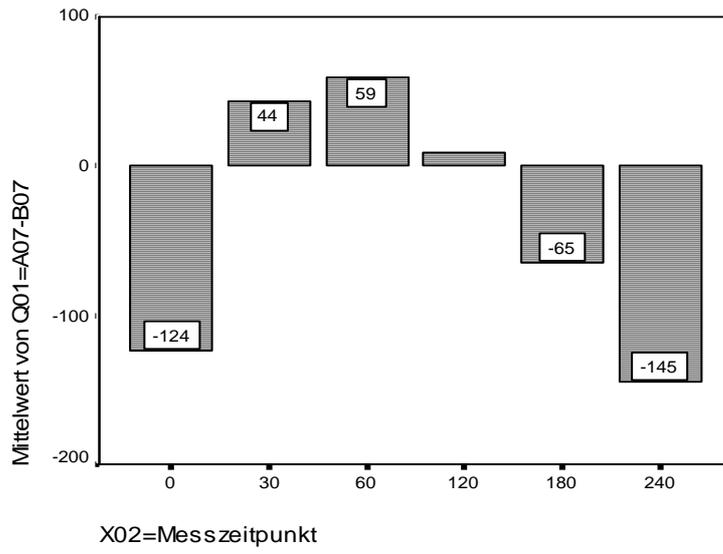


Abb. 58

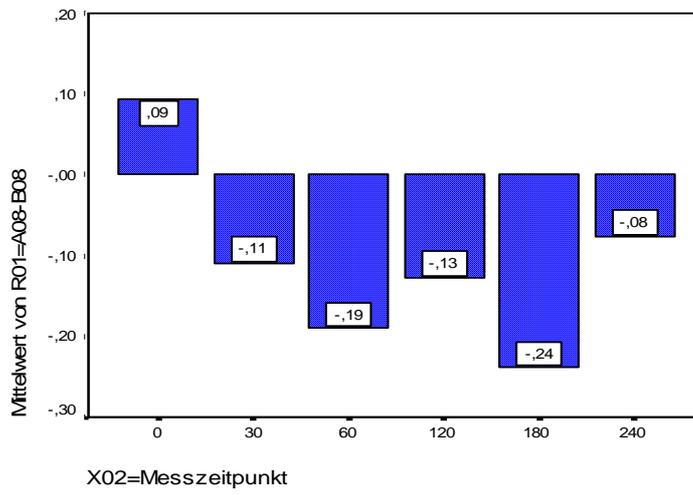


Abb. 59

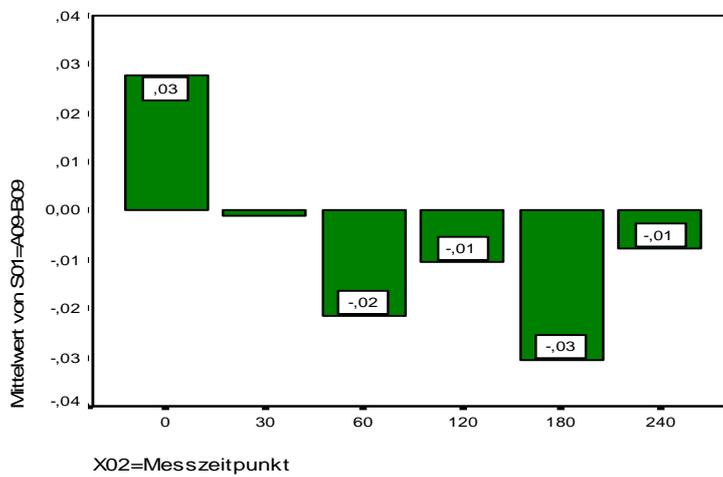


Abb. 60

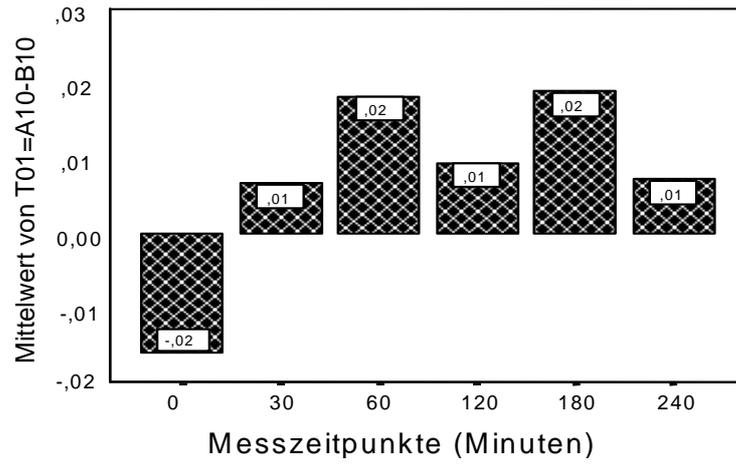


Abb. 61

Tabellenaushang, Tab. 12: Mittelwerte – Mediane etc.

	A01=WBC	A02=RBC	A03=HCT	A04=PLT	A05=CD4	A06=CD8	A07=CD3	A08=CD4/CD8	A09=CD4/CD3	A10=CD8/CD3
N	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
Mittelwert	7,750	4,4550	38,1472	337,61	763,06	386,22	1209,67	2,1989	0,6328	0,3283
Standardabw.	1,702	0,5216	3,6984	75,45	445,09	235,73	740,24	1,1383	0,1033	0,1045
Median	7,750	4,4500	39,6500	327,50	669,50	301,00	1011,50	2,0450	0,6300	0,3100
Schiefe	0,075	0,555	-1,521	0,741	1,391	1,330	1,652	1,360	-0,813	0,279
Kurtosis	-1,086	0,504	2,312	0,525	2,449	1,516	2,963	1,922	2,056	-0,450
Minimum	5,0	3,63	28,00	220	140	90	385	0,68	0,36	0,15
Maximum	10,7	5,54	42,05	512	2000	1006	3305	5,09	0,81	0,53

	B01=WBC	B02=RBC	B03=HCT	B04=PLT	B05=CD4	B06=CD8	B07=CD3	B08=CD4/CD8	B09=CD4/CD3	B10=CD8/CD3
N	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
Mittelwert	7,917	4,6033	38,3183	339,89	803,11	459,33	1334,00	2,1050	0,6050	0,3444
Standardabw.	2,103	0,6281	3,6732	77,24	445,74	300,24	759,83	1,3223	0,1294	0,1147
Median	8,250	4,5100	39,6900	328,00	739,50	396,00	1110,00	1,8550	0,6150	0,3250
Schiefe	-0,181	1,395	-1,579	0,883	1,306	2,023	1,727	2,022	-0,222	0,454
Kurtosis	-0,254	2,593	2,252	0,227	1,926	5,551	2,586	5,228	1,043	0,351
Minimum	3,6	3,71	28,30	244	222	101	528	0,51	0,31	0,14
Maximum	11,9	6,36	41,80	517	2000	1418	3268	6,24	0,87	0,60
Summe	142,5	82,86	689,73	6118	14456	8268	24012	37,89	10,89	6,20

	C01=WBC	C02=RBC	C03=HCT	C04=PLT	C05=CD4	C06=CD8	C07=CD3	C08=CD4/CD8	C09=CD4/CD3	C10=CD8/CD3
N	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
Mittelwert	7,456	4,3778	37,5494	329,56	733,22	366,61	1165,67	2,3083	0,6339	0,3217
Standardabw.	1,678	0,5179	3,8155	76,71	413,68	210,59	690,46	1,2527	0,0991	0,0935
Median	7,950	4,3600	38,7000	330,00	682,00	326,00	1019,50	2,0200	0,6300	0,3250
Schiefe	-0,138	0,563	-1,480	0,874	1,675	0,812	1,769	1,629	0,468	-0,325
Kurtosis	-0,484	0,782	2,303	0,689	4,415	-0,185	4,114	2,397	0,232	-0,552
Minimum	4,5	3,53	27,10	226	146	94	318	0,97	0,46	0,15
Maximum	10,5	5,50	42,03	514	2000	809	3258	5,47	0,84	0,47

	D01=WBC	D02=RBC	D03=HCT	D04=PLT	D05=CD4	D06=CD8	D07=CD3	D08=CD4/CD8	D09=CD4/CD3	D10=CD8/CD3
N	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
Mittelwert	7,400	4,3489	37,4350	328,56	751,83	351,72	1150,50	2,3889	0,6544	0,3100
Standardabw.	1,623	0,5302	3,9698	71,94	447,42	229,08	694,68	1,1565	0,0860	0,0845
Median	7,550	4,3350	38,2550	328,00	678,50	318,50	1040,00	2,0800	0,6600	0,3150
Schiefe	0,141	0,554	-1,418	0,592	1,657	2,121	1,737	1,404	0,373	-0,455
Kurtosis	-0,339	0,689	2,673	0,663	3,060	6,486	2,932	1,425	0,033	-0,657
Minimum	4,7	3,45	26,20	217	176	103	345	1,18	0,51	0,15
Maximum	10,6	5,50	42,00	485	2000	1104	2875	5,35	0,83	0,44

	E01=WBC	E02=RBC	E03=HCT	E04=PLT	E05=CD4	E06=CD8	E07=CD3	E08=CD4/CD8	E09=CD4/CD3	E10=CD8/CD3
N	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
Mittelwert	7,778	4,3178	37,1011	319,78	775,50	375,78	1200,22	2,3256	0,6433	0,3189
Standardabw.	1,717	0,5283	3,7465	90,11	430,95	211,49	647,94	1,3276	0,0971	0,0909
Median	7,900	4,3500	37,6500	310,00	665,50	329,00	1056,50	1,8750	0,6350	0,3250
Schiefe	-0,057	0,625	-1,336	-0,089	1,462	1,009	1,351	1,810	0,738	-0,467
Kurtosis	-0,666	0,688	2,136	1,173	2,789	0,675	1,778	2,893	1,023	-0,176
Minimum	4,9	3,44	27,10	109	202	111	425	1,05	0,48	0,14
Maximum	10,9	5,47	41,95	506	2000	897	2907	6,03	0,86	0,47

	F01=WBC	F02=RBC	F03=HCT	F04=PLT	F05=CD4	F06=CD8	F07=CD3	F08=CD4/CD8	F09=CD4/CD3	F10=CD8/CD3
N	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
Mittelwert	7,689	4,2994	36,7106	326,17	833,44	378,44	1274,67	2,4378	0,6633	0,3094
Standardabw.	2,099	0,5651	4,3765	70,79	463,22	214,20	744,49	1,2659	0,0896	0,0814
Median	7,850	4,1950	38,1000	316,50	714,50	340,00	1047,50	2,0500	0,6550	0,3150
Schiefe	0,294	0,588	-1,401	0,616	1,103	0,915	1,479	1,964	0,785	-0,788
Kurtosis	-0,223	0,912	2,523	-0,057	1,067	0,363	2,271	3,849	0,470	0,275
Minimum	4,1	3,20	24,30	216	209	119	382	1,21	0,53	0,14
Maximum	12,0	5,47	42,06	476	2000	887	3297	6,18	0,87	0,44

	G01=WBC	G02=RBC	G03=HCT	G04=PLT	G05=CD4	G06=CD8	G07=CD3	G08=CD4/CD8	G09=CD4/CD3	G10=CD8/CD3
N	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
Mittelwert	7,656	4,2422	35,8894	321,44	870,56	424,11	1354,56	2,2750	0,6406	0,3211
Standardabw.	1,901	0,6325	3,9557	71,75	479,57	244,32	760,51	1,2479	0,0953	0,0855
Median	7,450	4,2000	36,4000	301,50	746,50	364,00	1135,50	1,8600	0,6250	0,3400
Schiefe	0,047	1,357	-0,798	0,964	0,885	1,225	1,204	2,001	0,751	-0,739
Kurtosis	-0,440	2,332	1,123	0,709	0,177	1,260	0,952	4,069	0,990	-0,050
Minimum	4,1	3,42	25,80	228	257	119	465	1,07	0,47	0,14
Maximum	11,2	5,95	42,06	489	2000	1052	3251	5,99	0,86	0,44

XVIII

	A01=WBC	A02=RBC	A03=HCT	A04=PLT	A05=CD4	A06=CD8	A07=CD3	A08=CD4/CD8	A09=CD4/CD3	A10=CD8/CD3
N	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
Mittelwert	7,750	4,4550	38,1472	337,61	763,06	386,22	1209,67	2,1989	0,6328	0,3283
Standardabw.	1,702	0,5216	3,6984	75,45	445,09	235,73	740,24	1,1383	0,1033	0,1045
Median	7,750	4,4500	39,6500	327,50	669,50	301,00	1011,50	2,0450	0,6300	0,3100
Schiefe	0,075	0,555	-1,521	0,741	1,391	1,330	1,652	1,360	-0,813	0,279
Kurtosis	-1,086	0,504	2,312	0,525	2,449	1,516	2,963	1,922	2,056	-0,450
Minimum	5,0	3,63	28,00	220	140	90	385	0,68	0,36	0,15
Maximum	10,7	5,54	42,05	512	2000	1006	3305	5,09	0,81	0,53

	B01=WBC	B02=RBC	B03=HCT	B04=PLT	B05=CD4	B06=CD8	B07=CD3	B08=CD4/CD8	B09=CD4/CD3	B10=CD8/CD3
N	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
Mittelwert	7,917	4,6033	38,3183	339,89	803,11	459,33	1334,00	2,1050	0,6050	0,3444
Standardabw.	2,103	0,6281	3,6732	77,24	445,74	300,24	759,83	1,3223	0,1294	0,1147
Median	8,250	4,5100	39,6900	328,00	739,50	396,00	1110,00	1,8550	0,6150	0,3250
Schiefe	-0,181	1,395	-1,579	0,883	1,306	2,023	1,727	2,022	-0,222	0,454
Kurtosis	-0,254	2,593	2,252	0,227	1,926	5,551	2,586	5,228	1,043	0,351
Minimum	3,6	3,71	28,30	244	222	101	528	0,51	0,31	0,14
Maximum	11,9	6,36	41,80	517	2000	1418	3268	6,24	0,87	0,60
Summe	142,5	82,86	689,73	6118	14456	8268	24012	37,89	10,89	6,20

	C01=WBC	C02=RBC	C03=HCT	C04=PLT	C05=CD4	C06=CD8	C07=CD3	C08=CD4/CD8	C09=CD4/CD3	C10=CD8/CD3
N	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
Mittelwert	7,456	4,3778	37,5494	329,56	733,22	366,61	1165,67	2,3083	0,6339	0,3217
Standardabw.	1,678	0,5179	3,8155	76,71	413,68	210,59	690,46	1,2527	0,0991	0,0935
Median	7,950	4,3600	38,7000	330,00	682,00	326,00	1019,50	2,0200	0,6300	0,3250
Schiefe	-0,138	0,563	-1,480	0,874	1,675	0,812	1,769	1,629	0,468	-0,325
Kurtosis	-0,484	0,782	2,303	0,689	4,415	-0,185	4,114	2,397	0,232	-0,552
Minimum	4,5	3,53	27,10	226	146	94	318	0,97	0,46	0,15
Maximum	10,5	5,50	42,03	514	2000	809	3258	5,47	0,84	0,47

	D01=WBC	D02=RBC	D03=HCT	D04=PLT	D05=CD4	D06=CD8	D07=CD3	D08=CD4/CD8	D09=CD4/CD3	D10=CD8/CD3
N	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
Mittelwert	7,400	4,3489	37,4350	328,56	751,83	351,72	1150,50	2,3889	0,6544	0,3100
Standardabw.	1,623	0,5302	3,9698	71,94	447,42	229,08	694,68	1,1565	0,0860	0,0845
Median	7,550	4,3350	38,2550	328,00	678,50	318,50	1040,00	2,0800	0,6600	0,3150
Schiefe	0,141	0,554	-1,418	0,592	1,657	2,121	1,737	1,404	0,373	-0,455
Kurtosis	-0,339	0,689	2,673	0,663	3,060	6,486	2,932	1,425	0,033	-0,657
Minimum	4,7	3,45	26,20	217	176	103	345	1,18	0,51	0,15
Maximum	10,6	5,50	42,00	485	2000	1104	2875	5,35	0,83	0,44

	E01=WBC	E02=RBC	E03=HCT	E04=PLT	E05=CD4	E06=CD8	E07=CD3	E08=CD4/CD8	E09=CD4/CD3	E10=CD8/CD3
N	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
Mittelwert	7,778	4,3178	37,1011	319,78	775,50	375,78	1200,22	2,3256	0,6433	0,3189
Standardabw.	1,717	0,5283	3,7465	90,11	430,95	211,49	647,94	1,3276	0,0971	0,0909
Median	7,900	4,3500	37,6500	310,00	665,50	329,00	1056,50	1,8750	0,6350	0,3250
Schiefe	-0,057	0,625	-1,336	-0,089	1,462	1,009	1,351	1,810	0,738	-0,467
Kurtosis	-0,666	0,688	2,136	1,173	2,789	0,675	1,778	2,893	1,023	-0,176
Minimum	4,9	3,44	27,10	109	202	111	425	1,05	0,48	0,14
Maximum	10,9	5,47	41,95	506	2000	897	2907	6,03	0,86	0,47

	F01=WBC	F02=RBC	F03=HCT	F04=PLT	F05=CD4	F06=CD8	F07=CD3	F08=CD4/CD8	F09=CD4/CD3	F10=CD8/CD3
N	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
Mittelwert	7,689	4,2994	36,7106	326,17	833,44	378,44	1274,67	2,4378	0,6633	0,3094
Standardabw.	2,099	0,5651	4,3765	70,79	463,22	214,20	744,49	1,2659	0,0896	0,0814
Median	7,850	4,1950	38,1000	316,50	714,50	340,00	1047,50	2,0500	0,6550	0,3150
Schiefe	0,294	0,588	-1,401	0,616	1,103	0,915	1,479	1,964	0,785	-0,788
Kurtosis	-0,223	0,912	2,523	-0,057	1,067	0,363	2,271	3,849	0,470	0,275
Minimum	4,1	3,20	24,30	216	209	119	382	1,21	0,53	0,14
Maximum	12,0	5,47	42,06	476	2000	887	3297	6,18	0,87	0,44

	G01=WBC	G02=RBC	G03=HCT	G04=PLT	G05=CD4	G06=CD8	G07=CD3	G08=CD4/CD8	G09=CD4/CD3	G10=CD8/CD3
N	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
Mittelwert	7,656	4,2422	35,8894	321,44	870,56	424,11	1354,56	2,2750	0,6406	0,3211
Standardabw.	1,901	0,6325	3,9557	71,75	479,57	244,32	760,51	1,2479	0,0953	0,0855
Median	7,450	4,2000	36,4000	301,50	746,50	364,00	1135,50	1,8600	0,6250	0,3400
Schiefe	0,047	1,357	-0,798	0,964	0,885	1,225	1,204	2,001	0,751	-0,739
Kurtosis	-0,440	2,332	1,123	0,709	0,177	1,260	0,952	4,069	0,990	-0,050
Minimum	4,1	3,42	25,80	228	257	119	465	1,07	0,47	0,14
Maximum	11,2	5,95	42,06	489	2000	1052	3251	5,99	0,86	0,44

ANOVA: Einfaktorielle Varianzanalyse

Deskriptive Statistik: A01=F-VKK (WBC)

Messzeit	N	Mittel	S
vor	18	7,750	1,702
0,0	18	7,917	2,103
0,5	18	7,456	1,678
1,0	18	7,400	1,623
2,0	18	7,778	1,717
3,0	18	7,689	2,099
4,0	18	7,656	1,901
Gesamt	126	7,663	1,805

Test der Homogenität der Varianzen: A01=F-VKK (WBC)			
Levene-Statistik	df1	df2	Sign.
0,368	6	119	0,898

ANOVA: A01=F-VKK (WBC)					
Variabilität	SAQ	df	MQ	F	Sign.
Zwischen den Gruppen	3,564	6	0,594	0,175	0,983
Innerhalb der Gruppen	403,588	119	3,391		
Gesamt	407.152	125			

Tukey-HSD -Mehrfachvergleiche: Abhängige Variable: A01=F-VKK (WBC)

Messzeitpunkt (Stunden)		Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Sign.
(I)	(J)			
vor	0,0	-0,167	0,614	1,000
	0,5	0,294	0,614	0,999
	1,0	0,350	0,614	0,998
	2,0	-2,778E-02	0,614	1,000
	3,0	6,111E-02	0,614	1,000
	4,0	9,444E-02	0,614	1,000
0,0	vor	0,167	0,614	1,000
	0,5	0,461	0,614	0,989
	1,0	0,517	0,614	0,980
	2,0	0,139	0,614	1,000
	3,0	0,228	0,614	1,000
	4,0	0,261	0,614	1,000
0,5	vor	-0,294	0,614	0,999
	0,0	-0,461	0,614	0,989
	1,0	5,556E-02	0,614	1,000
	2,0	-0,322	0,614	0,998
	3,0	-0,233	0,614	1,000
	4,0	-0,200	0,614	1,000
1,0	vor	-0,350	0,614	0,998
	0,0	-0,517	0,614	0,980
	0,5	-5,556E-02	0,614	1,000
	2,0	-0,378	0,614	0,996
	3,0	-0,289	0,614	0,999
	4,0	-0,256	0,614	1,000
2,0	vor	2,778E-02	0,614	1,000
	0,0	-0,139	0,614	1,000
	0,5	0,322	0,614	0,998
	1,0	0,378	0,614	0,996
	3,0	8,889E-02	0,614	1,000
	4,0	0,122	0,614	1,000
3,0	vor	-6,111E-02	0,614	1,000
	0,0	-0,228	0,614	1,000
	0,5	0,233	0,614	1,000
	1,0	0,289	0,614	0,999
	2,0	-8,889E-02	0,614	1,000
	4,0	3,333E-02	0,614	1,000
4,0	vor	-9,444E-02	0,614	1,000
	0,0	-0,261	0,614	1,000
	0,5	0,200	0,614	1,000
	1,0	0,256	0,614	1,000
	2,0	-0,122	0,614	1,000
	3,0	-3,333E-02	0,614	1,000

TukTukey-HSD - A01=F-VKK (WBC)		
Messzeitpunkt (Stunden)	N	Untergruppe für Alpha = .05
1,0	18	7,400
0,5	18	7,456
4,0	18	7,656
3,0	18	7,689
vor	18	7,750
2,0	18	7,778
0,0	18	7,917
Sign.		0,980

Die Mittelwerte für die in homogenen Untergruppen befindlichen Gruppen werden angezeigt.

a Verwendet ein harmonisches Mittel für Stichprobengröße = 18,000.

ANOVA: Einfaktorielle Varianzanalyse

Deskriptive Statistik: A02=G-VKK (RBC)

Messzeit	N	Mittel	S
vor	18	4,4550	0,5216
0,0	18	4,6033	0,6281
0,5	18	4,3778	0,5179
1,0	18	4,3489	0,5302
2,0	18	4,3178	0,5283
3,0	18	4,2994	0,5651
4,0	18	4,2422	0,6325
Gesamt	126	4,3778	0,5599

Test Test der Homogenität der Varianzen: A02=G-VKK (RBC)

Levene-Statistik	df1	df2	Sign.
0,101	6	119	0,996

ANOVA: A02=G-VKK (RBC)

Variabilität	SAQ	df	MQ	F	Sign.
Zwischen den Gruppen	1,544	6	0,257	0,814	0,561
Innerhalb der Gruppen	37,645	119	0,316		
Gesamt	39,190	125			

Tukey-HSD - Mehrfachvergleiche - Abhängige Variable: A02=G-VKK (RBC)

Messzeitpunkt (I)	Messzeitpunkt (J)	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Sign.
vor	0,0	-0,1483	0,1875	0,985
	0,5	7,722E-02	0,1875	1,000
	1,0	0,1061	0,1875	0,998
	2,0	0,1372	0,1875	0,990
	3,0	0,1556	0,1875	0,981
0,0	4,0	0,2128	0,1875	0,916
	vor	0,1483	0,1875	0,985
	0,5	0,2256	0,1875	0,892
	1,0	0,2544	0,1875	0,823
	2,0	0,2856	0,1875	0,730
0,5	3,0	0,3039	0,1875	0,669
	4,0	0,3611	0,1875	0,467
	vor	-7,7222E-02	0,1875	1,000
	0,0	-0,2256	0,1875	0,892
	1,0	2,889E-02	0,1875	1,000
1,0	2,0	6,000E-02	0,1875	1,000
	3,0	7,833E-02	0,1875	1,000
	4,0	0,1356	0,1875	0,991
	vor	-0,1061	0,1875	0,998
	0,0	-0,2544	0,1875	0,823
2,0	0,5	-2,8889E-02	0,1875	1,000
	1,0	3,111E-02	0,1875	1,000
	3,0	4,944E-02	0,1875	1,000
	4,0	0,1067	0,1875	0,998
	vor	-0,1372	0,1875	0,990
3,0	0,0	-0,2856	0,1875	0,730
	0,5	-6,0000E-02	0,1875	1,000
	1,0	-3,1111E-02	0,1875	1,000
	2,0	1,833E-02	0,1875	1,000
	4,0	7,556E-02	0,1875	1,000
4,0	vor	-0,1556	0,1875	0,981
	0,0	-0,3039	0,1875	0,669
	0,5	-7,8333E-02	0,1875	1,000
	1,0	-4,9444E-02	0,1875	1,000
	2,0	-1,8333E-02	0,1875	1,000
vor	4,0	5,722E-02	0,1875	1,000
	0,0	-0,2128	0,1875	0,916
	0,5	-0,3611	0,1875	0,467
	1,0	-0,1067	0,1875	0,998
	2,0	-7,5556E-02	0,1875	1,000
0,0	3,0	-5,7222E-02	0,1875	1,000

A02=G-VKTukey-HSD: A02=G-VKK (RBC)

Messzeitpunkt (Stunden)	N	Untergruppe für Alpha = .05
4,0	18	4,2422
3,0	18	4,2994
2,0	18	4,3178
1,0	18	4,3489
0,5	18	4,3778
vor	18	4,4550
0,0	18	4,6033
Sign.		0,4670

Die Mittelwerte für die in homogenen Untergruppen befindlichen Gruppen werden angezeigt.

a Verwendet ein harmonisches Mittel für Stichprobengröße = 18,000.

ANOVA: Einfaktorielle Varianzanalyse

Deskriptive Statistik: A03=H-VKK (HCT)

Messzeit	N	Mittel	S
vor	18	38,1472	3,6984
0,0	18	38,3183	3,6732
0,5	18	37,5494	3,8155
1,0	18	37,4350	3,9698
2,0	18	37,1011	3,7465
3,0	18	36,7106	4,3765
4,0	18	35,8894	3,9557
Gesamt	126	37,3073	3,8816

Test der Homogenität der Varianzen: A03=H-VKK (HCT)

Levene-Statistik	df1	df2	Sign.
0,134	6	119	0,992

ANOVA: A03=H-VKK (HCT)

Variabilität	SAQ	df	MQ	F	Sign.
Zwischen den Gruppen	75,808	6	12,635	0,832	0,548
Innerhalb der Gruppen	1807,526	119	15,189		
Gesamt	1883,334	125			

Tukey-HSD -Mehrfachvergleiche: Abhängige Variable: A03=H-VKK (HCT)

Messzeitpunkt (Stunden)		Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Sign.
(I)	(J)			
vor	0,0	-0,1711	1,2991	1,000
	0,5	0,5978	1,2991	0,999
	1,0	0,7122	1,2991	0,998
	2,0	1,0461	1,2991	0,984
	3,0	1,4367	1,2991	0,925
	4,0	2,2578	1,2991	0,592
0,0	vor	0,1711	1,2991	1,000
	0,5	0,7689	1,2991	0,997
	1,0	0,8833	1,2991	0,993
	2,0	1,2172	1,2991	0,966
	3,0	1,6078	1,2991	0,878
	4,0	2,4289	1,2991	0,504
0,5	vor	-0,5978	1,2991	0,999
	0,0	-0,7689	1,2991	0,997
	1,0	0,1144	1,2991	1,000
	2,0	0,4483	1,2991	1,000
	3,0	0,8389	1,2991	0,995
	4,0	1,6600	1,2991	0,861
1,0	vor	-0,7122	1,2991	0,998
	0,0	-0,8833	1,2991	0,993
	0,5	-0,1144	1,2991	1,000
	2,0	0,3339	1,2991	1,000
	3,0	0,7244	1,2991	0,998
	4,0	1,5456	1,2991	0,897
2,0	vor	-1,0461	1,2991	0,984
	0,0	-1,2172	1,2991	0,966
	0,5	-0,4483	1,2991	1,000
	1,0	-0,3339	1,2991	1,000
	3,0	0,3906	1,2991	1,000
	4,0	1,2117	1,2991	0,967
3,0	vor	-1,4367	1,2991	0,925
	0,0	-1,6078	1,2991	0,878
	0,5	-0,8389	1,2991	0,995
	1,0	-0,7244	1,2991	0,998
	2,0	-0,3906	1,2991	1,000
	4,0	0,8211	1,2991	0,996
4,0	vor	-2,2578	1,2991	0,592
	0,0	-2,4289	1,2991	0,504
	0,5	-1,6600	1,2991	0,861
	1,0	-1,5456	1,2991	0,897
	2,0	-1,2117	1,2991	0,967
	3,0	-0,8211	1,2991	0,996

Tukey-HSD - A03=H-VKK (HCT)

Messzeitpunkt (Stunden)	N	Untergruppe für Alpha = .05
4,0	18	35,8894
3,0	18	36,7106
2,0	18	37,1011
1,0	18	37,4350
0,5	18	37,5494
vor	18	38,1472
0,0	18	38,3183
Sign.		0,504

Die Mittelwerte für die in homogenen Untergruppen befindlichen Gruppen werden angezeigt.

a Verwendet ein harmonisches Mittel für Stichprobengröße = 18.000.

ANOVA: Einfaktorielle Varianzanalyse

Deskriptive Statistik: A04=I-VKK (PLT)

Messzeit	N	Mittel	S
vor	18	337,61	75,45
0,0	18	339,89	77,24
0,5	18	329,56	76,71
1,0	18	328,56	71,94
2,0	18	319,78	90,11
3,0	18	326,17	70,79
4,0	18	321,44	71,75
Gesamt	126	329,00	75,00

Test der Homogenität der Varianzen: A04=I-VKK (PLT)

Levene-Statistik	df1	df2	Sign.
0,138	6	119	0,991

ANOVA: A04=I-VKK (PLT)

Variabilität	SAQ	df	MQ	F	Sign.
Zwischen den Gruppen	6181,0	6	1030,167	0,176	0,983
Innerhalb der Gruppen	696937,0	119	5856,613		
Gesamt	703118,0	125			

Tukey-HSD -Mehrfachvergleiche: Abhängige Variable: A04=I-VKK (PLT)

Messzeitpunkt (Stunden)		Mittlere Differenz (I-J)	Standard- fehler	Sign.
(I)	(J)			
vor	0,0	-2,28	25,51	1,000
	0,5	8,06	25,51	1,000
	1,0	9,06	25,51	1,000
	2,0	17,83	25,51	0,992
	3,0	11,44	25,51	0,999
	4,0	16,17	25,51	0,996
0,0	vor	2,28	25,51	1,000
	0,5	10,33	25,51	1,000
	1,0	11,33	25,51	0,999
	2,0	20,11	25,51	0,986
	3,0	13,72	25,51	0,998
	4,0	18,44	25,51	0,991
0,5	vor	-8,06	25,51	1,000
	0,0	-10,33	25,51	1,000
	1,0	1,00	25,51	1,000
	2,0	9,78	25,51	1,000
	3,0	3,39	25,51	1,000
	4,0	8,11	25,51	1,000
1,0	vor	-9,06	25,51	1,000
	0,0	-11,33	25,51	0,999
	0,5	-1,00	25,51	1,000
	2,0	8,78	25,51	1,000
	3,0	2,39	25,51	1,000
	4,0	7,11	25,51	1,000
2,0	vor	-17,83	25,51	0,992
	0,0	-20,11	25,51	0,986
	0,5	-9,78	25,51	1,000
	1,0	-8,78	25,51	1,000
	3,0	-6,39	25,51	1,000
	4,0	-1,67	25,51	1,000
3,0	vor	-11,44	25,51	0,999
	0,0	-13,72	25,51	0,998
	0,5	-3,39	25,51	1,000
	1,0	-2,39	25,51	1,000
	2,0	6,39	25,51	1,000
	4,0	4,72	25,51	1,000
4,0	vor	-16,17	25,51	0,996
	0,0	-18,44	25,51	0,991
	0,5	-8,11	25,51	1,000
	1,0	-7,11	25,51	1,000
	2,0	1,67	25,51	1,000
	3,0	-4,72	25,51	1,000

Tukey-HSD - A04=I-VKK (PLT)

Messzeitpunkt (Stunden)	N	Untergruppe für Alpha = .05
2,0	18	319,78
4,0	18	321,44
3,0	18	326,17
1,0	18	328,56
0,5	18	329,56
vor	18	337,61
0,0	18	339,89
Sign.		0,986

Die Mittelwerte für die in homogenen Untergruppen befindlichen Gruppen werden angezeigt.

a Verwendet ein harmonisches Mittel für Stichprobengröße = 18,000.

ANOVA: Einfaktorielle Varianzanalyse

Deskriptive Statistik: A05=J-VKK (CD4)

Messzeit	N	Mittel	S
vor	18	763,06	445,09
0,0	18	803,11	445,74
0,5	18	733,22	413,68
1,0	18	751,83	447,42
2,0	18	775,50	430,95
3,0	18	833,44	463,22
4,0	18	870,56	479,57
Gesamt	126	790,10	438,43

Test der Homogenität der Varianzen: A05=J-VKK (CD4)

Levene-Statistik	df1	df2	Sign.
0,159	6	119	0,987

ANOVA: A05=J-VKK (CD4)

Variabilität	SAQ	df	MQ	F	Sign.
Zwischen den Gruppen	254971,94	6	42495,32	0,213	0,972
Innerhalb der Gruppen	23772435,72	119	199768,37		
Gesamt	24027407,66	125			

Tukey-HSD -Mehrfachvergleiche: Abhängige Variable: A05=J-VKK (CD4)

Messzeitpunkt (Stunden)		Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Sign.
(I)	(J)			
vor	0,0	-40,06	148,98	1,000
	0,5	29,83	148,98	1,000
	1,0	11,22	148,98	1,000
	2,0	-12,44	148,98	1,000
	3,0	-70,39	148,98	0,999
	4,0	-107,50	148,98	0,991
0,0	vor	40,06	148,98	1,000
	0,5	69,89	148,98	0,999
	1,0	51,28	148,98	1,000
	2,0	27,61	148,98	1,000
	3,0	-30,33	148,98	1,000
	4,0	-67,44	148,98	0,999
0,5	vor	-29,83	148,98	1,000
	0,0	-69,89	148,98	0,999
	1,0	-18,61	148,98	1,000
	2,0	-42,28	148,98	1,000
	3,0	-100,22	148,98	0,994
	4,0	-137,33	148,98	0,968
1,0	vor	-11,22	148,98	1,000
	0,0	-51,28	148,98	1,000
	0,5	18,61	148,98	1,000
	2,0	-23,67	148,98	1,000
	3,0	-81,61	148,98	0,998
	4,0	-118,72	148,98	0,985
2,0	vor	12,44	148,98	1,000
	0,0	-27,61	148,98	1,000
	0,5	42,28	148,98	1,000
	1,0	23,67	148,98	1,000
	3,0	-57,94	148,98	1,000
	4,0	-95,06	148,98	0,995
3,0	vor	70,39	148,98	0,999
	0,0	30,33	148,98	1,000
	0,5	100,22	148,98	0,994
	1,0	81,61	148,98	0,998
	2,0	57,94	148,98	1,000
	4,0	-37,11	148,98	1,000
4,0	vor	107,50	148,98	0,991
	0,0	67,44	148,98	0,999
	0,5	137,33	148,98	0,968
	1,0	118,72	148,98	0,985
	2,0	95,06	148,98	0,995
	3,0	37,11	148,98	1,000

Tukey-HSD - A05=J-VKK (CD4)

Messzeitpunkt (Stunden)	N	Untergruppe für Alpha = .05
0,5	18	733,22
1,0	18	751,83
vor	18	763,06
2,0	18	775,50
0,0	18	803,11
3,0	18	833,44
4,0	18	870,56
Sign.		0,968

Die Mittelwerte für die in homogenen Untergruppen befindlichen Gruppen werden angezeigt.

a Verwendet ein harmonisches Mittel für Stichprobengröße = 18,000.

ANOVA: Einfaktorielle Varianzanalyse

Deskriptive Statistik: A06=K-VKK (CD8)

Messzeit	N	Mittel	S
vor	18	386,22	235,73
0,0	18	459,33	300,24
0,5	18	366,61	210,59
1,0	18	351,72	229,08
2,0	18	375,78	211,49
3,0	18	378,44	214,20
4,0	18	424,11	244,32
Gesamt	126	391,75	233,71

Test der Homogenität der Varianzen: A06=K-VKK (CD8)

Levene-Statistik	df1	df2	Sign.
0,208	6	119	0,974

ANOVA: A06=K-VKK (CD8)

Variabilität	SAQ	df	MQ	F	Sign.
Zwischen den Gruppen	149609,54	6	24934,92	0,444	0,848
Innerhalb der Gruppen	6678162,33	119	56119,01		
Gesamt	6827771,87	125			

Tukey-HSD -Mehrfachvergleiche: Abhängige Variable: A06=K-VKK (CD8)

Messzeitpunkt (Stunden)		Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Sign.
(I)	(J)			
vor	0,0	-73,11	78,96	0,968
	0,5	19,61	78,96	1,000
	1,0	34,50	78,96	0,999
	2,0	10,44	78,96	1,000
	3,0	7,78	78,96	1,000
0,0	4,0	-37,89	78,96	0,999
	vor	73,11	78,96	0,968
	0,5	92,72	78,96	0,902
	1,0	107,61	78,96	0,820
	2,0	83,56	78,96	0,939
0,5	3,0	80,89	78,96	0,947
	4,0	35,22	78,96	0,999
	vor	-19,61	78,96	1,000
	0,0	-92,72	78,96	0,902
	1,0	14,89	78,96	1,000
1,0	2,0	-9,17	78,96	1,000
	3,0	-11,83	78,96	1,000
	4,0	-57,50	78,96	0,991
	vor	-34,50	78,96	0,999
	0,0	-107,61	78,96	0,820
2,0	0,5	-14,89	78,96	1,000
	2,0	-24,06	78,96	1,000
	3,0	-26,72	78,96	1,000
	4,0	-72,39	78,96	0,969
	vor	-10,44	78,96	1,000
3,0	0,0	-83,56	78,96	0,939
	0,5	9,17	78,96	1,000
	1,0	24,06	78,96	1,000
	2,0	-2,67	78,96	1,000
	4,0	-48,33	78,96	0,996
4,0	vor	-7,78	78,96	1,000
	0,0	-80,89	78,96	0,947
	0,5	11,83	78,96	1,000
	1,0	26,72	78,96	1,000
	2,0	2,67	78,96	1,000
0,0	3,0	-45,67	78,96	0,997
	vor	37,89	78,96	0,999
	0,0	-35,22	78,96	0,999
	0,5	57,50	78,96	0,991
	1,0	72,39	78,96	0,969
0,5	2,0	48,33	78,96	0,996
	3,0	45,67	78,96	0,997

Tukey-HSD - A06=K-VKK (CD8)

Messzeitpunkt (Stunden)	N	Untergruppe für Alpha = .05
1,0	18	351,72
0,5	18	366,61
2,0	18	375,78
3,0	18	378,44
vor	18	386,22
4,0	18	424,11
0,0	18	459,33
Sign.		0,820

Die Mittelwerte für die in homogenen Untergruppen befindlichen Gruppen werden angezeigt.

a Verwendet ein harmonisches Mittel für Stichprobengröße = 18,000.

ANOVA: Einfaktorielle Varianzanalyse

Deskriptive Statistik: A07=L-VKK (CD3)

Messzeit	N	Mittel	S
vor	18	1209,67	740,24
0,0	18	1334,00	759,83
0,5	18	1165,67	690,46
1,0	18	1150,50	694,68
2,0	18	1200,22	647,94
3,0	18	1274,67	744,49
4,0	18	1354,56	760,51
Gesamt	126	1241,33	707,31

Test der Homogenität der Varianzen: A07=L-VKK (CD3)

Levene-Statistik	df1	df2	Sign.
0,144	6	119	0,990

ANOVA: A07=L-VKK (CD3)

Variabilität	SAQ	df	MQ	F	Sign.
Zwischen den Gruppen	705357,60	6	117559,60	0,226	0,968
Innerhalb der Gruppen	61830260,06	119	519582,02		
Gesamt	62535617,66	125			

Tukey-HSD -Mehrfachvergleiche: Abhängige Variable: A07=L-VKK (CD3)

Messzeitpunkt (I)	Messzeitpunkt (J)	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Sign.
vor	0,0	-124,33	240,27	0,999
	0,5	44,00	240,27	1,000
	1,0	59,17	240,27	1,000
	2,0	9,44	240,27	1,000
	3,0	-65,00	240,27	1,000
	4,0	-144,89	240,27	0,997
0,0	vor	124,33	240,27	0,999
	0,5	168,33	240,27	0,992
	1,0	183,50	240,27	0,988
	2,0	133,78	240,27	0,998
	3,0	59,33	240,27	1,000
	4,0	-20,56	240,27	1,000
0,5	vor	-44,00	240,27	1,000
	0,0	-168,33	240,27	0,992
	1,0	15,17	240,27	1,000
	2,0	-34,56	240,27	1,000
	3,0	-109,00	240,27	0,999
	4,0	-188,89	240,27	0,986
1,0	vor	-59,17	240,27	1,000
	0,0	-183,50	240,27	0,988
	0,5	-15,17	240,27	1,000
	2,0	-49,72	240,27	1,000
	3,0	-124,17	240,27	0,999
	4,0	-204,06	240,27	0,979
2,0	vor	-9,44	240,27	1,000
	0,0	-133,78	240,27	0,998
	0,5	34,56	240,27	1,000
	1,0	49,72	240,27	1,000
	3,0	-74,44	240,27	1,000
	4,0	-154,33	240,27	0,995
3,0	vor	65,00	240,27	1,000
	0,0	-59,33	240,27	1,000
	0,5	109,00	240,27	0,999
	1,0	124,17	240,27	0,999
	2,0	74,44	240,27	1,000
	4,0	-79,89	240,27	1,000
4,0	vor	144,89	240,27	0,997
	0,0	20,56	240,27	1,000
	0,5	188,89	240,27	0,986
	1,0	204,06	240,27	0,979
	2,0	154,33	240,27	0,995
	3,0	79,89	240,27	1,000

Tukey-HSD - A07=L-VKK (CD3)

Messzeitpunkt (Stunden)	N	Unterguppe für Alpha = .05
1,0	18	1150,50
0,5	18	1165,67
2,0	18	1200,22
vor	18	1209,67
3,0	18	1274,67
0,0	18	1334,00
4,0	18	1354,56
Sign.		0,979

Die Mittelwerte für die in homogenen Untergruppen befindlichen Gruppen werden angezeigt.

a Verwendet ein harmonisches Mittel für Stichprobengröße = 18,000.

ANOVA: Einfaktorielle Varianzanalyse

Deskriptive Statistik: A08=M-VKK (CD4/CD8)

Messzeit	N	Mittel	S
vor	18	2,1989	1,1383
0,0	18	2,1050	1,3223
0,5	18	2,3083	1,2527
1,0	18	2,3889	1,1565
2,0	18	2,3256	1,3276
3,0	18	2,4378	1,2659
4,0	18	2,2750	1,2479
Gesamt	126	2,2913	1,2205

Test der Homogenität der Varianzen: A08=M-VKK (CD4/CD8)

Levene-Statistik	df1	df2	Sign.
0,038	6	119	1,000

ANOVA: A08=M-VKK (CD4/CD8)

Variabilität	SAQ	df	MQ	F	Sign.
Zwischen den Gruppen	1,367	6	0,228	0,147	0,989
Innerhalb der Gruppen	184,846	119	1,553		
Gesamt	186,213	125			

Tukey-HSD -Mehrfachvergleiche: Abhängige Variable: A08=M-VKK (CD4/CD8)

Messzeitpunkt (Stunden)	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Sign.
vor	0,0	0,4154	1,000
	0,5	0,4154	1,000
	1,0	0,4154	0,999
	2,0	0,4154	1,000
	3,0	0,4154	0,997
	4,0	0,4154	1,000
0,0	vor	0,4154	1,000
	0,5	0,4154	0,999
	1,0	0,4154	0,993
	2,0	0,4154	0,998
	3,0	0,4154	0,984
	4,0	0,4154	1,000
0,5	vor	0,4154	1,000
	0,0	0,4154	0,999
	1,0	0,4154	1,000
	2,0	0,4154	1,000
	3,0	0,4154	1,000
	4,0	0,4154	1,000
1,0	vor	0,4154	0,999
	0,0	0,4154	0,993
	0,5	0,4154	1,000
	2,0	0,4154	1,000
	3,0	0,4154	1,000
	4,0	0,4154	1,000
2,0	vor	0,4154	1,000
	0,0	0,4154	0,998
	0,5	0,4154	1,000
	1,0	0,4154	1,000
	3,0	0,4154	1,000
	4,0	0,4154	1,000
3,0	vor	0,4154	0,997
	0,0	0,4154	0,984
	0,5	0,4154	1,000
	1,0	0,4154	1,000
	2,0	0,4154	1,000
	4,0	0,4154	1,000
4,0	vor	0,4154	1,000
	0,0	0,4154	1,000
	0,5	0,4154	1,000
	1,0	0,4154	1,000
	2,0	0,4154	1,000
	3,0	0,4154	1,000

Tukey-HSD - A08=M-VKK (CD4/CD8)

Messzeitpunkt (Stunden)	N	Untergruppe für Alpha = .05
0,0	18	2,1050
vor	18	2,1989
4,0	18	2,2750
0,5	18	2,3083
2,0	18	2,3256
1,0	18	2,3889
3,0	18	2,4378
Sign.		0,984

Die Mittelwerte für die in homogenen Untergruppen befindlichen Gruppen werden angezeigt.

a Verwendet ein harmonisches Mittel für Stichprobengröße = 18,000.

ANOVA: Einfaktorielle Varianzanalyse

Deskriptive Statistik: A09=N-VKK (CD4/CD3)

Messzeit	N	Mittel	S
vor	18	0,6328	0,1033
0,0	18	0,6050	0,1294
0,5	18	0,6339	0,0991
1,0	18	0,6544	0,0860
2,0	18	0,6433	0,0971
3,0	18	0,6633	0,0896
4,0	18	0,6406	0,0953
Gesamt	126	0,6390	0,0999

Test der Homogenität der Varianzen: A09=N-VKK (CD4/CD3)			
Levene-Statistik	df1	df2	Sign.
0,297	6	119	0,937

ANOVA: A09=N-VKK (CD4/CD3)					
Variabilität	SAQ	df	MQ	F	Sign.
Zwischen den Gruppen	0,0373	6	0,00622	0,612	0,721
Innerhalb der Gruppen	1,210	119	0,0102		
Gesamt	1,247	125			

Tukey-HSD -Mehrfachvergleiche: Abhängige Variable: A09=N-VKK (CD4/CD3)

Messzeitpunkt (Stunden)	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Sign.
vor	0,0	2,778E-02	0,982
	0,5	-1,111E-03	1,000
	1,0	-2,166E-02	0,995
	2,0	-1,055E-02	1,000
	3,0	-3,055E-02	0,970
0,0	vor	-2,777E-02	0,982
	0,5	-2,888E-02	0,978
	1,0	-4,944E-02	0,761
	2,0	-3,833E-02	0,914
	3,0	-5,833E-02	0,594
0,5	vor	1,111E-03	1,000
	0,0	2,889E-02	0,978
	1,0	-2,055E-02	0,996
	2,0	-9,444E-03	1,000
	3,0	-2,944E-02	0,975
1,0	vor	2,167E-02	0,995
	0,0	4,944E-02	0,761
	0,5	2,056E-02	0,996
	2,0	1,111E-02	1,000
	3,0	-8,888E-03	1,000
2,0	vor	1,056E-02	1,000
	0,0	3,833E-02	0,914
	0,5	9,444E-03	1,000
	1,0	-1,111E-02	1,000
	3,0	-2,000E-02	0,997
3,0	vor	3,056E-02	0,970
	0,0	5,833E-02	0,594
	0,5	2,944E-02	0,975
	1,0	8,889E-03	1,000
	2,0	2,000E-02	0,997
4,0	vor	7,778E-03	1,000
	0,0	3,556E-02	0,939
	0,5	6,667E-03	1,000
	1,0	-1,388E-02	1,000
	2,0	-2,777E-03	1,000

Tukey-HSD - A09=N-VKK (CD4/CD3)		
Messzeitpunkt (Stunden)	N	Unterguppe für Alpha = .05
0,0	18	0,6050
vor	18	0,6328
0,5	18	0,6339
4,0	18	0,6406
2,0	18	0,6433
1,0	18	0,6544
3,0	18	0,6633
Sign.		0,594

Die Mittelwerte für die in homogenen Untergruppen befindlichen Gruppen werden angezeigt.

a Verwendet ein harmonisches Mittel für Stichprobengröße = 18,000.

XXVIII

ANOVA: Einfaktorielle Varianzanalyse

Deskriptive Statistik: A10=O-VKK (CD8/CD3)

Messzeit	N	Mittel	S
vor	18	0,3283	0,1045
0,0	18	0,3444	0,1147
0,5	18	0,3217	0,0935
1,0	18	0,3100	0,0845
2,0	18	0,3189	0,0909
3,0	18	0,3094	0,0814
4,0	18	0,3211	0,0855
Gesamt	126	0,3220	0,0926

Test der Homogenität der Varianzen: A10=O-VKK (CD8/CD3)			
Levene-Statistik	df1	df2	Sign.
0,501	6	119	0,807

ANOVA: A10=O-VKK (CD8/CD3)					
Variabilität	SAQ	df	MQ	F	Sign.
Zwischen den Gruppen	0,0154	6	0,00257	0,289	0,941
Innerhalb der Gruppen	1,056	119	0,00888		
Gesamt	1,072	125			

Tukey-HSD -Mehrfachvergleiche: Abhängige Variable: A10=O-VKK (CD8/CD3)

Messzeitpunkt (Stunden)		Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Sign.
(I)	(J)			
vor	0,0	-1,6111E-02	3,141E-02	0,999
	0,5	6,667E-03	3,141E-02	1,000
	1,0	1,833E-02	3,141E-02	0,997
	2,0	9,444E-03	3,141E-02	1,000
	3,0	1,889E-02	3,141E-02	0,997
0,0	vor	1,611E-02	3,141E-02	0,999
	0,5	2,278E-02	3,141E-02	0,991
	1,0	3,444E-02	3,141E-02	0,928
	2,0	2,556E-02	3,141E-02	0,983
	3,0	3,500E-02	3,141E-02	0,923
0,5	vor	-6,6667E-03	3,141E-02	1,000
	0,0	-2,2778E-02	3,141E-02	0,991
	1,0	1,167E-02	3,141E-02	1,000
	2,0	2,778E-03	3,141E-02	1,000
	3,0	1,222E-02	3,141E-02	1,000
1,0	vor	-1,8333E-02	3,141E-02	0,997
	0,0	-3,4444E-02	3,141E-02	0,928
	0,5	-1,1667E-02	3,141E-02	1,000
	2,0	-8,8889E-03	3,141E-02	1,000
	3,0	5,556E-04	3,141E-02	1,000
2,0	vor	-9,4444E-03	3,141E-02	1,000
	0,0	-2,5556E-02	3,141E-02	0,983
	0,5	-2,7778E-03	3,141E-02	1,000
	1,0	8,889E-03	3,141E-02	1,000
	3,0	9,444E-03	3,141E-02	1,000
3,0	vor	-1,8889E-02	3,141E-02	0,997
	0,0	-3,5000E-02	3,141E-02	0,923
	0,5	-1,2222E-02	3,141E-02	1,000
	1,0	-5,5556E-04	3,141E-02	1,000
	2,0	-9,4444E-03	3,141E-02	1,000
4,0	vor	-7,2222E-03	3,141E-02	1,000
	0,0	-2,3333E-02	3,141E-02	0,990
	0,5	-5,5556E-04	3,141E-02	1,000
	1,0	1,111E-02	3,141E-02	1,000
	2,0	2,222E-03	3,141E-02	1,000
	3,0	1,167E-02	3,141E-02	1,000

Tukey-HSD - A10=O-VKK (CD8/CD3)		
Messzeitpunkt (Stunden)	N	Untergruppe für Alpha = .05
3,0	18	0,3094
1,0	18	0,3100
2,0	18	0,3189
4,0	18	0,3211
0,5	18	0,3217
vor	18	0,3283
0,0	18	0,3444
Sign.		0,923

Die Mittelwerte für die in homogenen Untergruppen befindlichen Gruppen werden angezeigt.

a Verwendet ein harmonisches Mittel für Stichprobengröße = 18,000.