

Prospektive, kontrollierte klinische Studie
zum Einfluß serieller Kaltwasserreize
(Kneippscher Oberguß)
auf die Lungenfunktion, die Immunabwehr und
die Befindlichkeit von Patienten mit
chronisch obstruktiver Bronchitis (COPD)

Dissertation

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

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der
Friedrich - Schiller - Universität Jena

von Katrin Goedsche,
geboren am 30. Mai 1970 in Jena

Gutachter 1:

Gutachter 2:

Gutachter 3:

Tag der öffentlichen Verteidigung:

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	2
1. Zusammenfassung.....	6
2. Einleitung.....	10
2.1 Die chronisch obstruktive Bronchitis (COPD)	10
2.2 Therapie der COPD	18
2.2.1 Vermeiden von Noxen / Raucherentwöhnung	18
2.2.2 Medikamentöse Therapie	19
2.2.3 Therapie von akuten Exazerbationen	20
2.2.4 Schutzimpfungen	21
2.2.5 Sauerstoff- Langzeittherapie / Heimbeatmung.....	22
2.2.6 Operative Maßnahmen	22
2.3 Medizinische Rehabilitation	22
2.3.1 Sport und Trainingsprogramme	25
2.3.2 Physiotherapie	26
2.3.3 Weitere Therapieaspekte.....	28
2.4 Die Hydrotherapie nach Kneipp	29
2.4.1 Der Oberguss	31
2.4.2 "Abhärtung" - Immunologische Aspekte	32
2.5 Psychoneuroimmunologie.....	33
2.6 Lebensqualität der COPD- Patienten.....	37
3. Ziele der Arbeit	40
4. Material und Methodik	41
4.1 Patienten.....	41
4.1.1 Strukturmerkmale der Stichprobe	43
4.2 Methoden.....	43
4.2.1 Studiendesign	43
4.2.2 Der Oberguss	45
4.2.3 Laborparameter	47
4.2.4 Lungenfunktionsmessung und Blutgasanalyse.....	48
4.2.5 Lebensqualität	51
4.2.6 Erfragung der Infekthäufigkeit.....	52
4.3 Statistik	53
5. Ergebnisse	54
5.1 Patienten.....	54
5.2 Veränderung der Zielparameter im Serienverlauf	55

5.2.1	Lungenfunktion	55
5.2.2	Routinelabor	64
5.2.3	Experimentelles Labor	73
5.2.4	Infekthäufigkeit.....	90
5.2.5	Beurteilung der Lebensqualität	92
5.3	Veränderung der Zielparameter vor bzw. nach jedem einzelnen Oberguss ..	97
5.3.1	Expiratorischer Spitzenfluß (Peak- Flow).....	97
5.3.2	Subjektives Befinden nach Hydrotherapie- Serie.....	100
6.	Diskussion	101
6.1	Die Physiotherapie als Therapiemöglichkeit der COPD.....	101
6.2	Psychoneuroimmunologische Hintergründe der "Abhärtung"	102
6.3	Bewertung der Parameter.....	103
6.4	Einflüsse auf die erhobenen Parameter.....	117
6.4.1	Tages- und Jahreszeit	117
6.4.2	Erkrankungen des Bewegungssystems.....	118
6.4.3	Erwartungshaltung der Patienten.....	118
6.5	Ausblick	119
7.	Schlußfolgerungen	120
8.	Literatur- und Quellenverzeichnis	123
9.	Anhang.....	131
9.1	Erhebungsmaterialien	131
9.2	Danksagung.....	146
9.3	Lebenslauf	147
9.4	Ehrenwörtliche Erklärung.....	149

Abkürzungsverzeichnis

aut	autumn
BAL	bronchoalveoläre Lavage
baseline	Vorlaufzeitraum
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body- Mass- Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
°C	Grad Celsius
CRP	C- reaktives Protein
FEV1	forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde
FEV1/VC	Tiffeneau- Index
follow up	Nachbeobachtungszeitraum
FSU Jena	Friedrich- Schiller- Universität Jena
Gpt	Gigapartikel
hCG	humanes Chorion- Gonadotropin
ICF	International Classification of Functioning, Disability and Health
IFN- γ	Interferon- γ
IL	Interleukin
IVC	inspiratorische Vitalkapazität
l	Liter
Ig	Immunglobulin
KP	Kontrollzeitpunkt
kg	Kilogramm
M	Median
m	Meter
MCS	mental component score (Summenskala des psychischen Befindens)
MEF50	maximaler expiratorischer Fluss bei 50% der forcierten Vitalkapazität
mg	Milligramm
min	Minute
min., Min.	minimal, Minimum
mmHg	Millimeter Quecksilber (entsprechend der Wassersäule)
MV	Mittelwert, `mean value`
n	Anzahl
NK- Zellen	natürliche Killerzellen, `natural killer cells`
Nr.	Nummer
6-MGT	6- Minuten- Gehtest
PaCO ₂	Kohlendioxid- Partialdruck
PaO ₂	Sauerstoff- Partialdruck
PCS	physical component score (Summenskala des physischen Befindens)
PBS- FCS	Phosphatgepufferte Salzlösung- fetales Kälberserum
s	Sekunde
SE	Standardfehler (standard error)
SF 36	Medical outcome study- short form
SGRQ	Saint George Respiratory Questionnaire
spr	springtime
su	summer
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
VC	Vitalkapazität
VIP	vasoaktives intestinales Peptid
μ l	Mikroliter
wi	winter
ZNS	Zentralnervensystem

1. Zusammenfassung

Wissenschaftlicher Hintergrund:

COPD (chronic obstructive pulmonary disease) ist die Bezeichnung für zwei chronisch - obstruktive Lungenerkrankungen, denen ein verminderter Atemfluss gemeinsam ist: die chronische Bronchitis und das Lungenemphysem. Die chronische Bronchitis betrifft 90% dieser Patientenklientel. Da beide Erkrankungen oft gemeinsam auftreten, wird das Akronym COPD bevorzugt. Die chronisch obstruktive Bronchitis (COPD) ist laut WHO gekennzeichnet durch übermäßige Schleimproduktion im Bronchialsystem. Klinisch ist sie charakterisiert durch andauernden bzw. rezidivierenden Husten mit oder ohne Auswurf, an der Mehrzahl der Tage während mindestens drei aufeinanderfolgender Monate in zwei aufeinanderfolgenden Jahren.

Die COPD ist eine der wichtigsten Ursachen für Arbeitsunfähigkeit und Invalidität. Sie führt oft zu einer erheblichen Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens sowie der Lebensqualität der Patienten. In Deutschland sind etwa 4 - 5 Millionen Menschen daran erkrankt. Somit hat die COPD sowohl eine medizinische als auch sozio-ökonomische und damit eine sozial- politische Relevanz.

Da die COPD eine irreversible Atemwegserkrankung ist, liegen die Ziele aller Rehabilitationsmaßnahmen im Sinne der ICF (International Classification of functioning, disability and health) - Kriterien (Struktur, Funktion / Aktivität / Partizipation) in der Reduktion der Symptome, der Verbesserung der physischen Leistungsfähigkeit und Verbesserung der Lebensqualität mit dem globalen Ziel des Erhaltens der funktionalen Gesundheit.

Die Hydrotherapie, eine Therapieform der Physiotherapie, ist für die COPD-Patienten eine essentielle therapeutische Säule. Hydrotherapeutische Reize sind vegetative Reize und wirken als Kalt- bzw. Warm- und Heißreize thermoregulativ. Sie lösen somit in allen Stellgliedern der Thermoregulation Reaktionen aus. Kaltwasseranwendungen haben unter naturheilkundlichem Aspekt eine lange Tradition und sind mit dem Begriff der Abhärtung assoziiert. Letztlich sollen die seriellen Kaltreize den Patienten "vegetativ stabilisieren", das heißt, seine "Abwehrlage" verbessern, und ihn damit resistenter gegen Noxen aus der Umwelt machen.

Zur Wirkung serieller Kaltwasserreize bei COPD- Patienten existieren bisher keine Studienergebnisse. Daher wurde diese Studie durchgeführt.

Fragestellung:

Inwieweit haben Kneippsche Obergüsse Einfluss auf die Lungenfunktion, die Blutgase, das Immunsystem und das subjektive Befinden von Patienten mit COPD?

Material und Methodik:

Zwanzig COPD- Patienten (17 männlich, 3 weiblich) wurden in diese prospektive Untersuchung eingeschlossen und hinsichtlich allgemeiner, zellulärer (Lymphozytensubpopulationen) sowie immunologischer (intrazelluläre Zytokinproduktion) Parameter untersucht. Zum Zeitpunkt der Rekrutierung lagen keine akuten Infekte vor, die FEV1 betrug im Mittel 62,5 % des Solls. Das mediane Alter der Patienten war 64 Jahre, die Krankheitsdauer 12,5 Jahre, die Raucheranamnese betrug im Median 27,5 pack- years, der Body- Mass- Index (BMI) lag bei 26,3 kg / m².

Als Zielparameter wurden die Lungenfunktion (FEV1, VC und Tiffeneau- Index), die Blutgase vor und nach 6- MGT, das Routinelabor (CRP, BSG, Blutbild), Lymphozytensubpopulationen (CD3, CD4, CD8, CD19, CD16/56), intrazelluläre Zytokinexpression der CD3/CD4⁺- und CD3/CD8⁺- Lymphozyten (IL-2, IL-4, IL-5, IFN- γ , TNF- α), Infekthäufigkeit, Lebensqualität (Fragebögen: SF 36 und St. George Respiratory Questionnaire) und subjektives Befinden definiert.

Alle Patienten wurden 10 Wochen vor der Hydrotherapie (Kontrollzeitpunkt I = KP I) sowie ein bis zwei Tage vor Beginn der Hydrotherapie (KP II) hinsichtlich ihrer Lungenfunktion, ihrer "Abwehrlage" (im Sinne der Reaktion des Immunsystems auf die äußeren Reize) und ihrer Lebensqualität kontrolliert. Danach erhielten sie über einen Zeitraum von 10 Wochen 3x wöchentlich insgesamt 30 kalte Obergüsse nach Kneipp (Wassertemperatur 15°C bis 18° C). Ergänzend führten sie selbst 2x wöchentlich zu Hause kalte Waschungen des Oberkörpers durch. Vor und nach jedem Oberguss wurde der Peak- flow- Wert (= maximaler expirativer Fluß) bestimmt. Direkt im Anschluß an die Hydrotherapie- Serie (KP III) sowie nach weiteren 12 Wochen (KP IV) erfolgte eine erneute Untersuchung der Parameter.

Ergebnisse:

Im Verlauf der Hydrotherapie- Serie stieg der Peak- Flow um durchschnittlich 4% signifikant ($p \leq 0,05$) an. Die spirometrischen Lungenfunktionsparameter FEV1, VC und Tiffeneau- Index zeigten im Studienverlauf keine signifikanten Veränderungen.

Die Blutgasanalyse erbrachte einen kontinuierlichen Anstieg des pH- Wertes, während der Sauerstoffpartialdruck (PaO_2) und Kohlendioxidpartialdruck (PaCO_2) unverändert blieb. Auch die Laborparameter BSG und CRP zeigten keine signifikanten Änderungen. Die Lymphozytenanzahl stieg zwischen Kontrollzeitpunkt (KP) II und III (Serie) um 5% ($p \leq 0,05$) signifikant an, sie erreichten zu KP IV nicht wieder den Ausgangswert. Die relativen Anteile der B- und T- Lymphozyten an der Gesamtlymphozytenzahl veränderten sich nicht signifikant. Die CD4^+ - T- und CD8^+ - T- Zellen zeigten im Studienverlauf gegenläufige Veränderungen: die Zahl der CD8^+ - T- Zellen nahm zu KP III signifikant und bis zu KP IV tendentiell zu. Der CD4^+ - T- Lymphozytenanteil nahm tendentiell mit dem KP II kontinuierlich ab. Die zytotoxischen NK- Zellen stiegen im Nachbeobachtungszeitraum (follow up) signifikant an.

Die intrazelluläre Expression der Zytokine IL-2, IL-4 und IL-5 wiesen zum Teil signifikante Veränderungen auf, die sich als Aktivierung des Immunsystems, v.a. der Th1- Reaktion ("zellulärer Anteil"), mit teilweise typischen Reaktionen bei einer COPD- Erkrankung beschreiben lassen. Die Expression des anti- inflammatorischen Zytokins $\text{IFN-}\gamma$ nahm im Zeitraum zwischen KP I und KP III (Vorlaufzeitraum und Serie) signifikant zu, fiel im weiteren Verlauf tendentiell ab, jedoch nicht unter den Ausgangswert. Das proinflammatorische Zytokin $\text{TNF-}\alpha$ zeigte im gesamten Beobachtungszeitraum kontinuierlich ansteigende Expression.

Die Anzahl der Infekte war zu KP IV geringer, als vor bzw. während der Serie.

Mittels des Lebensqualitätsfragebogens SF 36 war ermittelt worden, dass das körperliche Befinden - "physical component score" (PCS) bei den untersuchten COPD- Patienten deutlich unter dem psychischen Befinden - "mental component score" (MCS) lag, was möglicherweise mit dem reduzierten körperlichen Status dieser Patienten in Verbindung steht. Im Verlauf der Studie waren keine signifikanten Veränderungen aufgetreten. Der Fragebogen SGRQ zeigte höhere Einschränkungen der Lebensqualität im Bereich Symptome und Aktivität als im Bereich der physischen und psychischen Belastung durch die Erkrankung. Im Studienverlauf ergaben sich keine signifikanten Veränderungen. Bezüglich des subjektiven Befindens nach den kalten Kneippschen Obergüssen gaben 5 Patienten ein sehr gutes, 10 ein gutes und 5 ein unverändertes an.

Schlussfolgerungen:

Diese Studie zeigt, dass eine moderate Verbesserung von Lungenfunktions- Werten (Peak- Flow sowie Blutgase vor und nach 6-MGT) zum Zeitpunkt der Hydrotherapie-Serie von 10 Wochen erreicht werden konnte.

Eine Irritation der chronischen Entzündungsreaktion mit folgender Aktivierung des Immunsystems deutete sich durch die Auslenkung der immunologischen Parameter von TNF- α , IL-2, IL-4, IL-5 und IFN- γ an, desweiteren an der signifikanten Zunahme der Lymphozyten zum Zeitpunkt der Serie, der signifikanten Zunahme der zytotoxischen NK- Zellen nach der Serie sowie der tendentiellen Abnahme der für die COPD pathognomonischen neutrophilen Granulozyten während der Serie. Die Abnahme der Infekte im Nachbeobachtungszeitraum (follow up) kann als eine Abhärungsreaktion im Sinne der funktionellen Adaptation des Immunsystems (Th1-Reaktion) gedeutet werden.

Die Lebensqualität wurde nicht signifikant beeinflusst. Die untersuchten Patienten hatten die seriellen kalten Kneippschen Obergüsse als wohltuend empfunden.

Zusammenfassend ergab die Studie, dass kalte Obergüsse die Anzahl der Infekte der oberen Luftwege senken konnte und eine Modulation der Immunantwort in Richtung der Th1- Reaktion zu verzeichnen war.

2. Einleitung

Die Bronchitis, vor allem ihre chronische Verlaufsform, hat heute den Stellenwert einer Volkskrankheit erreicht. Sie ist eine relevante Ursache für Arbeitsunfähigkeit sowie Invalidität und verursacht hohe Kosten. Somit sind nicht nur medizinische, sondern ebenso sozialpolitische und präventiv edukative Aspekte von großer Bedeutsamkeit.

Die chronisch-obstruktive Bronchitis (COPD) ist eine irreversible Atemwegserkrankung mit chronisch-entzündlichem Charakter. Eine Verschlechterung des Krankheitszustandes erfolgt vor allem durch gehäufte akute Exazerbationen.

Es existiert eine Vielzahl an Therapiemöglichkeiten im Rahmen der Kuration und der Rehabilitation von Patienten mit dieser Erkrankung. Neben einer adäquaten, individuell angepaßten, medikamentösen Therapie stellt die Physiotherapie mit der Option, gestörte physiologische Regelsysteme durch serielle Reizgebung zu beeinflussen, eine essentielle therapeutische Säule dar. Dazu gehört unter anderem die Hydrotherapie mit der Anwendung kalter Kneippscher Güsse. Kaltwasserreize stimulieren das Vegetativum (Thermoregulation) und dieses reguliert das Immunsystem. Lokal bedingt der Kaltwasserreiz eine reaktive Hyperämie. Diese beschleunigt den Abtransport von schädlichen Substanzen, bewirkt eine Sekretmobilisation, eine Bronchienrelaxation und -dilatation. Letztlich führen Kaltwasserreize zu einer allgemeinen Stärkung des Immunsystems (sog. "Abhärtung").

Die vorliegende Arbeit untersucht, ob die Anwendung der relativ einfach zu handhabenden und kostengünstigen seriellen Kaltreize (Kneippsche Obergüsse) bei Patienten mit COPD die Symptome vermindern, die "allgemeine Abwehrlage" und die Lebensqualität verbessern.

2.1 Die chronisch obstruktive Bronchitis (COPD)

Definition

Die Definition der chronischen Bronchitis durch die WHO lautet: "Die chronische Bronchitis ist eine Erkrankung, die gekennzeichnet ist durch übermäßige Schleimproduktion im Bronchialsystem. Sie ist klinisch charakterisiert durch andauernden Husten bzw. rezidivierenden Husten mit oder ohne Auswurf, an der

Mehrzahl der Tage während mindestens drei aufeinanderfolgender Monate in zwei aufeinanderfolgenden Jahren."

Bereits in den 50er Jahren - mit zunehmender Bedeutung der Lungenfunktion - wurde das besondere Augenmerk auf das Vorliegen einer Obstruktion der Atemwege als wichtiges Merkmal der chronisch- obstruktiven Bronchitis gerichtet (Pforte A, 2002). Die Obstruktion verläuft im allgemeinen progressiv und ist bei der COPD nur teilweise bzw. nicht reversibel. Das grenzt die COPD vom Asthma bronchiale, bei dem eine Reversibilität der Obstruktion vorliegt, ab. Als weiterer wichtiger Aspekt des Krankheitsverlaufes der COPD ist die mögliche Entstehung eines Lungenemphysems zu nennen.

Eine neue Definition ist in jüngster Zeit von der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) hinzugekommen: "Die COPD ist eine progressiv verlaufende chronische Erkrankung, die durch eine nicht vollständig reversible Atemwegsobstruktion gekennzeichnet ist. Ihr zugrunde liegt eine entzündliche Reaktion der Atemwege, hervorgerufen durch inhalative Schadstoffe." Diese Definition macht die Abgrenzung zum Asthma bronchiale, die Pathogenese und die Ursachen der Entstehung der COPD deutlich.

Epidemiologie

Die COPD stellt heute weltweit die vierthäufigste Todesursache dar. Nach Schätzungen der WHO wird sie in etwa 15 Jahren an zweiter Stelle der Todesursachen stehen (Lode H, Stahlmann R, 2004). Verlässliche Zahlen zur Häufigkeit der COPD bei Erwachsenen in Deutschland existieren nicht, sie schwanken zwischen 10 - 25%. Eine hohe Dunkelziffer wird vermutet. Es gibt etwa 4 - 5 Millionen COPD- Patienten in Deutschland, die Inzidenz und Morbidität steigen. Zur Zeit sind Männer 3mal häufiger betroffen als Frauen, wobei die Frauen aufgrund veränderter Rauchgewohnheiten dieses Verhältnis zu ihren "Gunsten" verändern.

Die Mortalität steigt mit höherem Lebensalter an. Ursachen sind die Komplikationen der COPD, wie Infektexazerbationen, respiratorische Insuffizienz sowie dekompensiertes Cor pulmonale.

Ätiologie

Haupttrisikofaktor für die Entwicklung einer COPD ist das langjährige inhalative Zigarettenrauchen. Je länger die Rauchexposition und je größer der Zigarettenkonsum, desto häufiger und schwerer bricht die Krankheit aus. Nicht nur die Morbidität, auch die Mortalität wird vom Tabak beeinflusst (Meister R, 2000). Die Anzahl der gerauchten Zigaretten pro Tag im Jahr wird üblicherweise in pack- years angegeben. Weitere exogene Risikofaktoren sind die Luftverschmutzung, berufliche Exposition (Stäube), passives Zigarettenrauchen, Infektionen der Luftwege (bakteriell, viral) sowie toxische Substanzen (z. B.: Cadmium).

Zu den endogenen Risikofaktoren gehören v.a. der Alpha -1 - Antitrypsin- Mangel aber auch das Geschlecht (Männer > Frauen), das Lebensalter, das soziale Niveau (Wohngegend), bronchiale Hyperreaktivität, chronischer Husten und Sekretionsstörungen (z. B.: Mukoviszidose).

Pathogenese

Die Pathogenese der Erkrankung ist nach wie vor unklar, gesichert ist der chronisch entzündliche Charakter.

In den Atemwegen lässt sich eine erhöhte Anzahl T- Lymphozyten und Makrophagen nachweisen. Ob dieses Epiphänomene sind und demzufolge Surrogatcharakter für eine große Unbekannte (genetische Erkrankung?) haben, darüber lässt sich spekulieren. Es ist bekannt, dass es bei Rauchern nach längerer Exposition zur Schädigung des Ziliarsystems der Bronchialwand, zur Hypertrophie bzw. Hyperplasie der peribronchialen seromukösen Drüsen sowie zur Vermehrung von Becherzellen kommt.

Es folgt die Denaturierung des Bronchialepithels mit einer Metaplasie des Plattenepithels, Hypertrophie der glatten Bronchialschleimhaut und Infiltration der Bronchialwand mit Entzündungszellen (v.a.: Makrophagen und neutrophile Granulozyten). Die Entzündungszellen setzen bronchokonstriktorische Substanzen wie Histamin, Leukotriene und Prostaglandine frei. Die Folgen sind:

- Hyper- und Dyskrinie
- entzündliche Bronchialwandödeme
- Bronchospasmus.

Eine Obstruktion entwickelt sich jedoch nur bei Vorhandensein einer Prädisposition, die bis heute noch nicht geklärt ist.

Die Entzündungszellen setzen zusätzlich auch Proteasen, z. B.: die neutrophile Elastase, frei. Gleichzeitig werden Antiproteasen durch im Tabakrauch enthaltene Oxidantien inaktiviert (Schlegel J, Buhl R, 1997). Dadurch kommt es zur fortschreitenden Destruktion des Lungenparenchyms, die letztlich zum Lungenemphysem führt.

Die genannten Entzündungszellen spielen eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung der chronischen Inflammation. Sie setzen spezifische Substanzen, die Zytokine, frei. Diese sind lokale Botenstoffe, die an der Immunregulation, der Vermittlung oder Hemmung lokaler Entzündungsreaktionen sowie dem Wachstum oder der Aktivierung bestimmter Zellen beteiligt sind. So wird durch die Freisetzung von TNF- α und IL-1 das Zytokin IL-8 in erhöhten Mengen produziert. IL-8 bewirkt letztendlich die vermehrte Produktion von Enzymen (z.B.: Proteasen) sowie von freien Sauerstoffradikalen.

Ein weiteres wichtiges Zytokin in der Pathogenese der COPD ist das IL-15. Es stimuliert B- Zellen, dadurch wird die Synthese von IgM, IgG und IgA gesteigert. Weiterhin stimuliert IL15 die Migration und Proliferation von T- Lymphozyten (v.a.: CD8⁺- T- Suppressorzellen). Außerdem induziert IL-15 die Synthese von TNF- α (Pforte A, 2002), welches proinflammatorisch wirkt.

Für die COPD typisch, als Zeichen der lokalen Inflammation, sind hohe Werte an CD8⁺- T- Lymphozyten, neutrophilen Granulozyten, Makrophagen, TNF- α und IL-8 (Stankiewicz W et al., 2002). In der Studie von W. Stankiewicz (2002) wurden bei COPD- Patienten erhöhte Werte für TNF- α , IL-4 und IL-8 sowohl in der bronchoalveolären Lavage (BAL) als auch in niedrigerer Konzentration im Serum gegenüber Asthma- Patienten nachgewiesen.

Klinik

Es ist von Relevanz, eine COPD von einem Asthma bronchiale zu differenzieren, da die therapeutische Konsequenz für beide eine andere ist. Klinische Leitsymptome der COPD sind morgendlicher Husten und Auswurf. Diese bestehen oft schon jahre- bis jahrzehntelang. Sie werden von Patient und Arzt oft gleichermaßen als Raucherhusten toleriert. Das Allgemeinbefinden ist lange Zeit nicht oder nur gering beeinflusst. Primär besteht in der Vielzahl der Fälle keine Dyspnoe. Nach einer akuten Infektion der oberen Luftwege, einer grippalen Erkrankung oder einer scheinbar harmlosen Erkältung kann es jedoch zu einer deutlichen Verschlechterung

kommen. Solche Exazerbationen führen zu purulentem Sputum, Vermehrung der Hustenfrequenz und mit fortschreitender Erkrankungsdauer zu Dyspnoe als Zeichen einer Obstruktion der Atemwege. Im Verlauf der Erkrankung kommt es zur stetigen Zunahme solcher Exazerbationen.

Die Dyspnoe tritt oft erst etwa 10 Jahre nach Erkrankungsbeginn auf, führt dann aber relativ schnell zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten. Vor allem bei körperlicher Belastung kommt es zum Gefühl der Atemnot, in schweren Fällen tritt die Atemnot bereits in Ruhe auf. Dann muß vom Patienten die Atemhilfsmuskulatur eingesetzt werden und steht für andere Belastungen (z.B.: Sprechen, Laufen) nicht mehr zur Verfügung.

In den fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung führen Lungenemphysem und Cor pulmonale oft zur völligen Inaktivität der Patienten. Nicht selten ist eine zentrale Zyanose mit Hypoxie, Hyperkapnie und reaktiver Polyzytämie zu finden.

Eine Gewichtsabnahme ist zu Anfang der Erkrankung nur bei einem Teil der Patienten zu finden, im späteren Verlauf tritt sie sehr häufig aufgrund der zehrenden Atemarbeit auf. Der Tod tritt nicht selten durch eine Rechtsherzdekompensation auf, deren Ursache meist akute Infektexazerbationen mit einer zusätzlichen Einschränkung der respiratorischen Funktion ist.

Vor allem im fortgeschrittenen Stadium ($FEV_1 < 30\%$) lassen sich zwei Extremvarianten der COPD- Erkrankung, die konstitutionell geprägt bzw. determiniert sind, unterscheiden. Sie bieten ein typisches klinisches Erscheinungsbild. Allerdings zeigen die meisten COPD- Patienten Charakteristika beider Varianten. Diese oben genannten Extremtypen sind "Pink puffer" und "Blue Bloater".

Tabelle 1: Charakteristika konstitutionell geprägter "Extremtypen" von Patienten im Spektrum der klinischen Manifestation der COPD.

	"Pink puffer"	"Blue bloater"
Synonym	Emphysem- Typ	Bronchitis- Typ
Klinik	<ul style="list-style-type: none"> - meist schwerer Raucher - schwere Dyspnoe, bereits in Ruhe (Atemmuskulatur stark beansprucht!) - Überblähung bis Fassthorax - keine Ödeme - keine Zyanose 	<ul style="list-style-type: none"> - meist Raucher - geringe Dyspnoe, meist nicht in Ruhe - Supraklavikuläre Emphysempolster mögl. - Ödeme bei Hyperkapnie - zentrale Zyanose - gehäuft Schlafapnoe-Syndrom (Overlap- S.)
Ernährungszustand	- hager bis kachektisch	- Adipositas
Blutgase	- in Ruhe fast normale Blutgase	- Hypoxie, oft Hyperkapnie
Hämatokrit	- < 55 %	- > 55 %
Pulmonalarteriendruck	- normal	- mäßig erhöht

Diagnostik

Die klinische Untersuchung ist zu Erkrankungsbeginn meist unauffällig. Giemen und Brummen können als Zeichen der expiratorischen Strömungsbehinderung bei Obstruktion hörbar werden. Bei einem bestehenden Lungenemphysem wird häufig ein Faßthorax beobachtet, ein hypersonorer Klopfeschall kann auskultierbar sein. Die Laborbefunde sind meist normwertig. Bei Infektexazerbationen sind in der Regel Rasselgeräusche auskultierbar, Leukozytenzahl, CRP und BSG können erhöhte Werte aufweisen. Der Body- Mass- Index ist beim typischen Bild des "Pink puffers" erniedrigt, während er beim klinischen Bild des "Blue bloaters" stark erhöht ist.

Die Lungenfunktion (Spirometrie, Bodyplethysmographie) zeigt eine obstruktive Ventilationsstörung deutlich. Unter einer obstruktiven Ventilationsstörung versteht man eine Erhöhung des Strömungswiderstandes durch intra- und/ oder extrathorakale Atemwegseinengung mit Verminderung der Einsekundenkapazität (FEV1), Verminderung des Tiffeneau- Indexes (FEV1/ IVC) sowie in der Regel eine Vergrößerung des Residualvolumens im Verhältnis zur totalen Lungenkapazität

(RV/ TLC), auch als relative Überblähung (trapped air) bezeichnet (Sorichter S, Vogel M, 2002).

Bei Entstehung eines Lungenemphysems kommt es zur absoluten Lungenüberblähung. In der expiratorischen Fluss- Volumen- Kurve führt ein frühexpiratorischer Kollaps der Atemwege zum sogenannten "Emphysemknick". Ein weiterer wichtiger Parameter ist der maximale expiratorische Fluss bei 50% der forcierten Vitalkapazität (MEF 50), der bei COPD- Patienten oft unter 20% des Solls liegt.

Tabelle 2 zeigt die Stadieneinteilung der COPD durch die Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease ("GOLD") anhand von Lungenfunktionswerten und Symptomen.

Tabelle 2: Schweregrade der COPD anhand FEV1 in % des individuellen Solls, Einteilung durch die Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease ("GOLD") (modif. nach Kroegel C, 2004).

Stadium 0 Risiko für COPD	Stadium I leichte COPD	Stadium II mittelgradige COPD	Stadium III schwere COPD	Stadium IV sehr schwere COPD
noch normale FEV1 u. FEV1/IVC	FEV1 => 80% FEV1/IVC < 70%	FEV1: 50-80 % FEV1/IVC < 70%	FEV1: 30-50% FEV1/IVC < 70%	FEV1<= 30 - 50%
Husten, Auswurf	Husten, Auswurf	Husten, Auswurf	Husten, Auswurf, wiederholt Exazerbationen	Husten, Auswurf, gehäuft Exazerbationen
Risikofaktoren vorhanden				Rechtsherzinsuff. oder respiratorische Insuffizienz

Bei Nachweis einer Obstruktion sollte ein Bronchospasmodolysetest durchgeführt werden. Hierbei wird dem Patienten ein β_2 - Mimetikum inhalativ verabreicht. Anschliessend wird eine erneute Lungenfunktion durchgeführt. Liegt der Anstieg des FEV1- Wertes über 12 - 20%, handelt es sich um eine reversible Obstruktion, wie sie z.B.: beim Asthma bronchiale vorliegt. Ein Anstieg der FEV1- Werte von weniger als

12% sprechen für eine teilweise bzw. vollständige Irreversibilität der Obstruktion, was für die COPD charakteristisch ist.

Die Blutgasanalyse (BGA) dient der Messung von Sauerstoffpartialdruck (PaO_2), Kohlendioxidpartialdruck (PaCO_2) und pH- Wert des Blutes. Diese Parameter, aus denen weitere berechnet werden können, dienen der Bestimmung der Effektivität der Atmung. Die Normalwerte für den PaO_2 (arteriell) liegen altersabhängig zwischen 70 und 100 mmHg und für den PaCO_2 bei < 45 mmHg. Die Erniedrigung des PaO_2 bei normalem PaCO_2 wird als respiratorische Partialinsuffizienz bezeichnet. Hierbei ist die Lungendurchblutung nicht optimal der Ventilation angepasst. Die Erniedrigung des PaO_2 bei erhöhtem PaCO_2 wird als respiratorische Globalinsuffizienz bezeichnet und ist ein Hinweis auf eine Störung der Atemmuskelpumpe (Sorichter R, Vogel M, 2002).

Die Bestimmung des pH- Wertes dient der Ermittlung der metabolischen Komponente von Atemwegserkrankungen. Abfall oder Anstieg des Wertes zeigen eine Azidose oder eine Alkalose (respiratorischer oder metabolischer Natur) an, die meist behandlungsbedürftig sind.

Der 6- Minuten- Gehtest (6-MGT) als "modifizierte Alltagsbelastung" wird dann durchgeführt, wenn eine genauere Differenzierung der Befunde von Lungenfunktionstestung und Blutgasanalyse notwendig ist. Nachdem der Patient etwa 6 Minuten in dem von ihm gewohnten Tempo gelaufen ist, wird eine erneute Blutgasanalyse durchgeführt. Normalisieren sich die Werte der BGA nach dem 6-MGT, ist dies ein Hinweis auf ein vorwiegend in den basalen Lungenabschnitten durch Kompression entstehendes Mismatch.

Zur Bestimmung des Anstrengungsempfindens (RPE = ratings of perceived exertion) während des Gehtests kann die Borg- Skala (Borg G, 1970) verwendet werden. Sie dient als Ergänzung zu den physiologischen Messgrößen, indem die subjektive Belastung, d. h. das Dyspnoeempfinden sowie die muskuläre Anstrengung des Patienten ermittelt wird (Löllgen H, Ulmer H - V, 2004). Zur ihrer Ermittlung schätzt der Patient sein Anstrengungsempfinden auf einer Skala von 6 - 20 von "überhaupt nicht anstrengend" bis "maximale Anstrengung" ein.

Ein weiterer relevanter diagnostischer Parameter ist der Peak- Flow- Wert. Dieser beschreibt den maximalen expiratorischen Fluss. Er kann mit dem relativ einfach zu handhabenden und preiswerten Peak- Flow- Meter bestimmt werden, ist jedoch stark mit arbeitsabhängig. Durch die Einfachheit der Anwendung kann der Patient diese

Messungen selbständig zu Hause durchführen. Das Eintragen der erreichten Werte in ein Diagramm ermöglicht die Verlaufskontrolle der Erkrankung und der Therapiemaßnahmen. Kommt es zum Absinken der Werte, kann das den Beginn einer Exazerbation anzeigen. Der Patient sollte den Arzt aufsuchen, um durch eine Therapieintensivierung dies zu verhindern.

2.2 Therapie der COPD

Da die COPD eine systemische Erkrankung mit generalisierter Entzündung ist, muß die Therapie ein weites Spektrum an Möglichkeiten umfassen. Dabei darf sie nicht mehr nur auf die Verbesserung der Lungenfunktions- Parameter fokussiert sein.

Allgemeine Therapieziele sind, Noxen zu vermeiden, die chronische Entzündung und bronchiale Obstruktion soweit als möglich rückgängig zu machen, bakterielle Infekte schnellstmöglich zu beseitigen und die Expektoration zu fördern (Schlegel J, Buhl R, 1997). Die ganzheitliche Sichtweise der Erkrankung unter Einbezug konstitutionsmedizinischer Aspekte beinhaltet erweiterte therapeutische Optionen. Sowohl eine adäquate, individuell angepaßte Medikamentengabe und Behandlung der akuten Exazerbationen sind relevant, als auch die Raucherentwöhnung, Schutzimpfungen, Behandlung des Cor pulmonale, operative Maßnahmen, die Sauerstoff- Langzeittherapie sowie differenzierte, im Sinne der ICF- Kriterien adaptierte Rehabilitationsmaßnahmen.

Im folgenden wird kurz auf die Therapiemöglichkeiten eingegangen. Der Rehabilitation wird ein gesondertes Kapitel gewidmet.

2.2.1 Vermeiden von Noxen / Raucherentwöhnung

Die konsequente Meidung von Noxen, v.a. die Aufgabe des inhalativen Zigarettenrauchens, ist die einzige kausale Therapiemöglichkeit der COPD. Alle anderen Behandlungsmaßnahmen können nur symptomatisch sein. Das Aufgeben des Rauchens verbessert auch noch in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung die Prognose, da dadurch die Verschlechterung der Lungenfunktionsparameter aufgehalten werden kann. Britische Wissenschaftler (Doll R, Peto R, 2004) stellten fest, dass ein Rauchverzicht mit 60, mit 50 oder mit 40 Jahren, die Lebenserwartung um drei, sechs bzw. neun Jahre erhöht.

Optionen für den Raucherentzug sind die Therapie mit Nikotinersatz in Form von Kaugummi oder transdermalem Nikotinpflaster sowie Schulungen und Kurse zur Raucherentwöhnung. Von elementarer Bedeutung ist hierbei die Primärprävention,

damit Jugendliche und in zunehmendem Maße auch Kinder vom Zigarettenkonsum abgehalten werden. Diese gesundheitspolitische edukative Aufgabe ist auch Bestandteil des 2004 verabschiedeten Präventionsgesetzes.

Die Raucherentwöhnung ist eine der wichtigsten Rehabilitationsmaßnahmen bei COPD im Sinne der Sekundär- und Tertiärprävention.

2.2.2 Medikamentöse Therapie

Aufgrund einer Vielzahl klinischer Studien existiert eine verbesserte Datenlage zur klinischen Wirksamkeit und Vorgehensweise bei der Anwendung optionaler Medikamente. Empfehlungen zur stadienorientierten medikamentösen Therapie wurden von der GOLD- Initiative herausgegeben.

Diese werden in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Stadienorientierte medikamentöse Therapieentsprechend der GOLD- Initiative
(modif. nach Kroegel C, 2004).

Stadium	Therapieempfehlung
0	<ul style="list-style-type: none"> keine Medikation
I	<ul style="list-style-type: none"> bei Bedarf: kurz wirksame Bronchdilatoren
II	<ul style="list-style-type: none"> regelmäßige Gabe eines oder Kombination mehrerer Bronchodilatoren (Betamimetika, Anticholinergika, Xanthinderivate) Gabe inhalativer Kortikoide, wenn dadurch Besserung der klin. Symptome und/ oder der Lungenfunktionsparameter nachweisbar sowie bei häufigen Exazerbationen
III	<ul style="list-style-type: none"> regelmäßige Gabe eines oder Kombination mehrerer Bronchodilatoren (Betamimetika, Anticholinergika, Xanthinderivate) Gabe inhalativer Kortikoide, wenn dadurch Besserung der klin. Symptome und/ oder der Lungenfunktionsparameter nachweisbar sowie bei häufigen Exazerbationen
IV	<ul style="list-style-type: none"> regelmäßige Gabe eines oder Kombination mehrerer Bronchodilatoren (Betamimetika, Anticholinergika, Xanthinderivate) Gabe inhalativer Kortikoide, wenn dadurch Besserung der klin. Symptome und/ oder der Lungenfunktionsparameter nachweisbar sowie bei häufigen Exazerbationen Behandlung von Komplikationen wie Cor pulmonale, respirator. Insuffizienz

Das Cor pulmonale auf dem Boden einer schweren COPD kann die Gabe von Diuretika, ACE- Hemmern oder auch Digitalis notwendig machen. Für Beta- Blocker besteht aufgrund ihrer bronchokonstriktorischen Wirkung eine relative Kontraindikation. Diese Nebenwirkung soll jedoch bei Nebivolol (z.B.: Nebilet) sehr stark abgeschwächt sein.

2.2.3 Therapie von akuten Exazerbationen

Die akuten Exazerbationen der COPD stellen die häufigsten Ursachen für einen tödlichen Verlauf der Erkrankung dar. Diese äußerst wichtigen Komplikationen, führen zu einer starken Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens der Patienten sowie gehäuft zu Krankenhausaufenthalten und stellen damit unter anderem auch einen entscheidenden Kostenfaktor dar.

COPD- Patienten erleiden im Durchschnitt pro Jahr etwa zwei bis vier Exazerbationen. Als Ursachen kommen meist bakterielle oder virale Infektionen, Luftverunreinigung, intensives Inhalationsrauchen, Allergien, Herzinsuffizienz sowie weitere exogene und endogene Faktoren in Betracht. Die erhöhte Sterblichkeit ist wahrscheinlich durch die generalisierte Entzündung bedingt, die mit Kachexie (Gewichtsverlust, Muskelabbau) einhergehen kann.

Die **klinischen Leitsymptome der COPD** sind:

- **Dyspnoe**
- **vermehrte Sputumproduktion**
- **zunehmende Purulenz des Sputums.**

Dazu kommen oft Fieber und Abgeschlagenheit sowie eine zusätzliche Verschlechterung von Blutgasen und Lungenfunktionsparametern.

Die Behandlung besteht aus drei Säulen:

- vermehrter Einsatz von Bronchodilatoren (Betamimetika, Anticholinergika)
- zeitlich begrenzte, orale Gabe von Glucocorticoiden (Dauer: etwa 2 Wochen)
- Gabe eines effizienten Antibiotikums.

Die Gabe von Antibiotika sollte möglichst differenziert nach Antibiogramm und Schweregrad der COPD erfolgen. In einer erst kürzlich veröffentlichten Studie (Lode H, Stahlmann R, 2004) wurden für leichtere Formen der COPD oral verabreichte Makrolide und Beta- Laktamantibiotika empfohlen. Für Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung und damit einem veränderten möglichen Erregerspektrum wurden Fluorchinolone der Gruppe 3 (z.B.: Levofloxazin) und der Gruppe 4 (z.B.: Moxifloxazin) als Therapie der 1. Wahl favorisiert.

Ziel der Behandlung ist die Senkung der Mortalität durch Verhindern einer respiratorischen Insuffizienz.

2.2.4 Schutzimpfungen

Alle Patienten mit symptomatischer COPD sollten jährlich eine Gripeschutzimpfung erhalten. Auch eine Pneumokokkenimpfung ist für diese Patientengruppe empfehlenswert, mit einer Auffrischimpfung alle 5 Jahre. Zur allgemeinen Infektvorbeugung sollten Menschenansammlungen und Kontakt mit erkrankten Personen gemieden werden.

2.2.5 Sauerstoff- Langzeittherapie / Heimbeatmung

Die Sauerstoff- Langzeittherapie wird bei Patienten mit einer respiratorischen Insuffizienz ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$) angewendet. Zur Dosisfindung werden die Blutgase bei der Sauerstoffapplikation kontrolliert. Angestrebt wird ein Anstieg der arteriellen Sauerstoffsättigung auf über 90% ($\text{PaO}_2 > 60 \text{ mmHg}$). Dabei darf der PaCO_2 nicht um mehr als 5 mmHg im Vergleich zum Ausgangswert ansteigen, da sonst eine Hyperkapnie bei fehlendem zentralen Atemantrieb durch ein hohes Sauerstoff-Angebot zur Ateminsuffizienz führen kann.

Die Patienten sollten die Sauerstoff- Therapie konsequent mehr als 16 Stunden pro Tag anwenden, dadurch können überzeugend positive Effekte auf die Lebensqualität, die Belastbarkeit und die Lebenserwartung erzielt werden.

Wenn eine respiratorische Globalinsuffizienz vorliegt, kann das die Folge einer Atemmuskelermüdung sein. Die chronische Überlastung der Atempumpe muß dann durch die intermittierende Heimbeatmung gemindert werden. Diese wird häufig nach vorhergehender gründlicher Blutgasanalyse mit einer Sauerstoff- Langzeittherapie kombiniert.

2.2.6 Operative Maßnahmen

Die Bullektomie ist bei sehr großen Emphyseblasen zur Verbesserung der Atemmechanik eine therapeutische Option.

Die Lungenvolumenreduktions- Chirurgie ist eine Behandlung bei weit fortgeschrittener COPD mit deutlicher Überblähung und inhomogenem, bullösen Emphysem. Durch die Reduktion von emphysematisch verändertem Lungenparenchym erhöht sich die Retraktionskraft der Lunge und steigert somit die Effektivität der Atempumpe. Dies führt zu einer deutlichen Verbesserung des klinischen Bildes mit Erhöhung der Belastbarkeit und der Lebensqualität für oft mehrere Jahre.

Als ultima ratio bei Patienten mit nahezu aufgehobener körperlicher Belastbarkeit im Endstadium der Erkrankung kann eine Lungentransplantation sinnvoll sein.

2.3 Medizinische Rehabilitation

Die medizinische Rehabilitation umfaßt den Patienten in der Gesamtheit seiner krankheitsbedingten Störung, das heißt seiner körperlichen, geistigen und seelischen Einheit. Diesem Kontext entsprechend orientiert sich die rehabilitative Medizin an den

Kriterien der ICF, deren Ziel der Erhalt bzw. die Förderung der funktionalen Gesundheit ist. Demzufolge werden zum einen der Körper in seiner Struktur und Funktion, zum anderen die Person in ihrer Funktionalität und letztlich die Partizipation der erkrankten Menschen in der Gesellschaft als drei Dimensionen in die Rehabilitationsziele integriert. Da die COPD eine systemische Erkrankung mit Affektionen in allen genannten Dimensionen sein kann, muß sich eine rehabilitative Intervention im Rahmen der Sekundär- und Tertiärprävention optimal an diesen orientieren.

Im Rahmen einer umfassenden Behandlung der COPD wurde die Rolle der Rehabilitationsmedizin lange Zeit unterbewertet und war zum Teil sogar umstritten. In den letzten Jahren erhielt die pulmonale Rehabilitation bei COPD- Patienten vor allem durch die GOLD- Initiative eine notwendige Relevanz. Sie ordnete die Rehabilitation in das höchste Level der wissenschaftlichen Evidenz, dem "Evidence Level A", in der Therapie der COPD ein. Die Gründe hierfür waren unter anderem die Ergebnisse kontrollierter Studien, die die Wirksamkeit von Rehabilitationsmaßnahmen nachwiesen. Neuere Studien, die besonders eine Verbesserung der 6- Minuten- Gehstrecke und der Lebensqualität sowie eine Abnahme der Dyspnoe durch Trainingsprogramme bei COPD- Patienten erzielten, legten u.a. Bingisser et al. (2001) und Lisboa et al. (2001) vor. Eine Meta- Analyse über die Wirkungen von effektiver Rehabilitation bei COPD- Patienten von Salman et al. (2003) zeigte, dass durch ein moderates Trainingsprogramm signifikant bessere Ergebnisse im 6- Minuten- Gehtest sowie eine Abnahme der Dyspnoe gegenüber Kontrollgruppen ohne Interventionen erreicht werden konnte. Dabei profitierten Patienten mit schwerer COPD vor allem von Rehabilitationsprogrammen mit einer Dauer von 6 Monaten oder länger, Patienten mit leichter / mittelschwerer COPD sowohl von Kurz- als auch von Langzeitprogrammen.

Die pulmonale rehabilitative Medizin ist ein multidisziplinäres Behandlungsprogramm, mit dem Ziel, die psycho- physische und soziale Leistungsfähigkeit und Autonomie (funktionale Gesundheit) der Patienten zu verbessern bzw. zu erhalten. Dazu gehört die Beeinflussung der Lebensqualität durch gebesserte gesundheitliche sowie gesundheitspolitische Rahmenbedingungen. Aber auch ein adäquates Krankheitsverständnis, eine verbesserte Krankheitsakzeptanz und Compliance sowie berufliche und soziale Reintegration sind essentielle Ziele in einem suffizienten Rehabilitationsprozeß.

Da die COPD eine irreversible Atemwegserkrankung ist, liegen die Ziele der Rehabilitation nicht primär in der Verbesserung der Lungenfunktionswerte, sondern vielmehr in der Behandlung der sekundären, krankheitsassoziierten Defizite.

Diese werden in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: COPD-assoziierte Komplikationen (modif. nach Pforte A, 2002).

Betroffene Systeme	Mechanismen
Periphere Muskulatur	Trainingsmangel, Steroidmyopathie, Malnutrition, Hypoxämie
Respirator. Muskulatur	mechan. Probleme (Überblähung), Ermüdung, Steroidmyopathie, Malnutrition, Hypoxämie
Kardiale Funktionen	Trainingsmangel, Hypoxämie, Cor pulmonale
Knochen	Osteoporose (Steroide), Immobilität, Inaktivität
Ernährungszustand	Kachexie, Adipositas
Psychosoziale Aspekte	Depression, Angst, Schuld, Abhängigkeit, kognitive Probleme, Schlafstörungen, berufliche u. familiäre Konflikte

Elementare rehabilitative Maßnahmen sind die bereits erwähnte Raucherentwöhnung, weiterhin die Patientenschulung, Sport und Trainingsprogramme, regulative Physiotherapien, die Ernährungstherapie sowie die Psychotherapie.

Eine erfolgreiche Umsetzung dieses umfassenden Programms ist während eines stationären bzw. Kuraufenthaltes möglich. Hier werden unter anderem Anleitungen zur Fortführung einfacher Übungen und Techniken durch den Patienten selbst im häuslichen Milieu gegeben. Voraussetzung für die Effizienz jeglicher rehabilitativer Maßnahmen ist die Motivation des Patienten für diesen Prozeß. Der Hausarzt hat die Aufgabe der kontinuierlichen Überwachung des Patienten, er muß ambulant mögliche Rehabilitationsmaßnahmen verordnen.

2.3.1 Sport und Trainingsprogramme

"Bewegung als Therapie"

Wie oben erwähnt, konnte in verschiedenen kontrollierten Studien sowie Metaanalysen nachgewiesen werden, dass Trainingsprogramme für COPD-Patienten einen therapeutischen Benefit bedeuten. Dabei ist für den physischen Rehabilitationserfolg das muskuläre Ausdauertraining der relevante Reiz. Dieses kann als kontinuierliche Belastung oder als Intervalltraining, das den trainingsphysiologischen Gesetzen besser entspricht, erfolgen. Dabei sollte (nach GOLD- Initiative) die Trainingsintensität etwa 60% der maximalen, mittels Spiroergometrie definierten Kapazität, die Dauer 20 - 30 Minuten und die Trainingseinheiten pro Woche etwa 3 - 5 betragen.

Die Gesamtdauer des Trainings muß einer bestimmten Zeitstruktur entsprechen. In einer Studie von Green et al. (2000) konnte ein signifikant positiver, dem Therapieziel entsprechender Effekt auf die Lebensqualität bei der Patientengruppe mit einem Training von 7 Wochen Dauer erzielt werden, nicht jedoch bei der Kontrollgruppe mit einer Trainingsdauer von 4 Wochen. Um adaptive Mechanismen auszulösen, müssen Zeitstrukturen von Monaten bis Jahren (teilweise lebenslang) realisiert werden.

Die Auswahl und die Dosierung des Trainingsprogramms muss auf jeden Patienten individuell, d.h. konstitutionelle und konditionelle Aspekte beachtend, seine Leistungsfähigkeit und Nebenerkrankungen erfassend, angepasst werden. Adäquat ist der Einstieg mit einem Ergometertraining. Später erfolgt der Übergang auf Gymnastik, Spiele, Laufen, Radfahren, Rudern, Bergwandern. Das kardiopulmonale System muß möglichst langfristig unter aeroben Bedingungen belastet werden.

Das Ausdauertraining führt langfristig über die Freisetzung mobilisierbarer Reserven (funktionelle Adaptation) zu biochemischen, funktionellen und morphologischen Anpassungsreaktionen des gesamten kardiopulmonalen Systems. Um noch vorhandene Reserven fördern zu können, muß der Ausdauerreiz rechtzeitig gesetzt werden. Adaptate können eine Verbesserung der alveolären Ventilation, einen Anstieg des PaO₂, eine Vasodilatation und Abnahme von Verteilungsstörungen (Schauer J et al., 1990) sein. Letztlich wird dadurch auch das Befinden des Patienten beeinflusst, die Vigilanz wird durch jedwede Bewegung positiv beeinflusst ("Bewegung lädt das Gehirn auf").

Die regelmäßig durchgeführte sportliche Betätigung ist für COPD- Patienten besonders wichtig, um den Teufelskreis: Kurzatmigkeit - körperliche Schonung - kardiopulmonale Dekompensation - Versagen der Atempumpe zu durchbrechen.

2.3.2 Physiotherapie

Die Physiotherapie mit ihren elementaren physikalischen Reizen (mechanisch, thermisch, elektrisch) und ihren Be- Handlungen (Zuwendung!) in Form von Techniken und Konzepten hat die Optionen, akute Affektionen (Schmerz, Funktionsstörungen) zu kupieren, gestörte physiologische Regelsysteme zu beeinflussen und gestörte bio- psychosoziale Befindlichkeiten zu ändern. Insgesamt soll eine Verbesserung der Leistungsfähigkeit und Lebensqualität erreicht werden, damit die funktionale Gesundheit erhalten bleibt.

In Tabelle 5 sind die Ziele der Physiotherapie und die dazu verwendeten Maßnahmen beim Krankheitsbild der COPD zusammengefasst.

Tabelle 5: Therapieziele und ausgewählte Physiotherapiemaßnahmen bei COPD mit empirischer Wirksamkeit (Uhlemann C, 2001).

Therapieziele	Therapieempfehlungen
Sekretolyse, Sekretomotorik	<ul style="list-style-type: none"> • Inhalationstherapie mit Aerosolen zur Unterstützung der Ventilationsfunktion der Lunge • Abhustenschulung, zum Vermeiden hoher intrathorakaler Drücke und Verhindern von unproduktivem Reizhusten • apparative Vibration / Flutter apparative Vibration / Flutter (z.B.: VRP - 1 Desitin, RC- Cornet), zur Lösung des Schleims, durch eine Oszillation der Luftsäule bei positivem intrabronchialen Druck
Verbesserung der Atemarbeit und Ventilation ("Ökonomisierung der Atmung")	<ul style="list-style-type: none"> • Atmungstherapie • allgemeine Relaxation (Atemtherapie, Entspannungsübungen) • lokale Relaxation (Manuelle Therapie, Massage im Thoraxbereich) • Atmungsschulung, z.B.: Lippenbremse, Autogene Drainage (Drainagelagerung) • Konditionierung (Hydrotherapie, UV- B- Licht, Ausdauertraining)
Verminderung der Obstruktion durch Thoraxmobilisierung und bronchiale Spannungsabnahme	<ul style="list-style-type: none"> • aktive Mobilisation durch Krankengymnastik • passive Mobilisation durch Manuelle Therapie, Massage • Reflexzonenmassage (Segmentmassage u. FRZ) • Hydrotherapie (ansteigendes Unterarmbad, Obergüsse) • Sauna
Trophikverbesserung im Thoraxbereich	<ul style="list-style-type: none"> • klassische Massage • Wärmebehandlung (heisse Rolle, heisser Wickel, Heusack, Kurzwelle)
Verbesserung der physischen Kondition und des vegetativen Status	<ul style="list-style-type: none"> • Ausdauertraining • Hydrotherapie • UV- B- Licht • Sauna

Weiterhin gehört die Klima- und Kurorttherapie zu relevanten kurativen und rehabilitativen Behandlungsmaßnahmen bei COPD. Hier ist das Ziel, neben der Behandlung der unmittelbaren Erkrankung durch die Vielzahl der kombinierten balneologischen und physiotherapeutischen Anwendungen, den Organismus in seiner Reaktionsfähigkeit positiv im Sinne einer unspezifischen vegetativen "Umstimmung" zu beeinflussen, Erkältungsneigung zu reduzieren und die unspezifische Resistenz zu erhöhen. Letztlich ist der psychostimulierende Effekt

kurörtlicher Komplexbehandlung auch durch die Auslösung psychologischer Prozesse für Patienten mit COPD therapeutisch wirksam.

Eine Datensammlung von Steier J u. Petro W (2002) über die Effektivität der Physiotherapie bei COPD- Patienten kam zu dem Ergebnis, dass der wissenschaftliche Nachweis hier noch unzureichend ist. Einzelne Maßnahmen, wie z.B.: die Lippenbremse, die Verwendung von Flutter/ RC- Cornet und die Lagerungsdrainage erzielten signifikant positive Effekte auf die Blutgase, die spirometrischen Parameter bzw. die Sputummobilisation. Jedoch konnte zu weiteren physiotherapeutischen Maßnahmen keine Bewertung vorgenommen werden. Der Grund hierfür liegt, so die Autoren, im unzureichenden Konzept vieler Studien aufgrund bestehender Unsicherheiten in der wissenschaftlichen Anwendung sowie Bewertung dieser Methoden. Damit steht für diese der wissenschaftliche Beweis noch aus.

Der Bedarf, Leitlinien zur Physiotherapie bei COPD zu entwickeln wird postuliert. Um der Qualität und Effektivität differenzierter Physiotherapiemaßnahmen im Rahmen der Rehabilitation von COPD- Patienten zu entsprechen, sind diese Forderungen elementar.

2.3.3 Weitere Therapieaspekte

Da es sich bei der COPD um eine "ganzheitliche", systemische Erkrankung handelt, müssen auch ganzheitliche Therapiestrategien umgesetzt werden. Dazu gehören unter anderem die Ernährungstherapie und die Psychotherapie.

Ernährungstherapie

Das Gewicht von COPD- Patienten ist ein oft unterschätzter Prognosefaktor. Der Body- Mass- Index (BMI) dient zu dessen Bestimmung, er errechnet sich aus dem Quotienten des Gewichts und dem Quadrat der Körpergröße (Maßeinheit: kg/ m²). Als Normwerte gelten bei Männern Werte zwischen 20 und 26. bei Frauen zwischen 19 und 25. Übergewicht liegt bei Werten zwischen 25 und 29,9 vor; Adipositas bei Werten von 30 - 40.

Nehmen Patienten mit COPD vornehmlich im Stadium III und IV zusehens ab, ist das mit erhöhten Mortalitätsraten assoziiert. Der Grund dafür liegt im erhöhten Verbrauch von Proteinen, auch Muskelproteinen. Gerade die Funktionsfähigkeit der Atemhilfsmuskulatur ist aber für diese Patienten mit schwerer COPD essentiell. Somit benötigen diese COPD- Patienten bei Gewichtsverlust eine gezielte,

abgestimmte Ernährungstherapie: häufige kleine Mahlzeiten sowie eine hochkalorische Zusatznahrung.

Auch die Adipositas bei COPD- Patienten aller Schweregrade kann die Prognose beeinflussen, da sie sich vor allem auf das kardiopulmonale System auswirkt. Hier ist eine gezielte und moderate Gewichtsreduktion notwendig.

Psychotherapie

Die Entität Mensch ist eine Einheit von Körper, Geist und Seele. Dabei handelt es sich nicht um Parallelitäten, sondern um Identitäten, die sich gegenseitig bedingen. Jede somatisch sich äußernde Erkrankung hat ihre spezifische psychische Konstellation, die eine Beeinflussung und Beeinflußbarkeit für das "ganzheitliche Geschehen" (hier die COPD) bedeuten.

Bestehende Irritationen der Patienten im psychosozialen Bereich können mit der Psychotherapie detektiert und behandelt werden. Dazu gehören das Erleben und Verarbeiten der Erkrankung, die Auswirkungen auf Beruf, soziale Situation, Partnerschaft und Sexualität. Die psychosozialen Interventionen umfassen die Bereiche: Psychotherapie, psychologische Beratung, Verhaltenstraining, Entspannungstraining, Beeinflussung von Krankheitswahrnehmung und -verarbeitung, Angehörigenberatung und Complianceverbesserung.

2.4 Die Hydrotherapie nach Kneipp

Auf den Seelsorger Sebastian Kneipp (1821 - 1897) geht die von ihm Ende des 19. Jahrhunderts praktizierte Lebens- und Heillehre zurück. Sie besteht aus 5 Säulen:

1. Wassertherapie (Hydrotherapie)
2. Bewegungstherapie, Massage
3. Ernährungstherapie (Diätetik)
4. Phytotherapie
5. Ordnungstherapie.

Kneipp forderte, dass der Mensch zur Gesundwerdung und -erhaltung regelmäßig milde natürliche Reize (Wasser, Luft, Bewegung) anwenden muß, um sich gegen Krankheiten abzuhärten. Abhärtung bedeutete für ihn eine bessere Angepaßtheit an das ganze Leben, nicht nur an Klima- und Wettereinflüsse. So folgte auf Kneipps erstes "kuratives" Werk: "Meine Wasserkur" (1886) bald das zweite "präventive" Werk: "So sollt ihr leben" (1889). Er schrieb es mit dem Zweck, der Völlerei und Dekadenz der wohlhabenden Schicht Einhalt bieten zu können. Viele Aspekte seiner

Lehre sind heute noch aktuell und werden mit Erfolg praktiziert, wenn auch einige Vorstellungen Kneipps über Krankheitsentstehung und -deutung zeitgemäß überholt sind.

Kneipp, seine Anhänger und die Vertreter der "Schulmedizin" haben lange Zeit in einem Wissensstreit gelegen und jeder ignorierte den Anderen. Die Ursache lag zum einen in der bäuerlich- naiv anmutenden Sichtweise und Interpretation eines Laien, dem "Wasserdoktor" Kneipp der Medizin. Andererseits machten sich die Vertreter der sogenannten "Schulmedizin" mit ihrer streng naturwissenschaftlichen Ausrichtung nicht die Mühe, das wesentliche Anliegen Kneipps, nämlich die "Ordnung des Lebens" und sein Gesunderhalten (Salutogenese), zu verstehen. Kneipps Konzept ist vorwiegend präventiv robrierend, es ist mit dem Begriff "Abhärtung" assoziiert. Durch das 2004 verabschiedete Präventionsgesetz wurde es aktueller denn je.

Die Heilkraft des Wassers wird von Kneipp vornehmlich akzentuiert:

"Das Wasser, besonders die Wasserkur, heilt alle überhaupt heilbaren Krankheiten...

Die Wasseranwendungen... sind imstande:

- a) Krankheitsstoffe aufzulösen,
- b) diese auszuscheiden,
- c) das gereinigte Blut wieder in Zirkulation zu bringen,
- d) den geschwächten Organismus... zu kräftigen."

(Kneipp S, 1886)

Seine Vorstellung von der Wirkung des Wassers sind sicher der damaligen Zeit angepaßt und etwas einfach. Doch auch heute stellen Kneippsche Wasseranwendungen eine Möglichkeit dar, akute oder chronische Krankheiten, auch im häuslichen Milieu, mit einfachsten aber wirkungsvollen Mitteln zu behandeln. Die Verabreichung der hydrotherapeutischen Anwendungen kann in Form von Waschungen, Wickeln aller Art, Packungen, Güssen (Flach- und Blitzgüsse), Teil- und Vollbädern, Taulaufen usw. erfolgen. Insgesamt gibt es 77 verschiedene Wasseranwendungsformen nach Kneipp.

Wasser ist der größte Energieträger und dient in den verschiedensten Anwendungsformen der Steigerung der körperlichen Abwehrkraft, der Verbesserung physiologischer Anpassungsmechanismen sowie der "Heilung" durch gezielte Wärme- oder Kaltreize (Uhlemann C, 2001). Dabei wirkt das Wasser nicht selbst heilend, sondern der thermische, hydrostatische, mechanische oder chemische Reiz,

der dem Organismus eine Reizantwort abfordert. Wasserreize, kalt und heiß, bedeuten eine Beeinflussung des Vegetativums, dieses reguliert das Immunsystem. Beides wird durch psychische Konstellationen modifiziert, so dass mit dem "Wasser" physische und psychische Reaktionen und hedonische Erlebnisse ausgelöst werden können. Dies erfolgt im Sinne der "ganzheitlichen" Einflußnahme auf den Menschen. Bei der Anwendung der Hydrotherapie werden vorwiegend die Temperaturreize genutzt (Flachguss), in geringerem Umfang die mechanische Wirkung des Wasserstrahles (Blitzguss).

Vor allem der Kaltwasser- Reiz löst nachweisbar am Ort der Einwirkung eine reaktive Hyperämie aus. Darüber hinaus wird durch Vermittlung des vegetativen Nervensystems im gesamten Körper in abgeschwächter Form eine Fernreaktion, die "konsensuelle Reaktion" ausgelöst. Es kommt zu Reaktionen, v.a. Arteriendilatation und Venentonus- Zunahme (um bis zu 17%), bis in die Schleimhäute und die oberen Atemwege (Brüggemann W, 1980). Die wiederholte Anwendung dieser Reize führt zu Trainingseffekten physiologischer Regelsysteme und damit der Organsysteme. Vor allem die für die Homöostase relevanten Organsysteme werden trainiert. Außerdem kommt es zu Blutverschiebungen zwischen Körperkern und Körperschale, dies erfolgt im Rahmen der Thermoregulation zur Aufrechterhaltung der Körperkerntemperatur. Die vegetativ- hormonale Reaktionslage wird geändert, dadurch kann ein bis dahin als Stressor auf den Organismus einwirkender Reiz nicht mehr die frühere überschüssige bzw. krankmachende Reaktion auslösen (Conradi et al., 1992, Bühring et al., 1998, Werner et al., 1998, Kreutzfeldt et al., 2003). Dieser Sachverhalt entspricht einer funktionellen Adaptation.

Wasseranwendungen haben, bei adäquater Anwendung und Dosierung, keine Nebenwirkungen. Sie unterstützen die übliche Therapie und können oft Medikamente einsparen.

2.4.1 Der Oberguss

Kneipp hat den Flachguss als Therapeutikum empirisch systematisiert, so findet er auch heute noch Anwendung. Unter einem Kneippschen Guss (Flachguss) versteht man die Anwendung eines gebundenen, nahezu drucklosen Wasserstrahls, der sich beim Auftreffen auf den Körper als "Wasserplatte" über der Hautoberfläche ausbreitet oder wie ein "Wassermantel" um die begossene Extremität herumlegt. Das Wasser darf niemals auf den Körper gespritzt werden. Das Begießen hat Kneipp praktiziert und weiterentwickelt, indem er das Indikationsspektrum empirisch erweiterte und die

Einteilung in Gesichts-, Arm-, Knie-, Schenkel-, Rücken-, Oberguss, Vollguss vornahm.

Bei dem kalten Oberguss beugt sich der Patient mit entkleidetem Oberkörper über einen Gießbock oder eine Badewanne. Das kalte Wasser (Temperatur 14°C - 18°C) wird mit Hilfe eines Wasserschlauchs, früher einer Gießkanne, in vorgezeichneten, d.h. mittels einer vorgegebenen Gussführung, Bahnen über Brust, Rücken und Arme gegossen. Ein Guss dauert etwa 90 Sekunden. Der Patient soll dabei möglichst entspannt und locker stehen. Die Raumtemperatur muß angenehme 22 °C betragen, der Patient darf nicht frieren, die Blase sollte entleert sein. Unmittelbar zuvor sollte der Patient keine Mahlzeit eingenommen haben.

Als Indikationen für einen Oberguss kommen in Frage: allgemeine Infektneigung, Erkrankungen der oberen und unteren Luftwege, Anregung von Atmung und Kreislauf, Erfrischung bei geistiger Überanstrengung.

2.4.2 "Abhärtung" - Immunologische Aspekte

Der tradierte Begriff der Abhärtung durch kaltes Wasser entspricht in adaptionsphysiologischem Sinne einer funktionellen Adaptation, die u.a. immunologisch interpretiert und belegt werden kann. Inwieweit das Immunsystem durch die Hydrotherapie beeinflusst wird, darüber wird seit einigen Jahrzehnten hypothetisiert (Bühring,1991, Bühring et al. 1998, Conradi et al. 1992). Dass eine gesteigerte Infektanfälligkeit tatsächlich durch die roborierenden hydrotherapeutischen Maßnahmen günstig beeinflusst werden kann entspricht einer empirischen Wirksamkeit, die wissenschaftlich bewiesen werden muß.

Doch wie ist das Phänomen der "Abhärtung" wissenschaftlich zu erklären? Wie wird das Immunsystem mit seinem humoralen (Th2-) Anteil und seinem zellulären (Th1-) Anteil beeinflusst?

Es existieren einige Studien, die sich mit diesen Fragen beschäftigen. Schon 1975 erwähnte A. Peter in einem Kurzbericht, dass durch physikalische Reizserientherapie während einer Kur die Beeinflussung der Regulation von Immunglobulinen möglich ist und eine Abhärtung bzw. Steigerung der Infekteresistenz über eine Veränderung nichtimmunologischer Abwehrkomponenten zustande kommt.

1976 führte J. Ring eine Studie zu dieser Thematik durch. Er fand nach einer 4-wöchigen hydrotherapeutischen Kur eine signifikante Zunahme von IgM, Alpha2-Makroglobulin und Komplement C, eine deutliche Intensitätssteigerung der

Hautreaktionen vom Soforttyp im Intrakutantest, eine erhöhte Lymphozytenstimulationsrate sowie eine Verbesserung des Befindens der Patienten. Eine andere Studie (Karsch K, 1984) konnte die Ergebnisse von J. Ring nicht bestätigen. Außer einem signifikanten Abfall von saurem Alpha1- Glucoprotein veränderten sich die Akute- Phase- Proteine und die Immunglobuline nicht signifikant nach einer 4-wöchigen Hydrotherapie.

Nach einer einmaligen hydrotherapeutischen Applikation wurden von Schnizer et al. (1988) lymphozytenstimulierende Faktoren unbekannter Herkunft und Natur gefunden.

In den aktuellen 4 Studien zu diesem Thema (Gruber R et al, 1996, Bieger et al., 1998, Werner et al., 1998, Kreutzfeld et al., 2003) nahmen die Zahl und die Aktivität der CD3⁺T- und/ oder CD4⁺- T- Zellen nach Kaltwasser- Anwendungen zu. Wobei Gruber et al. (1996) diese Veränderungen bereits nach einmaliger Kaltwasser- Anwendung und Bieger et al. (1998), Werner et al. (1998) sowie Kreutzfeld et al. (2003) dies nach serieller Kaltwassertherapie beobachteten. Die Aktivität der Zytokine IL-2, IL-4, IL-6 und IFN- γ wurde jeweils moduliert. Alle 4 Studien konnten eine Aktivierung der zellulären (Th1-) Immunabwehr durch Kneippsche Hydrotherapie (Kaltwasseranwendungen) nachweisen. Von den Autoren wurde insgesamt angenommen, dass die Immunreaktion auf hydrotherapeutische Kaltreize als neuroimmunologischer Mechanismus abläuft.

2.5 Psychoneuroimmunologie

Die Psychoneuroimmunologie ist die Wissenschaft von den Wechselwirkungen zwischen dem Verhalten ("Psyche"), dem Nervensystem ("Neuro") und dem Immunsystem (Immunologie"). Die Immunvorgänge werden entweder direkt vom Zentralnervensystem (ZNS) oder indirekt über die endokrinen Systeme gesteuert. Umgekehrt beeinflussen immunologische Prozesse das ZNS und verändern damit das Verhalten (Birbaumer N, Schmidt RS, 2003). Immunvorgänge sind somit auch durch Lernen beeinflussbar.

Bereits in den 20er Jahren des 20. Jahrhunderts entdeckten russische Wissenschaftler aus der Schule Pawlows, dass Immunvorgänge klassisch konditionierbar sind. Diese Entdeckung geriet jedoch in Vergessenheit, da die möglichen Mechanismen dieses Lernprozesses noch unbekannt waren. Im Jahre 1964 prägte G.F. Solomon in einem Artikel den Begriff "Psychoimmunologie"; er berichtete, dass für den Ausbruch der Autoimmunkrankheit rheumatoide Arthritis

(RA) eine psychologische Disposition und psychische Belastungen ("life events") mitverantwortlich waren.

Der Begriff "Psychoneuroimmunologie" wurde erst in den 70er Jahren durch R. Ader und N. Cohen eingeführt. Sie griffen die Entdeckungen der russischen Wissenschaftler auf und untersuchten diese unter kontrollierten Bedingungen an Mäusen. Eine Konditionierbarkeit von Immunprozessen konnte erneut nachgewiesen werden. Dies führte wiederum zu der Erkenntnis, dass Immunsystem und ZNS physiologisch und anatomisch miteinander verbunden sein müssen.

Die wichtigsten neuroendokrinen Einflussfaktoren auf das Immunsystem stellen das autonome Nervensystem mit seinen Transmittern und die Hormonsysteme dar. Emotionale Prozesse greifen über diese Hauptvermittler in die Immunregulation ein. So wirkt der Hypothalamus als oberstes Steuerorgan des autonomen Nervensystems über Hormone wie ACTH und Beta- Endorphin (z.B.: bei Stress ausgeschüttet) direkt an den Immunzellen (z.B.: Leukozyten, Makrophagen) und kann diese in ihrer Aktivität modulieren. Durch Bindung von Katecholaminen und Neuropeptiden (z.B.: Substanz P, vasoaktives intestinales Peptid [VIP] und humanes Chorion-Gonadotropin [hCG]) an spezifische Rezeptoren der Immunzellen können diese direkt beeinflusst werden. In Tabelle 6 werden auf der folgenden Seite einige Hormone und ihre Wirkungen auf immunkompetente Zellen dargestellt.

Tabelle 6: Effekte ausgesuchter neuroendokriner Hormone auf Immunzellen (nach Koob FK et al., 1990).

Hormon	Wirkung
ACTH	<ul style="list-style-type: none"> - Suppression der Antikörper-Produktion - Suppression der Zytokin-Produktion
Opioid- Peptide (Endorphin, Enkephalin)	<ul style="list-style-type: none"> - Suppression der Antikörper-Produktion - Stimulation der NK- Zell- Aktivität - Zunahme der zytotoxischen T- Zellzahl - Stimulation der Monozyten- Chemo-taxis
hCG	<ul style="list-style-type: none"> - Hemmung der NK- und T- Zell- Zytotoxizität - Hemmung der T- Zell- Proliferation
Substanz P	<ul style="list-style-type: none"> - Stimulation der T- Zell- Proliferation - Steigerung der IgA- Produktion
VIP	<ul style="list-style-type: none"> - Hemmung der T- Zell- Proliferation - Hemmung der T- Zell- Migration

Umgekehrt wirken Zytokine (Lymphokine und Interleukine) der Immunzellen auf Nervenendigungen des autonomen Nervensystems. So beeinflusst zum Beispiel IL-2 die Produktion von Proopiomelanokortin (POMC) in der Hypophyse und Interferon aktiviert Zellen des Nebennierenmarks zur Produktion von Adrenalin.

Heute ist nur ein kleiner Teil der vielfältigen Verkettungen von Verhalten (psychologische Faktoren), immunologischen Reaktionen und dem Entstehen von Krankheiten, Tumoren und Allergien bekannt.

Sportliche Aktivitäten, als physikalische Einflussfaktoren, führen zu einer kurzfristigen neurokrinen Veränderung, es steigen z. B.: die Beta- Endorphin-, Katecholamin- und Glucocorticoidspiegel an. Bei mäßigem Training steigt die Zahl der phagozytierenden Leukozyten, Makrophagen, NK- Zellen und CD4⁺- Zellen, die Konzentration von IL-1 nimmt zu. Jegliche immunologische Reaktionen auf physikalische und psychologische Reize unterliegen einer Dosisabhängigkeit. Nach dem Arndt-

Schulze- Reizreaktionsgesetz stärken kleine (moderate) Reize die Reaktion und zu starke Reize schwächen (supprimieren) diese (Brüggemann W, 1980, Hildebrandt G, 1992).

Für das Asthma bronchiale wurden immunologische und psychologische Faktoren gefunden, die an der Entstehung eines Asthmaanfalls beteiligt sind (Birbaumer N, Schmidt RS, 2003). Besteht bei Asthmatikern eine stark psychologische Komponente, kommt es bei emotionalen Reizen zu erhöhten parasymphatischen Reaktionen (Vagotonus). Die dadurch erhöhte Acetylcholinausschüttung führt zur Bronchokonstriktion, im Asthmaanfall wird dadurch die Atemnot verstärkt.

Auch bei COPD- Patienten ist ein Einfluss der Psyche auf Entstehung und Verlauf der Erkrankung zu vermuten. Da bei ihnen als Bronchodilatoren Anticholinergika besser wirken als bei Asthma- Patienten, ist ein allgemein vorherrschender Vagotonus sehr wahrscheinlich.

Abbildung 1 zeigt schematisch den Regelkreis der Neuropsychoimmunologie.

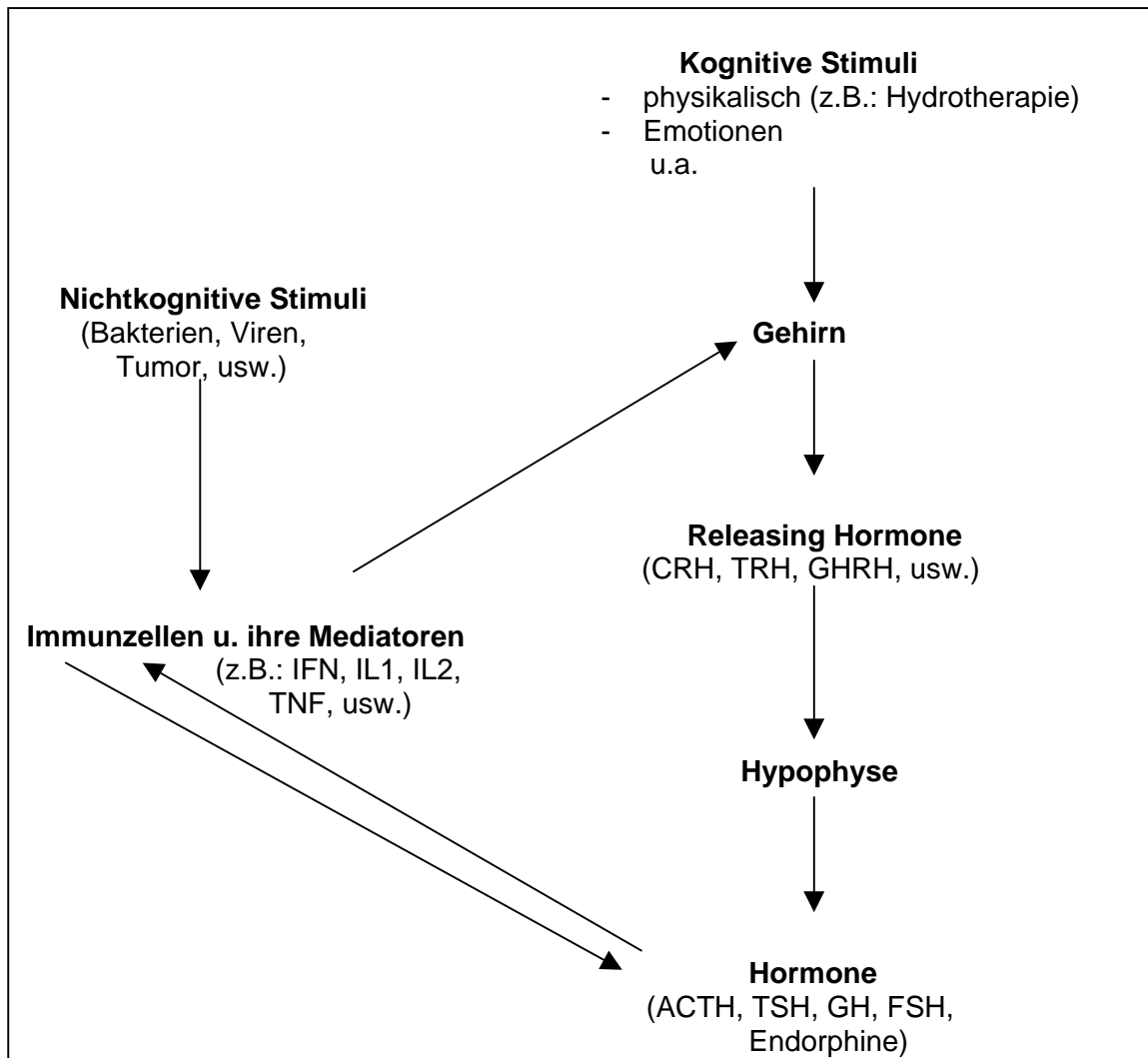


Abbildung 1: Regelkreis: Immunsystem- Nervensystem- Psyche (nach Birbaumer N, Schmidt RS, 2003).

2.6 Lebensqualität der COPD- Patienten

Patientenzentrierte Fragebögen zur Lebensqualität sind für die Beurteilung der Beeinflussung des Menschen in seiner globalen Gesundheit durch eine Erkrankung das adäquate Abbildungsinstrument.

Es ist notwendig, den Verlauf der chronischen Erkrankung COPD sowie die durchgeführten Therapie- und Rehabilitationsmaßnahmen regelmäßig durch die Beurteilung der Lebensqualität der Patienten zu überprüfen. Die Lebensqualität der Patienten mit COPD wird besonders beeinflusst durch die Schwere der Dyspnoe, der Anzahl der Krankenhausaufenthalte, der Art und Zahl der Medikamente, der Verminderung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der psychischen Belastung. Obwohl die Lebensqualität um so stärker gemindert ist, je ausgeprägter die

Atemwegsobstruktion ist, korrelieren die Lungenfunktionswerte nur gering mit den Parametern der Lebensqualitäts- Fragebögen. So muß eine Verbesserung der FEV1-Werte nicht unbedingt mit einer subjektiv empfunden Befindensverbesserung einhergehen. Gesicherte positive Effekte auf die Befindlichkeit von COPD- Patienten erreichen laut der Übersicht von G. Würtemberger und B. O. Hütter (2001): die operative Lungenvolumenreduktion, die eingesetzten Medikamente, das Training der Atemmuskulatur, die psychologischen Interventionen sowie integrierte Rehabilitationsprogramme.

Die bei der Hydrotherapie des öfteren beobachtete Anhebung der psychischen Stimmung kann wohl durch die allgemeine Beeinflussung des gesamten Organismus, der menschlichen Zuwendung durch das medizinische Personal und die Erfrischung des Körpers mit einer allgemeinen Leistungssteigerung erklärt werden. Letztlich ist mit jeder Wasserbehandlung auch ein kognitiv, hedonisches Erleben verbunden, das die physischen Reaktionen beeinflusst.

Die standardisierten Instrumente zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lassen sich in zwei Kategorien einteilen:

- a) die generischen Verfahren, die die allgemeine Lebensqualität erfragen
- b) die krankheitsspezifischen Verfahren, die auf eine bestimmte Erkrankung und deren Therapie fokussieren.

Das international am meisten genutzte generischen Instrument ist der SF 36 - Fragebogen (Medical Outcome Study - short form). Er besteht aus 36 Fragen zu 8 Dimensionen der subjektiven Gesundheit, die physische, psychische und soziale Faktoren gleichermaßen erfassen. Der SF 36 ist ein valides praktikables, krankheitsübergreifendes Instrument zur Abbildung der globalen Gesundheit (Ware JE, Sherbourne CD, 1992). (Jones P et al., 1991).

Der St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) ist ein spezifisches Verfahren zur Untersuchung der Lebensqualität von Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen (Asthma und COPD). Er enthält 51 Fragen, die auf drei Subskalen (Symptome, Aktivität, Belastung) verteilt sind (Jones P et al., 1991).

Zwei Studien, die die Anwendung von Erhebungsverfahren zur Lebensqualität für die Bewertung von Therapie- und Rehabilitationsmaßnahmen bei COPD untersuchten (Mühlig S und Petermann F, 1998, Würtemberger G und Hütter B, 2001), kamen zu dem Schluss, dass die generischen Verfahren nicht weniger sensitiv sind, als die

spezifischen Verfahren. Jedoch sollten generische und spezifische Verfahren kombiniert werden, um in Studien ausreichende Aussagen zur Beeinträchtigung der Patienten durch ihre jeweilige Erkrankung machen zu können.

3. Ziele der Arbeit

Eine gebesserte Abwehrlage, die zu einer Abnahme von Infektexazerbationen und damit zu einer geringeren Mortalitätsrate sowie zu einer besseren Lebensqualität führt, ist Ziel der Rehabilitation von COPD- Patienten. Derzeit existieren keine Studien, die untersuchen, ob die Anwendung serieller Kaltwasserreize bei Patienten mit COPD von zellulären oder immunologischen Veränderungen begleitet werden.

Aus diesem Grund wurde die prospektive Studie mit folgenden Zielen konzipiert.

1. Wirken serielle Kaltwasserreize auf die obstruktiv veränderte Lungenfunktion, das Immunsystem (im Sinne einer "Abhärtung") und die subjektive Befindlichkeit von Patienten mit COPD?
2. Inwieweit bedingt die Kaltwasserserie von 10 Wochen eine Verringerung der Zahl der das Krankheitsbild verschlechternden Exazerbationen?
3. Ist ein Hafteffekt der Hydrotherapie nach dem Nachbeobachtungszeitraum von 12 Wochen nach den Behandlungen zu verzeichnen?

4. Material und Methodik

4.1 Patienten

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte in der pneumologischen Ambulanz der Klinik für Innere Medizin Jena. Es wurden insgesamt 24 Patienten (20 männlich, 4 weiblich) rekrutiert. Drei Patienten beendeten die Studie vor der Hydrotherapie- Serie aus persönlichen Gründen. Eine Patientin schied aufgrund von Herz- und Kreislaufproblemen (Tachykardie, Blutdruckabfall, Schwindel) nach dem 1. Oberguss aus.

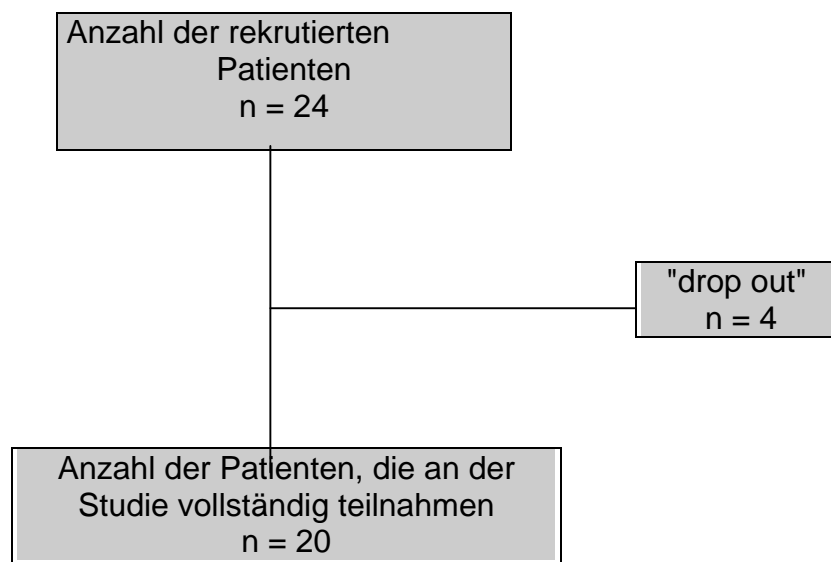


Abbildung 2: Anzahl der rekrutierten Patienten und "drop out" - Fälle.

Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden so gewählt, dass Patienten, die eine Asthmaerkrankung sowie eine veränderte Immunlage durch eine akute Infektion oder Einnahme oraler Kortikoide hatten, nicht rekrutiert wurden. Auch Patienten mit schweren Begleiterkrankungen wurden ausgeschlossen.

Während des Studienzeitraumes wurde die individuelle Medikation nicht verändert.

Tabelle 7: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Stabile Erkrankung - keine Infektion - keine Exazerbation in den letzten 4 Wochen vor der Untersuchung	Klinisch instabile Erkrankung - Infektion oder - Exazerbation In den letzten 4 Wochen vor der Untersuchung
FEV 1 < 80 % Tiffeneau- Index < 70%	FEV 1 > 80% Tiffeneau- Index > 70%
Produktiver Husten an den meisten Tagen über 3 Monate in einem Zeitraum von 2 aufeinanderfolgenden Jahren	
Atemwegsreversibilität von < 12% nach Inhalation von β_2 - Agonisten	Atemwegsreversibilität von > 12% nach Inhalation von β_2 - Agonisten
Alter zwischen 40 und 75 Jahren	Gravidität, Laktation
Chronischer Nikotinabusus von mehr als 15 pack- years	Chronischer Nikotinabusus von weniger als 15 pack- years
	Äthanol- oder Drogenabusus
	Behandlung mit oralen Kortikosteroiden In den letzten 4 Wochen vor Untersuchung
	Hyperreaktivität des Bronchialsystems Gegenüber Carbachol Allergische Diathese (Anamnese) Bekanntes Asthma bronchiale Schwere immobilisierende Erkrankungen (Herz- und Kreislauf-, Leber-, Nieren- oder Tumorkrankheiten)

Die Teilnahme an der Studie war freiwillig und setzte ein schriftliches Einverständnis nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Information über die geplante Hydrotherapie und die Untersuchungen voraus.

Vor Studienbeginn wurden das Studiendesign und die Einverständniserklärung mit Aufklärungsbogen der Ethikkommission der Friedrich- Schiller- Universität Jena vorgelegt. Diese genehmigte die Art und Weise der geplanten Studiendurchführung.

4.1.1 Strukturmerkmale der Stichprobe

Tabelle 8: Strukturmerkmale der Patienten zum Zeitpunkt der Rekrutierung.

Patienten	Alter	Geschlecht	pack-years	Erkrankungsdauer	FEV1 bei Rekrutierung	BMI bei Rekrutierung
[n]	[Jahre] Median (1./3.Quartil) MV	[m / w]	[Jahre] Median (1./3.Quartil)	[Jahre] Median (1./3.Quartil)	[% des Solls] MV (+/- SE)	[kg/m ²] Median (1./3.Quartil) MV
20	64 (62,7 / 71), 64	17 / 3	27,5 (19,5 / 43,5)	13,5 (5,3 / 18,7)	62,8 (+/-5,3)	26,3 (25,7 / 28,6) 26,3

Zum Zeitpunkt der Rekrutierung lag im Mittel (MV) ein Schweregrad II der COPD vor, mit einem FEV1 = 50 - 80 % des Solls (= mittelgradige COPD). Dieser Parameter wurde aus der ambulanten Krankenakte der Patienten entnommen.

4.2 Methoden

4.2.1 Studiendesign

Das Studiendesign entsprach dem einer prospektiven, kontrollierten klinischen Studie. Jeder Patient lieferte die Kontrollparameter ohne Intervention im Vorlaufzeitraum (baseline, Zeitpunkt I und II). Danach erfolgte die Hydrotherapie-Serie in einem Zeitraum von 10 Wochen. Einen Tag nach der 10- Wochen- Serie wurden zu Zeitpunkt III erneut die Kontrollparameter bestimmt. Die Messung der Parameter zu Zeitpunkt IV (Nachbeobachtungszeitraum, follow up), 12 Wochen nach Hydrotherapie- Serie, diente der Erfassung von Langzeiteffekten.

Im folgenden ist das Studiendesign hinsichtlich Zeitstruktur und Kontrollparameter dargestellt.

Studiendesign

Patienten:

$n = 30$ (mindestens $n = 20$)

Diagnose:

Chronisch obstruktive Bronchitis (COPD)

Ein- und Ausschlußkriterien:

siehe Tabelle 7

Physiotherapeutisch- naturheilkundliche Intervention:

-*Hydrotherapie* (Kalte Obergüsse nach Kneipp)

Dauer der Behandlung: 10 Wochen (3 x pro Woche kalte Obergüsse,
2 x pro Woche kalte Waschungen)

-*Vorlaufzeitraum (baseline)*: 10 Wochen ohne Intervention als Kontrolle

-*Nachbeobachtungszeitraum (follow up)*: 12 Wochen

Zielparameter:

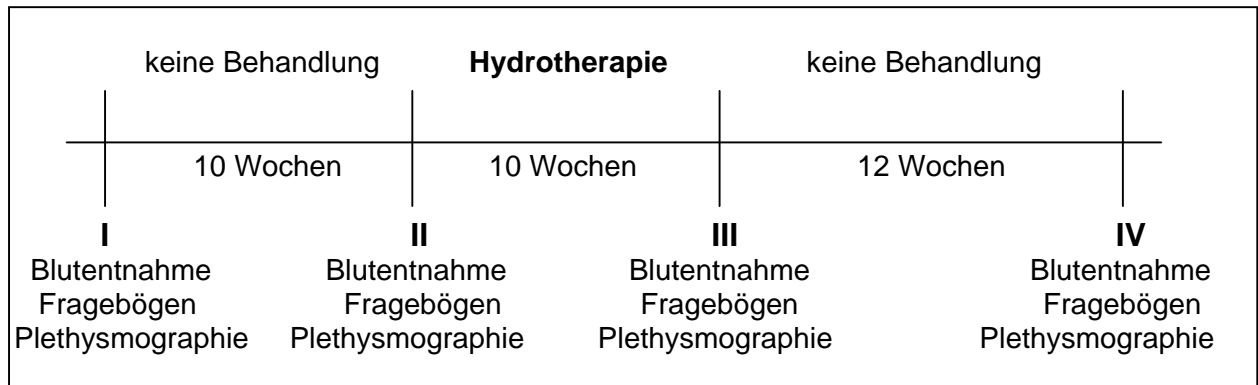
1. *Lungenfunktion* (Ganzkörperplethysmographie), *Peak-Flow* vor und nach jedem Guss
2. *Blutgase* vor und nach Belastung [6- Minuten- Gehtest]
3. *Routinelabor* (Blutbild, Differentialblutbild, BSG, CRP)
4. *Experimentelles Labor*
Lymphozytensubpopulationen (CD3, CD4, CD8, CD19, CD16/56)
intrazelluläre Zytokinexpression (IL-2, IL-4, IL-5, IFN- γ , TNF- α) von CD3/CD4- und CD3/CD8- Lymphozyten
5. *Infekthäufigkeit*
6. *Lebensqualität* (Questionnaire):
-krankheitsspezifisch: SGRQ (St. George Respiratory Questionnaire),
-krankheitsunspezifisch: SF 36 (Medical outcome study - short form)
7. *subjektives Befinden* nach Hydrotherapie- Serie

Kontrollzeitpunkte:

Zeitpunkt I	-10 Wochen vor Therapie
Zeitpunkt II	- unmittelbar vor Therapieserie
Zeitpunkt III	- nach Abschluß der Serie (nach letzter Behandlung)
Zeitpunkt IV	- 12 Wochen nach Therapieende

Die folgende Tabelle zeigt den Zeitplan des Studienablaufes.

Abbildung 3: Zeitplan (schematisch)



Das Studiendesign und dessen Umsetzung wurden in Zusammenarbeit des Instituts für Physiotherapie der FSU Jena, namentlich Frau Prof. Dr. C. Uhlemann und der Abteilung Pneumologie und Allergologie der Klinik für Innere Medizin II der FSU Jena, namentlich Herr Prof. Dr. Dr. C. Kroegel, realisiert.

4.2.2 Der Oberguss

Die Durchführung der 30 Obergüsse bei jedem der 20 Patienten, die regelmäßige Einbestellung der Patienten sowie die Anleitung der Patienten zu den häuslichen kalten Waschungen des Oberkörpers oblag zwei Physiotherapeutinnen der Abteilung Internistische Physiotherapie des Instituts für Physiotherapie am Klinikum der FSU Jena. Sie führten ebenfalls die Messung mit dem Peak- Flow- Meter vor und nach jedem Guss sowie dessen Dokumentation durch.

Der Ablauf des Begießens mit kaltem Wasser beim Kneippschen Oberguss ist nach einem bestimmten Schema genau festgelegt (Gillert O, 1982):

Der Patient stützt sich möglichst entspannt mit entkleidetem Oberkörper auf einen Gießbock (siehe Abbildung unten). Begonnen wird an der Außenseite des rechten Armes, dann geht man mit dem Wasserstrahl (Flachguss) über das Schultergelenk zur Achselhöhle und an der Arm- Innenseite zurück zur rechten Hand. Nun wird der Wasserstrahl über die linke Arminnenseite bis zur Brust geführt und diese in drei Achtertouren begossen. Der Schlauch wird nun über die rechte Brustwand zum Rücken gebracht, die rechte Rückenhälfte wird etwa 5 Sekunden überflutet. Das

Gleiche erfolgt mit der linken Rückenhälfte. Nach einer abschließenden Kreistour über den Rücken wird der Wasserstrahl zuletzt über die Außenseite des linken Armes zur Hand geführt. Der Oberguss wird stets als Flachguss appliziert, d.h. ohne mechanische Druckausübung auf den Körper. Kriterium eines Flachgusses ist, dass die Fontäne des Wasserstrahls aus dem Schlauch der Höhe des Zeigefingers der giessenden Person entspricht. Der Schlauch wird wie ein Federhalter gehalten und geführt.

Abbildung 6 demonstriert die Führung des Wasserstrahls beim Kneippschen Oberguss.

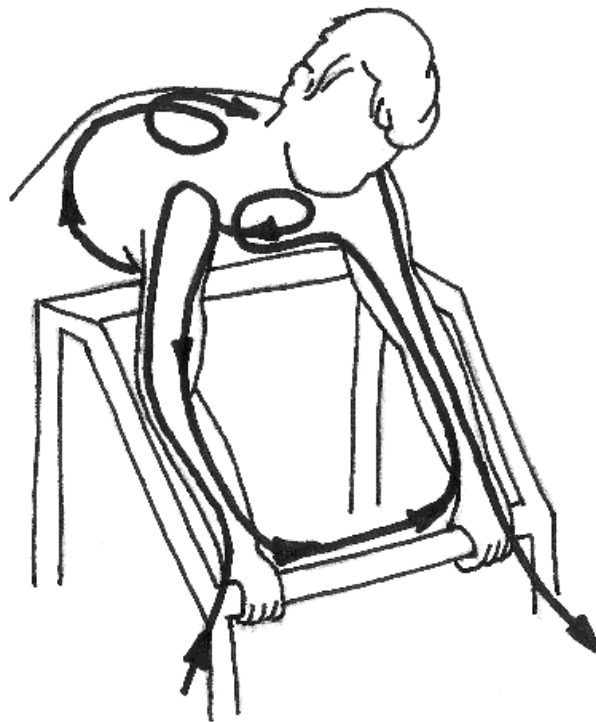


Abbildung 4: Führung des Wasserstrahls beim Kneippschen Oberguss.

Bei jedem Oberguss ist zu beachten:

1. Kaltes Wasser ist bei kalter Haut oder einem ausgekühlten Körper kontraindiziert, ein vorheriges Aufwärmen mittels eines warmen Fussbades (38°C - 40°C) ist notwendig.

Kontraindikationen zur Kältetherapie (Kryoglobulinämie, Sklerodermie, energetische Leere, Kachexie) müssen eruiert sein. COPD- Patienten im Stadium IV sind nicht für diese Therapie geeignet.

2. Die Dauer eines Obergusses beträgt etwa 60 - 90 Sekunden.
3. Unnötige Gespräche während der Begießung sind zu vermeiden.
4. Zur Wirkungsverstärkung (reaktive Hyperämie) wird das Wasser an Oberkörper und Armen nach dem Guss nicht abgetrocknet, sondern nur abgestreift, eventuell mit einem Handtuch abgetupft.
5. Nach der Anwendung ist für 1/2 Stunde liegendes Nachruhen in eine Decke gehüllt erforderlich, damit die Reizreaktion sich entsprechend entfalten kann. Das ist die eigentlich therapeutische Phase.
6. Der Applikationszeitpunkt des Kaltwasser- Gusses muß in den Vormittagsstunden liegen. Um die gewünschten adaptations-physiologischen Vorgänge zu erzielen, wird der Kaltwasserreiz antizyklisch zum zirkadianen Temperaturgang (Aufwärmphase von 3 - 15 Uhr, Entwärmungsphase 15 - 3 Uhr) gesetzt.

4.2.3 Laborparameter

Routineparameter

Die Blutentnahmen erfolgten zu den jeweiligen Messzeitpunkten morgens zwischen 8.00 und 10.00 Uhr. Die Monovetten (Fa. Sarstedt) wurden im klinikinternen Labor innerhalb von 4 Stunden bearbeitet.

Es wurden folgende Werte bestimmt:

Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG [mm nach 1. Stunde]), C- reaktivem Protein (CRP[mg/l]), Blutbild und Differentialblutbild mit Leukozyten [Gpt/l], absolute und relative Anzahl der Lymphozyten [pro µl und in %], neutrophile Granulozyten [pro µl und in %], eosinophile Granulozyten [pro µl und in %], Monozyten [pro µl und in %].

Immunologische Parameter

Die dafür bestimmten Monovetten (Fa. Sarstedt) wurden sofort nach Blutentnahme in das experimentelle Labor der Pneumologie- Abteilung der Klinik für Innere Medizin Jena verbracht. Dort erfolgte innerhalb einer halben Stunde die Bearbeitung.

- a) Durchflusszytometrische Analyse von Lymphozyten- Subpopulationen:

Die zytologische Auswertung der Blutzellen wurde nach Erythrozytenlyse, Zytozentrifugation und nachfolgender Färbung durchgeführt (May-Grünwald-Giemsa-Färbung). Der relative Anteil der Leukozyten-Subpopulationen wurde auf Grund einer differentiellen Auswertung von

200 Zellen unter dem Lichtmikroskop bestimmt. Eine spezifische Färbung mit monoklonalen Antikörpern (CD3, CD4, CD8, CD19 und CD16/56; Caltag, Burlingame, CA, USA) für die direkte Immunfluoreszenz wurde nach einem Standardprotokoll des Becton-Dickinson Monoclonal Center (Mountain View, CA) durchgeführt und mit einem Durchflusszytometer (FACS Calibur, Becton-Dickinson, Heidelberg, Deutschland) ausgewertet. Die Zahl der immunfluoreszenzpositiven Zellen wurde aus insgesamt 10.000 analysierten Zellen bestimmt und die spezifische Bindung der Antikörper durch die Färbung mit isotypgleichen Immunoglobulinen kontrolliert.

b) Durchflusszytometrische Analyse von intrazellulären Zytokinen:

Für eine intrazelluläre Färbung und Analyse wurden die Zellen aus dem Blut isoliert und für 4 Stunden bei 37°C mit Brefeldin A (10 µg/ml; Sigma) inkubiert. Die Zellen wurden dann mit relevanten Antikörpern gegen Oberflächenantigene (CD3/CD4/CD8) gefärbt, gefolgt von einer Fixierung mit 100 µl Fix & Perm (Cell Fix & Perm; Caltag) für die Dauer von 15 Minuten. Nach zweimaligem Waschen wurden die Zellen in 100 µl Permeabilisierungslösung zusammen mit 1 µl (0,05-1,00 µg) von direkt konjugierten Anti-Zytokin-Antikörpern (IL-2, IL-4, IL-5, IFN-γ, TNF-α) aufgenommen und 15 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Die Zellen wurden erneut gewaschen, in 0,5 ml PBS - FCS (= Phosphatgepufferte Salzlösung- fetales Kälberserum) aufgenommen, und die Fluoreszenz mit dem Durchflusszytometer analysiert (Becton Dickinson FACS Calibur). Definierte Regionen wurden durch Vorwärts- und Seitwärtsstreuung auf spezifische Untergruppen gesetzt und nur Zellen in dieser Region (CD4⁺- und CD8⁺- Lymphozytensubpopulationen) analysiert. Die Durchflusszytometer-Daten wurden mit der Macintosh CellQuest® Analyse-Software (Becton Dickinson) ausgewertet und dokumentiert.

Die daraus entstandenen Daten wurden in Form von schriftlichen Befunden registriert und dokumentiert.

4.2.4 Lungenfunktionsmessung und Blutgasanalyse

Hierzu gehörten die Bestimmung des Peak- Flow- Wertes, der Blutgase vor und nach 6- Minuten- Gehstest sowie der spirometrischen Parameter.

Peak- Flow- Wert

Die Messung des Peak- Flow- Wertes erfolgte jeweils vor und nach jedem einzelnen Oberguss. Die Promovendin lernte die Physiotherapeutinnen in der korrekten Handhabung des Peak- flow- Meters vor Studienbeginn an. Jeder Patient bekam vor der Hydrotherapie- Serie ein eigenes Gerät (Fa. Hagedorn) und wurde von den Physiotherapeutinnen in die Benutzung eingewiesen.

Das Peak- Flow- Meter misst die höchst mögliche Atemflussstärke (in l / min) bei maximal forcierter Expiration. Die Bestimmung hängt stark von der Mitarbeit des Patienten ab. Der Patient wurde angewiesen, so tief wie möglich zu inspirieren und die Luft schnell und stark durch das mit den Lippen fest umschlossene Mundstück zu exhaliieren. Dabei wird eine Kunststoffscheibe auf einem Metallstab gegen den Widerstand einer Feder verschoben und verbleibt auf der erreichten Höchstmarke. Anhand einer Skala sind die erreichten Werte ablesbar. Von je 3 Messungen wurde jeweils der höchste Messwert registriert.

Zusätzlich wurden die Patienten über ihr Befinden während und nach jedem Guss befragt. Dabei wurde besonderen Wert auf Symptome wie Atemnot, Husten, Schwindelgefühl und Herzklopfen gelegt.

Spirometrie

Die Bestimmung der spirometrischen Parameter wurde ebenfalls in der pneumologischen Ambulanz der Klinik für Innere Medizin Jena von dem dortigen Personal durchgeführt. Die Messung erfolgte am Body- Plethysmograph „Masterlab pro“ (Fa. Jaeger). Hier können sowohl die Spirometrie mit Hilfe der Pneumotachographie als auch die Ganzkörperplethysmographie durchgeführt werden.

Da die Durchführung der Untersuchung stark von der Mitarbeit der Patienten abhängt, wurde ihnen der Ablauf der Untersuchung zu Beginn kurz erklärt. Das Mundstück muß mit den Lippen fest umschlossen werden, eine Nasenklemme und das Entfernen lockerer Prothesen sind obligatorisch. Die Messung erfolgte aufrecht sitzend.

Zur den Parametern der Ruhespirometrie gehören die Vitalkapazität (VC), das Atemzugvolumen (AZV) sowie inspiratorisches und expiratorisches Reservevolumen (IRV, ERV). Der Patient wurde aufgefordert, aus der Normalatmung langsam auszuatmen (ERV), langsam bis zum Maximum einzuatmen (VC inspiratorisch) und anschließend maximal auszuatmen (VC expiratorisch).

Die Parameter der forcierten Spirometrie sind vom zeitlichen Verlauf abhängig. Dazu gehören das forcierte, expiratorische Volumen in 1 Sekunde (Einsekundenkapazität, FEV1) und die forcierte Vitalkapazität (FVC). Der Patient wurde aufgefordert, so schnell und so kräftig wie möglich auszuatmen.

Diese Parameter können anhand einer Fluss- Volumen- Kurve dargestellt werden. Auf ihr sind die maximalen Flüsse dargestellt, dazu gehören auch der maximale expiratorische Fluss (PEF) und der maximale expiratorische Fluss bei 50% der forcierten Vitalkapazität (MEF 50). Die Bestimmung der Atemflüsse erfolgte durch den Pneumotachographen. In Analogie zum Ohmschen Gesetz wird der Atemfluss aus der Druckdifferenz ΔP ($\Delta P = P_{\text{vor}} - P_{\text{nach}}$) und dem definierten Widerstand R ($\text{Fluss} = \Delta P / R$) berechnet (Sorichter S, Vogel M, 2002).

Die gemessenen Parameter wurden in Form von maschinellen Ausdrucken übergeben und dokumentiert. Die Höhe der Atemwegsreversibilität der Studienpatienten (Ausschlusskriterium, wenn >12%) wurde von der Promovendin von zuvor erfolgten Untersuchungen aus den Krankenakten der Ambulanz entnommen.

Blutgasanalyse

Die Blutgasanalyse erfolgte in der pneumologischen Ambulanz der Klinik für Innere Medizin Jena durch die dort tätigen medizinisch- technischen- Assistentinnen.

Zur Bestimmung von Sauerstoffpartialdruck, Kohlendioxidpartialdruck und pH- Wert wurde kapilläres Blut aus dem Ohrläppchen entnommen. Davor erfolgte das Auftragen einer hyperämisierenden Salbe. Diese sollte mindestens 10 Minuten einwirken. Bei genügender Hyperämisierung des Ohrläppchens wurde dieses mittels eines Alkoholtupfers gereinigt, danach erfolgte die Punktion mit der Lanzette. Der erste Blutropfen wurde verworfen, danach wurde die Öffnung der heparinisierten Glaskapillare möglichst direkt an die Einstichstelle herangeführt. Die Glaskapillare mußte blasenfrei gefüllt sein. Diese wurde sofort zur Messung der Parameter in einen automatisierten Blutgasanalysator (Radiometer 520) verbracht.

Nach dieser ersten Blutgasanalyse wurde der Patient aufgefordert, fünf Minuten in dem für ihn gewohnten Tempo den langen Gang der Ambulanz auf und ab zu laufen. Danach wurde die zweite Blutgasanalyse durchgeführt. Die gemessenen Parameter erhielt die Promovendin in Form von Ausdrucken zur Dokumentation.

4.2.5 Lebensqualität

Die Beurteilung der Lebensqualität der Patienten im Verlauf der Studie erfolgte mit dem SF 36 (krankheitsübergreifend, generisch) und dem St. George Respiratory Questionnaire - SGRQ (krankheitsspezifisch). Ebenfalls erfragt wurde das subjektive Befinden der Patienten (Patientenurteil) nach der Hydrotherapie- Serie.

SF 36

Die Medical Outcome Study – short form dient der krankheitsübergreifenden Erfassung der Lebensqualität bei bestehender Erkrankung bzw. Verletzung. Die Fragen sind vom Patienten in etwa 10 Minuten zu beantworten.

Der Fragebogen umfasst sowohl wesentliche psychische, physische als auch soziale Aspekte des Wohlbefinden und der Funktionsfähigkeit. Er beurteilt acht Teilbereiche des Erlebens und Verhaltens, diese sind: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheit, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion, psychisches Gesundheitsempfinden, und Veränderung der Gesundheit. Eine weitere Möglichkeit der Beurteilung beinhaltet die Aufteilung der einzelnen Subskalen in zwei Summenskalen, einer für die geistige (MCS = mental component score) und einer für die körperliche Gesundheit (PCS = physical component score).

Die Auswertung des SF 36 erfolgt nach einem vorgegebenen Auswertungsmodus, wobei die einzelnen Punktwerte nach einem bestimmten Muster addiert, gewichtet und in die acht Teilbereiche bzw. zwei Summenskalen transformiert werden. Der erhaltene Zahlenwert liegt auf einer Skala von 0 – 100, wobei ein niedriger Wert eine geringere Stufe der Lebensqualität und ein höherer Wert eine höhere Stufe der Lebensqualität bedeutet.

Alle Werte der acht Teilbereiche werden in Relation zu einer gesunden Population in den USA normiert, wobei diese normierte Population auf der Punkteskala den Wert 50 erhält. Eine derartige Darstellung der Daten ist für die Interpretation und den Vergleich mit Gesunden essentiell.

St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ)

Der SGRQ dient der Ermittlung von Langzeiteffekten bei Therapie von chronischen Atemwegserkrankungen. Er ist als krankheitsspezifisches Instrument in der Lage, Veränderungen der Krankheitsbelastungen im Zeitverlauf sensitiver abzubilden, als generische Instrumente.

Der Patient kann die 51 Fragen in etwa 20 Minuten beantworten.

Der Fragebogen ist unterteilt in 3 Subskalen mit den Bedeutungen: Symptome, Aktivität, Belastungen. Die Auswertung erfolgt ebenfalls durch Addition der Zahlenwerte, die vorher gewichtet werden. Diese gewichteten Werte werden auf eine 100er Skala (Prozentwerte) transformiert. Man erhält die Werte der 3 Subskalen sowie einen Gesamtwert für den Fragebogen, wobei hohe Testwerte eine geringe Lebensqualität repräsentieren und umgekehrt niedrige Testwerte eine hohe Lebensqualität.

Subjektives Befinden nach Hydrotherapie- Serie

Die Befragung der Patienten erfolgte durch die Promovendin zu Messzeitpunkt III (einen Tag nach letztem Oberguss).

Jedem Patienten wurden die Fragen gestellt:

- Wie fühlen sie sich nach der Serie mit kalten Güssen?
- Hat ihnen die Hydrotherapie eine Verbesserung ihres Befindens gebracht?
- Möchten sie die Kaltwasser- Anwendungen zu Hause fortführen?

Die ersten beiden Fragen wurden zusammengefasst als "Patientenurteil nach Hydrotherapie". Der Patient sollte auf einer Skala von -2 (sehr schlecht), -1 (schlecht), 0 (unverändert), +1 (gut), +2 (sehr gut) sein Befinden nach der Serie beurteilen.

Die dritte Frage wurde einzeln behandelt. Mit ihrem Ergebnis kann beurteilt werden, ob die Hydrotherapie von den Patienten auf Dauer angenommen wird und auch im häuslichen Bereich praktikabel ist.

4.2.6 Erfragung der Infekthäufigkeit

Die Promovendin erfragte zu jedem Untersuchungszeitpunkt die Anzahl der Infekte der oberen Luftwege im letzten Vierteljahr bzw. in der Zeit vom vorangegangenen

Untersuchungszeitpunkt bis zum aktuellen Tag. Dabei war als Infekt der oberen Luftwege definiert: Husten, Schnupfen, schlechtes Allgemeinbefinden, eventuell Fieber und Heiserkeit, eventuell aufsuchen eines Arztes und zusätzliche Medikamenteneinnahme. Die Dokumentation erfolgte anhand einer Tabelle.

4.3 Statistik

Die erhobenen Daten wurden zunächst aufgrund der geringen Fallzahl mit dem Shapiro- Wilk- Test auf Normalverteilung getestet. Eine Normalverteilung war in der Mehrzahl nicht gegeben. Daher erfolgte die statistische Auswertung mit nicht-parametrischen (verteilungsunabhängigen) Tests. Hierzu wurde einerseits der Wilcoxon- Test als paarweiser Rangtest und andererseits der Friedman- Test zur Untersuchung von tendenziellen Veränderungen verwendet.

Zunächst wurde der Friedman- Test als globaler Suchtest für mehr als zwei verbundene Stichproben durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf $p \leq 0,05$ festgelegt. Mittels Wilcoxon- Test für zwei verbundene Stichproben erfolgte die Prüfung auf Verteilungsunterschiede der Messwerte zwischen den einzelnen Zeitpunkten. Das Signifikanzniveau wurde ebenfalls auf $p \leq 0,05$ festgelegt.

Die statistischen Berechnungen wurden mit dem PC- Programmpaket SPSS 9.0 (Statistical Package for Social Science) (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) durchgeführt. Die graphischen Darstellungen erfolgten mittels Microsoft- Excel, Version 98 (Microsoft Corp., Redmont, Washington, USA).

5. Ergebnisse

5.1 Patienten

Zum Zeitpunkt der Rekrutierung lag im Mittel (MV) ein Schweregrad II der COPD vor, mit einem FEV1 = 50 - 80 % des Solls = mittelgradige COPD. Dieser Schweregrad blieb während der gesamten Studie im Mittel erhalten. Keiner der rekrutierten Patienten zeigte ein typisches Bild der beiden Extremvarianten der COPD ("Blue bloater", "Pink puffer"), die wesentlich von der Konstitution geprägt werden (Pforte A, 2002, Hien P, 2000). Der BMI lag zum Zeitpunkt der Rekrutierung im Mittel (Median) im Bereich von "Übergewicht" (26 kg/m²).

Die Ausschlusskriterien verhinderten die Rekrutierung von Patienten mit schweren Begleiterkrankungen, zu denen auch das Schlafapnoe- Syndrom (Overlap- Syndrom) gerechnet wurde, somit konnten diese als Einflussfaktoren auf die COPD-Erkrankung vernachlässigt werden. Sie haben jedoch bei Bestehen (dabei sind ebenfalls konstitutionelle Aspekte bedeutsam) einen fatalen Einfluss auf die Prognose der COPD.

Vier der 20 Patienten litten an Rückenbeschwerden, an Kniebeschwerden infolge Operation eines Gelenksergusses sowie an einer Gehbehinderung infolge Hüftoperation. Diese Einschränkung der Lokomotion ist ein wichtiger Einflussfaktor auf die 6- Minuten- Gehstrecke und die Lebensqualität.

Es wurden 17 Männer und 3 Frauen mit COPD in die Studie eingeschlossen, diese Verteilung reflektiert relativ genau das Geschlechterverhältnis von 5 : 1 bei der geschlechtsabhängigen Erkrankungshäufigkeit der COPD.

Die bei Rekrutierung erfragte Anzahl der pack- years schwankte erheblich zwischen 15 (Minimum) und 60 (Maximum). Daraus können sich unterschiedlich starke Schädigungen des Bronchialepithels ableiten lassen. Zum Zeitpunkt der Hydrotherapieserie rauchten nach eigenen Angaben noch 2 Patienten gelegentlich (1 männlich, 1 weiblich). Die Patientin gab noch während der Hydrotherapie- Serie das Rauchen auf. Der Patient rauchte noch zum letzten Kontrollzeitpunkt (KP IV). Das Rauchen direkt vor oder nach einer Wasseranwendung kann jedoch deren Wirkung vollkommen aufheben (Bachmann RM, Burghard L, 1986), die positive Wirkung der Gefäßerweiterung und der konsensuellen Reaktion kann komplett unterdrückt sein.

Alle Patienten nahmen während des Studienzeitraumes ihre übliche Medikation ein. Diese wurde möglichst nicht verändert, außer bei einer starken Exazerbation (siehe Tabelle 26: Anzahl der Infekte). Dann wurde von den betreuenden Ärzten der pneumologischen Ambulanz der Klinik Innere Medizin IV ein Antibiotikum verordnet sowie kurzzeitig eine häufigere Anwendung der bestehenden Medikamente empfohlen, ein orales Glucokortikoid mußte keinem der Studienpatienten verordnet werden.

Das Lebensalter der Studienpatienten lag im Mittel (Median) bei 64 Jahren. Das höhere Lebensalter hat auf das Auftreten von Begleiterkrankungen, die den Verlauf der bestehenden COPD- Erkrankung verschlechtern können, sowie auf die Lebensqualität einen großen Einfluss (Pforte A, 2002).

5.2 Veränderung der Zielparameter im Serienverlauf

5.2.1 Lungenfunktion

5.2.1.1 Spirometrie- Parameter

Um den Verlauf der Spirometrie- Parameter im Studienverlauf graphisch besser darzustellen, wurden Liniendiagramme verwendet. Die Kontrollzeitpunkte (KP) wurden als Punkte markiert.

Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde (FEV1)

Die Höhe der FEV1- Parameter ist entscheidend dafür, welches Stadium der COPD (nach GOLD- Initiative) vorliegt (siehe Tabelle 2).

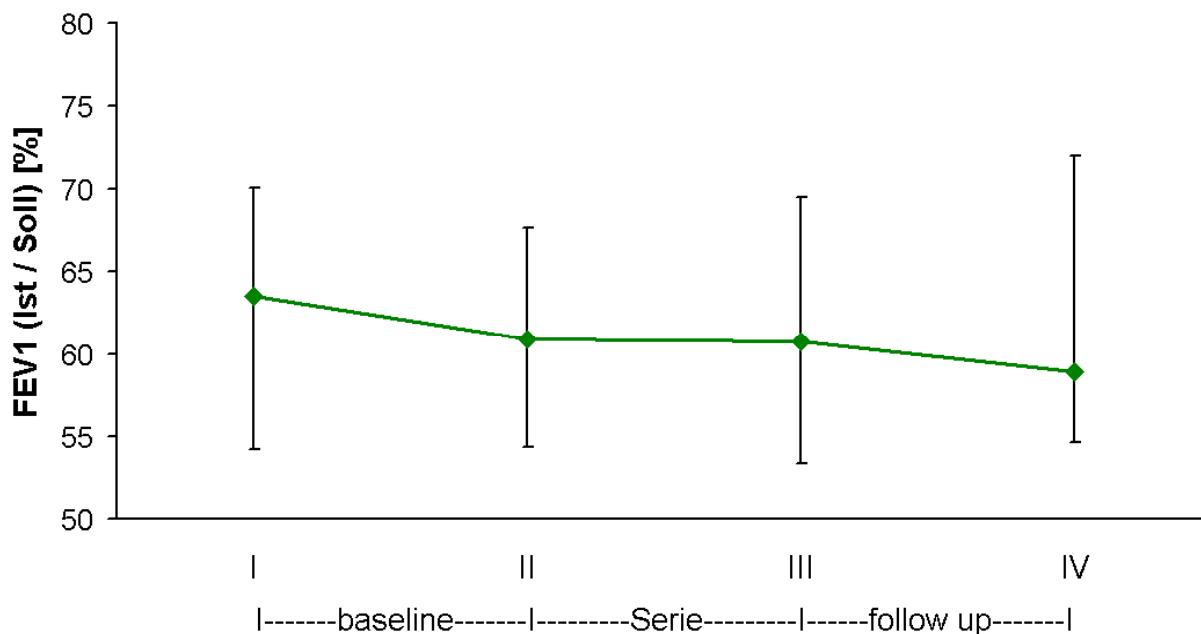


Abbildung 5: Verlauf der FEV1- Parameter [Ist/ Soll in %] im Beobachtungszeitraum, Median, I. u. III. Quartil, n = 20.

Tabelle 9: FEV1- Parameter im Studienverlauf, n = 20.

		K o n t r o l l z e i t p u n k t			
		I	II	III	IV
FEV1 (Ist/Soll) [%]	Minimum	40,10	34,50	41,50	39,60
	I.Quartil	54,23	54,40	53,35	54,65
	Median	63,55	60,95	60,8	58,95
	III.Quartil	70,10	67,68	69,48	72,08
	Maximum	82,90	102,0	97,30	98,60

Die FEV1- Werte veränderten sich im Verlauf der Studie nicht signifikant. Es kam im Mittel (Median) zu einer tendentiellen Abnahme der FEV1- Parameter im gesamten Studienverlauf um 7%.

Die Werte lagen zu den Kontrollzeitpunkten zwischen 59 und 63,5% des Solls, das entspricht einem Stadium II der COPD (nach GOLD- Initiative).

Vitalkapazität (VC)

Die Vitalkapazität ist das nach maximaler Expiration eingeatmete Atemvolumen, sie ist häufig bei obstruktiven Lungenerkrankungen erniedrigt.

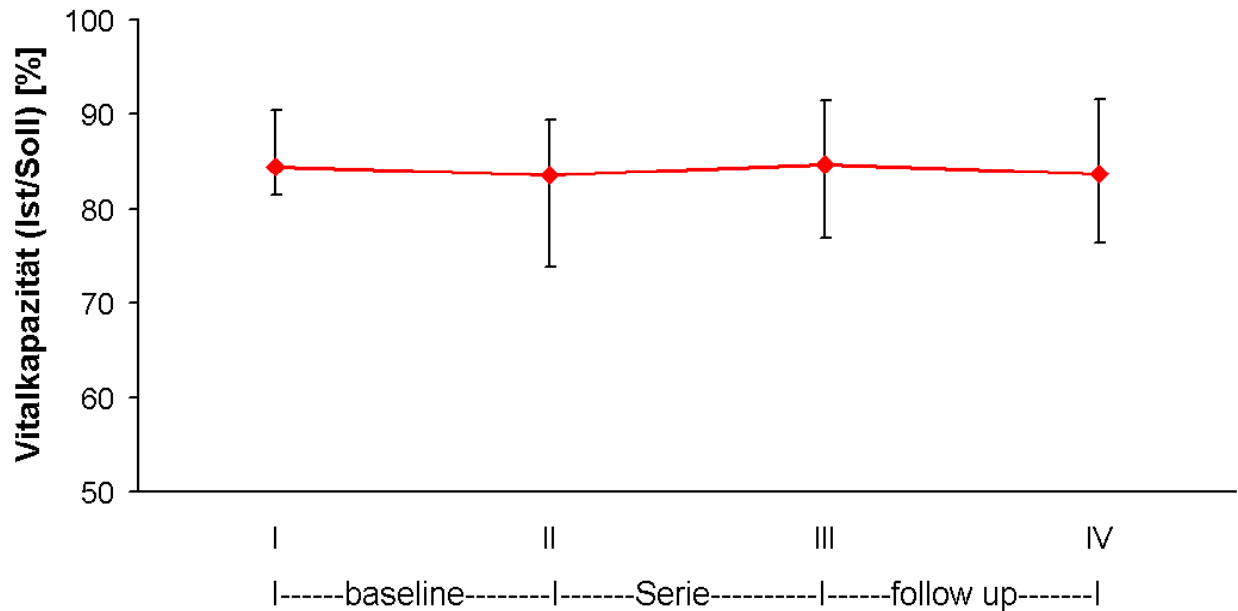


Abbildung 6: Verlauf der VC- Parameter [Ist/ Soll in %] im Beobachtungszeitraum, Median, I. u. III. Quartil, n = 20.

Tabelle 10: Parameter der Vitalkapazität im Studienverlauf, n = 20.

		K o n t r o l l z e i t p u n k t			
		I	II	III	IV
VC (Ist/Soll) [%]	Minimum	62,50	58,00	61,10	56,00
	I.Quartil	81,53	73,85	77,00	76,48
	Median	84,55	83,60	84,70	83,75
	III.Quartil	90,45	89,43	91,43	91,55
	Maximum	98,40	108,4	108,1	111,7

Die Vitalkapazität veränderte sich im Verlauf der Studie nicht signifikant. Die Parameter lagen im gesamten Studienzeitraum zwischen 83,6 und 84,7 % des Solls (Median).

Tiffeneau- Index (FEV1 / IVC)

Der Tiffeneau- Index als Quotient aus forciertem expiratorischen Volumen in 1 Sekunde und inspiratorischer Vitalkapazität liegt bei Patienten mit COPD unter 70 % des Solls (nach GOLD- Initiative).

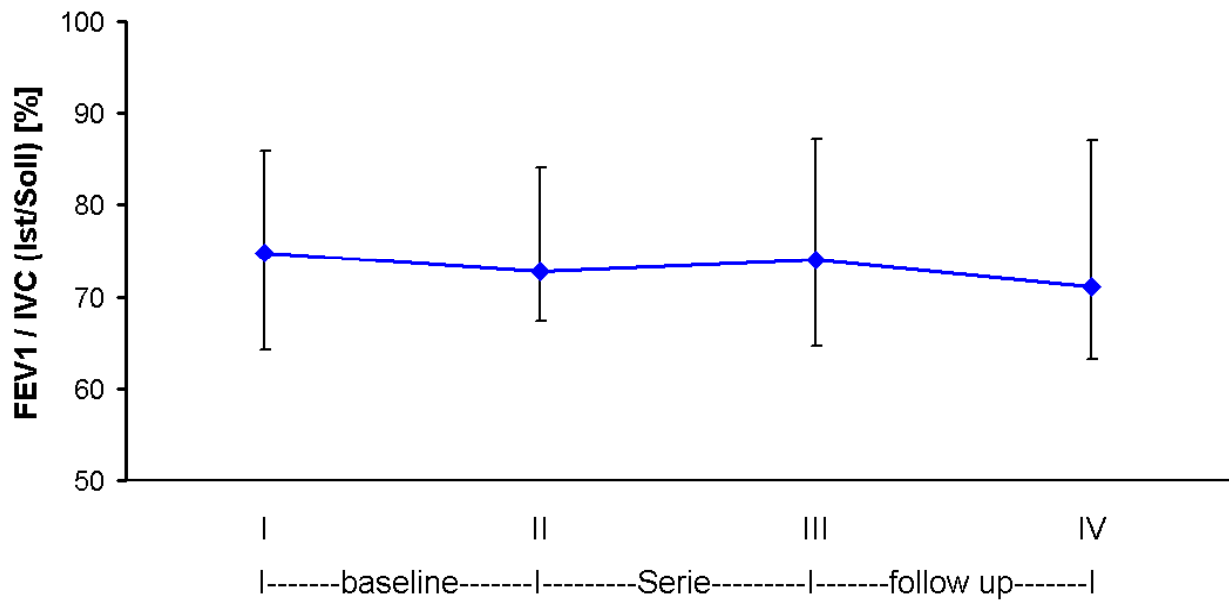


Abbildung 7: Verlauf der Parameter des Tiffeneau- Index [Ist/ Soll in %] im Studienzeitraum, Median, I. u. III. Quartil, n = 20.

Tabelle 11: Parameter des Tiffeneau- Index im Studienverlauf, n = 20.

		K o n t r o l l z e i t p u n k t			
		I	II	III	IV
FEV1 / IVC (Ist/Soll) [%]	Minimum	46,80	54,80	46,00	50,80
	I.Quartil	64,25	67,40	64,68	63,23
	Median	74,85	72,75	74,05	71,10
	III.Quartil	85,90	84,10	87,23	87,10
	Maximum	92,60	100,1	95,20	93,60

Im Verlauf der Studie änderte sich der Tiffeneau- Index nicht signifikant.

Er lag im gesamten Beobachtungszeitraum zwischen 72,7 und 74,8 % des Solls (Median). Damit waren die Werte bei diesen COPD- Patienten geringfügig höher, als die für eine obstruktive Ventilationsstörung typischen Werte von < 70% des Solls.

5.2.1.2 Blutgase

Die Messung der Blutgase erfolgte jeweils vor und nach 6 - Minuten - Gehtest. Aus diesem Grund wurden die Werte "vor" und "nach" für einen Blutgas- Parameter in einem Diagramm dargestellt.

pH - Wert

Der pH- Wert des Blutes spiegelt die metabolischen Wirkungen von Ventilationsstörungen wieder. Ein erniedrigter pH- Wert zeigt eine erhöhte CO₂- Konzentration im Blut an. Steigt der pH- Wert an, kann dies auf eine verbesserte Abatmung des CO₂ hindeuten.

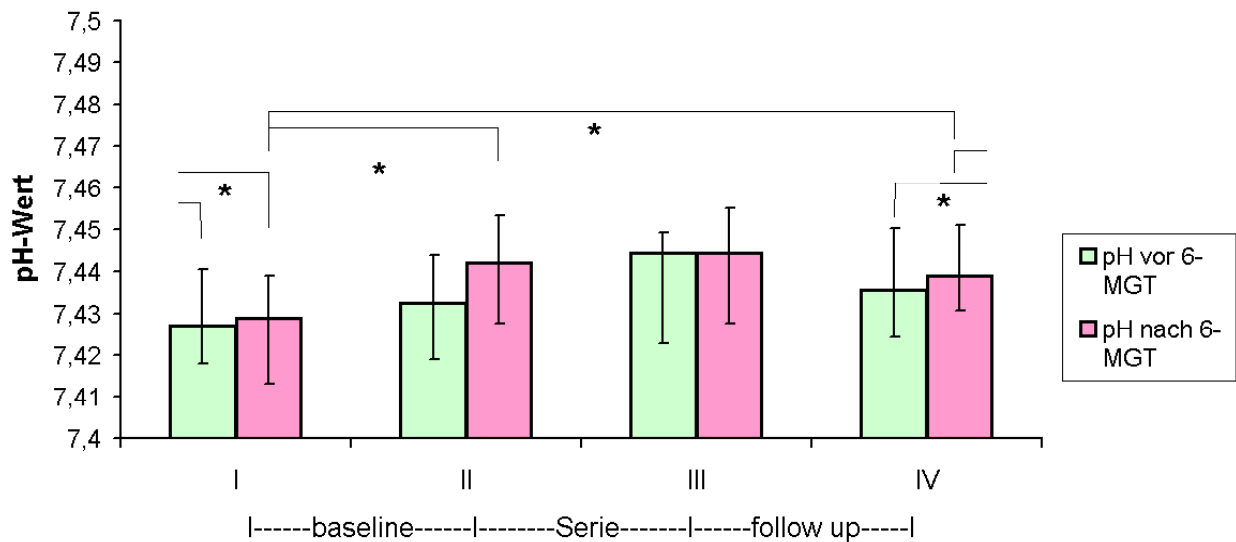


Abbildung 8: Verlauf des pH - Werts im Beobachtungszeitraum, Vergleich der Werte vor und nach 6- Minuten- Gehtest, Median, I. u. III. Quartil, n = 20, * p ≤ 0,05.

Tabelle 12: pH- Werte im Studienverlauf vor und nach 6- MGT, n = 20,

fett: signifikante Änderung zum Vorwert.

		Kontrollzeitpunkt			
		I	II	III	IV
pH-Wert vor 6-MGT	Minimum	7,382	7,404	7,395	7,393
	I.Quartil	7,418	7,419	7,422	7,424
	Median	7,427	7,432	7,445	7,435
	III.Quartil	7,440	7,444	7,449	7,450
	Maximum	7,464	7,468	7,466	7,477
pH-Wert nach 6-MGT	Minimum	7,395	7,388	7,393	7,413
	I.Quartil	7,413	7,427	7,427	7,430
	Median	7,429	7,442	7,444	7,439
	III.Quartil	7,439	7,453	7,455	7,451
	Maximum	7,468	7,477	7,469	7,484

Ein tendentieller Anstieg der pH - Werte (Median) vor und nach dem 6- Minuten-Gehtest (6- MGT) um insgesamt 2,3 bzw. 2,0% war im Verlauf der ersten beiden Kontrollzeiträume (Vorlauf und Serie) zu verzeichnen. Beide Werte stiegen im Zeitraum der Serie an und erreichten zu KP III einen gleich hohen Wert (7,445). Im Nachbeobachtungszeitraum (follow up) fielen sie tendentiell ab (auf 7,435 bzw. 7,439) und erreichten dabei nicht wieder die Ausgangswerte. Dabei war der pH-Wert vor 6- MGT außer zu KP III jeweils niedriger, als der pH- Wert nach 6- Minuten-Gehtest.

Signifikanz ergab sich im Anstieg des ph- Wertes nach 6- MGT zwischen KP II und III ($p = 0,031$) und dem dazugehörigen Friedman- Test ($p = 0,012$). Außerdem waren die Werte vor und nach 6- MGT zwischen KP IV und KP I signifikant verschieden ($p = 0,04$ bzw. $p = 0,004$).

Faßt man die Ergebnisse zusammen, zeigt sich, dass es zu den KP II und III zu einem teilweise signifikanten Anstieg der pH- Werte vor und nach 6- MGT kam, wobei zu KP IV die Werte wieder abfielen, dabei aber signifikant höher lagen, als die Ausgangswerte von KP I. Der pH- Wert vor 6- MGT lag zu KP I, II und IV unter dem pH- Wert nach 6- MGT (kein signifikanter Unterschied), zu KP III waren beide Werte gleich.

Sauerstoff- Partialdruck

Die obstruktive Ventilationsstörung bei COPD führt durch Abnahme der Atmungseffektivität zu einem erniedrigtem Sauerstoff- Partialdruck des Blutes. Dies

wirkt sich auf alle Organe des Organismus im Sinne eines verminderten Sauerstoffangebotes aus.

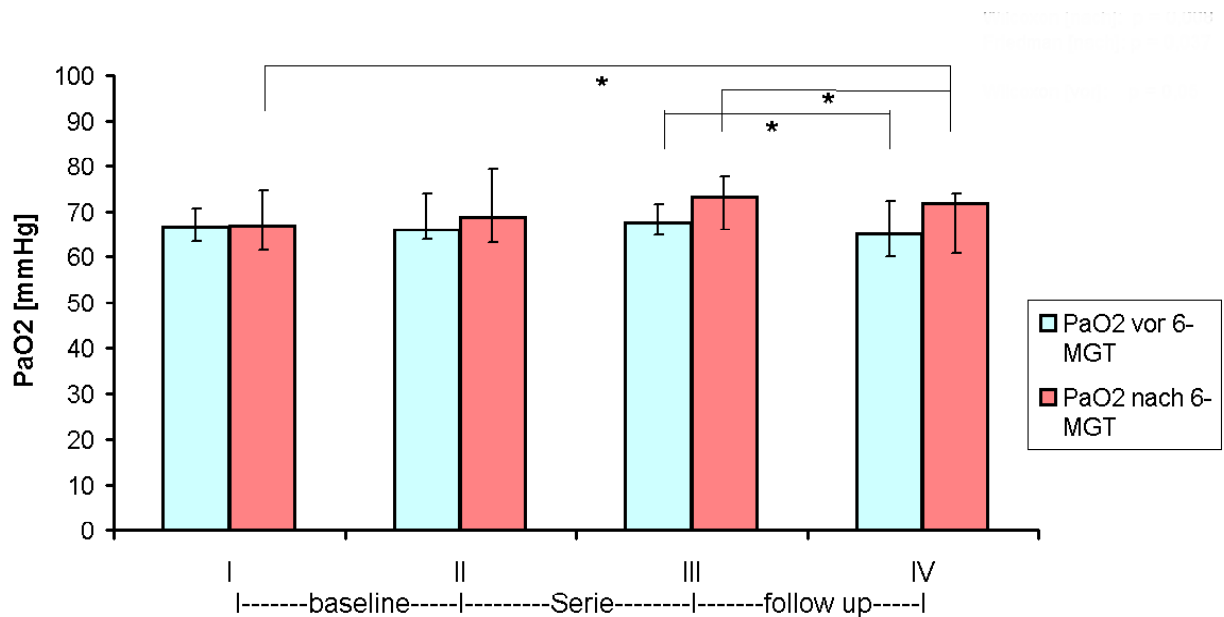


Abbildung 9: Verlauf des Sauerstoff- Partialdruckes [mmHg] im Beobachtungszeitraum, Vergleich vor und nach 6- MGT, Median, I. u. III. Quartil, n = 20, * p ≤ 0,05.

Tabelle 13: PaO₂- Parameter im Studienverlauf vor und nach 6- MGT, n = 20
fett: signifikante Änderung zum Vorwert.

		K o n t r o l l z e i t p u n k t			
		I	II	III	IV
PaO₂ vor 6-MGT [mmHg]	Minimum	54,60	58,30	58,30	58,10
	I.Quartil	63,35	63,72	64,62	60,05
	Median	66,20	66,00	67,60	64,95
	III.Quartil	70,50	73,78	71,60	72,32
	Maximum	82,60	79,10	82,50	82,40
PaO₂ nach 6-MGT [mmHg]	Minimum	10,59	54,60	57,80	9,63
	I.Quartil	61,45	63,15	65,87	60,62
	Median	66,90	68,60	73,15	71,80
	III.Quartil	74,60	79,25	77,75	73,90
	Maximum	90,90	92,20	83,40	81,00

Im Verlauf der Studie lagen die Werte des PaO₂ (Median) zwischen 66 und 67,6 mmHg (vor 6- MGT) bzw. zwischen 67 und 73 mmHg (nach 6- MGT). Dies

entspricht der unteren Grenze der Normwerte für diesen altersabhängigen Blutgas-Parameter.

In den ersten beiden Beobachtungszeiträumen (Vorlauf und Serie) kam es zu einem tendentiellen Anstieg des PaO₂ vor und nach dem 6- MGT um 2 % (KP I - II) bzw. 9 % (KP II - III). Im Nachbeobachtungszeitraum (follow up, KP III - IV) fielen beide Parameter signifikant ab (um 4 % bzw. 2 %, p = 0,05 bzw. p = 0,01). Dabei fiel der PaO₂ vor 6- MGT um 2 % unter den Ausgangswert von KP I, der PaO₂ nach 6- MGT erreichte einen signifikant höheren Wert (um 7 %) als den Ausgangswert von KP I (Friedman- Test, p = 0,04) .

Bemerkenswert ist, dass zu Beginn der Studie (KP I) beide Parameter vor und nach 6- MGT etwa gleich hoch waren, im Verlauf der Studie der PaO₂ nach 6- MGT jedoch jeweils höhere Werte erreichte (ohne Signifikanz zu erreichen), die zu KP III und IV über 70 mmHg (73 u. 71 mmHg) lagen.

Kohlendioxid- Partialdruck

Der Kohlendioxid- Partialdruck gibt zusammen mit dem Sauerstoff- Partialdruck Auskunft über die Stärke der Ventilationsstörung. Erhöhte PaCO₂- Werte zeigen eine Insuffizienz der Atemmuskulatur an.

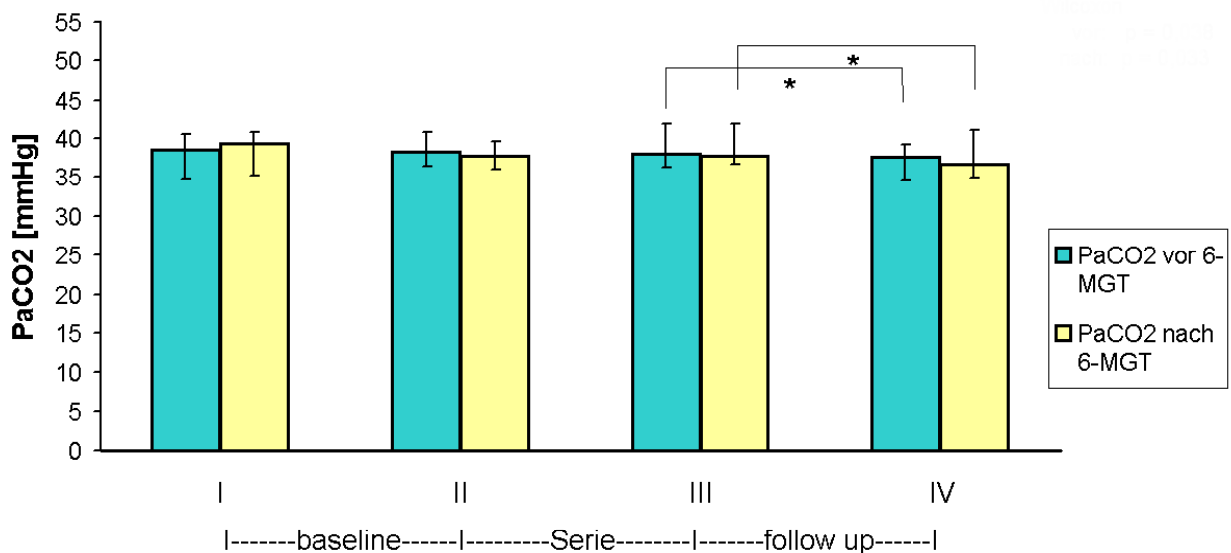


Abbildung 10: Verlauf des Kohlendioxid- Partialdruckes [mmHg] im Beobachtungszeitraum, Vergleich vor und nach 6- MGT, Median, I. u. III. Quartil, n = 20, * p ≤ 0,05.

Tabelle 14: PaCO₂- Parameter im Studienverlauf vor und nach 6- MGT, n = 20,
fett: signifikante Änderung zum Vorwert.

		K o n t r o l l z e i t p u n k t			
		I	II	III	IV
PaCO₂ vor 6-MGT [mmHg]	Minimum	32,00	30,70	32,10	31,60
	I.Quartil	34,85	36,42	36,22	34,70
	Median	38,60	38,25	38,00	37,55
	III.Quartil	40,60	40,82	41,88	39,20
	Maximum	43,80	43,70	45,50	46,00
PaCO₂ nach 6-MGT [mmHg]	Minimum	33,30	28,10	32,50	32,50
	I.Quartil	35,15	35,95	36,62	34,92
	Median	39,40	37,70	37,70	36,60
	III.Quartil	40,85	39,55	41,90	41,07
	Maximum	46,30	45,50	45,80	44,50

Die Werte des PaCO₂ lagen im Beobachtungszeitraum zwischen 36,6 und 41,8 mmHg (Median). Dieser Wert liegt im Normbereich.

Im Verlauf der gesamten Studie erfolgte ein kontinuierlicher, teilweise signifikanter Abfall der PaCO₂- Werte vor und nach 6- MGT. Dabei war ein stärkerer Abfall der Werte nach 6- MGT gegenüber den Werten vor 6- MGT zu verzeichnen (insgesamt um 8 % bzw. um 3 % im Beobachtungszeitraum). Während der PaCO₂ nach 6- MGT zu KP I noch höhere Werte, als der PaCO₂ vor 6- MGT erreichte (um 1 mmHg), zeigte er zu allen folgenden Kontrollzeitpunkten niedrigere Werte (um 0,5 vs. 0,5 vs. 1 mmHg). Dieser Unterschied war nicht signifikant.

Signifikant war der Abfall der Parameter vor und nach 6- MGT zwischen KP III und KP IV (p = 0,04 bzw. p = 0,03). Diese lagen 3 bzw. 7% unter den Ausgangswerten von KP I.

5.2.2 Routinelabor

5.2.2.1 Blutsenkungsgeschwindigkeit und C- reaktives Protein

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit und das C- reaktive Protein zeigen Entzündungen und Infektionen im Organismus an. Bei der COPD kann v.a. eine Zunahme des CRP relativ schnell auf eine aktive Infektexazerbation hinweisen.

Im Studienverlauf ergaben sich für die Entzündungsparameter BSG nach der 1. Stunde und CRP keine signifikanten Änderungen.

CRP

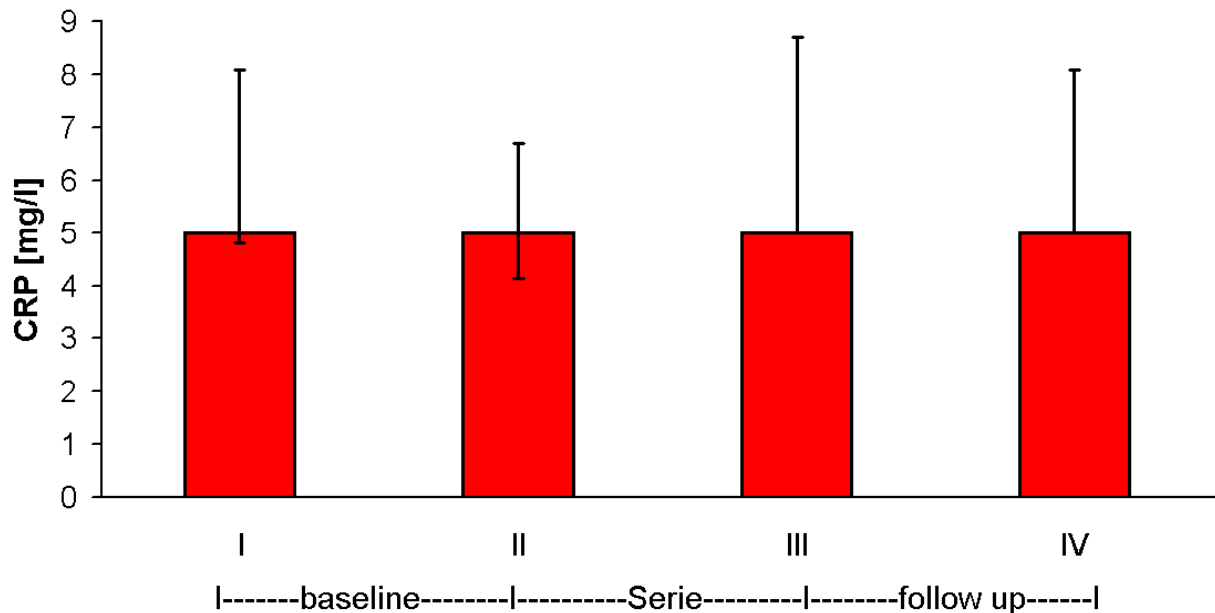


Abbildung 11: Verlauf des CRP [mg/l] im Beobachtungszeitraum, Median, I. u. III. Quartil, n = 20.

Das CRP lag im gesamten Beobachtungszeitraum im Mittel bei <5,0 mg / l (MV). Das entspricht dem Normalwert und ist ein Zeichen dafür, dass keine akuten Exazerbationen bei dieser Patientenklientel bestanden.

BSG

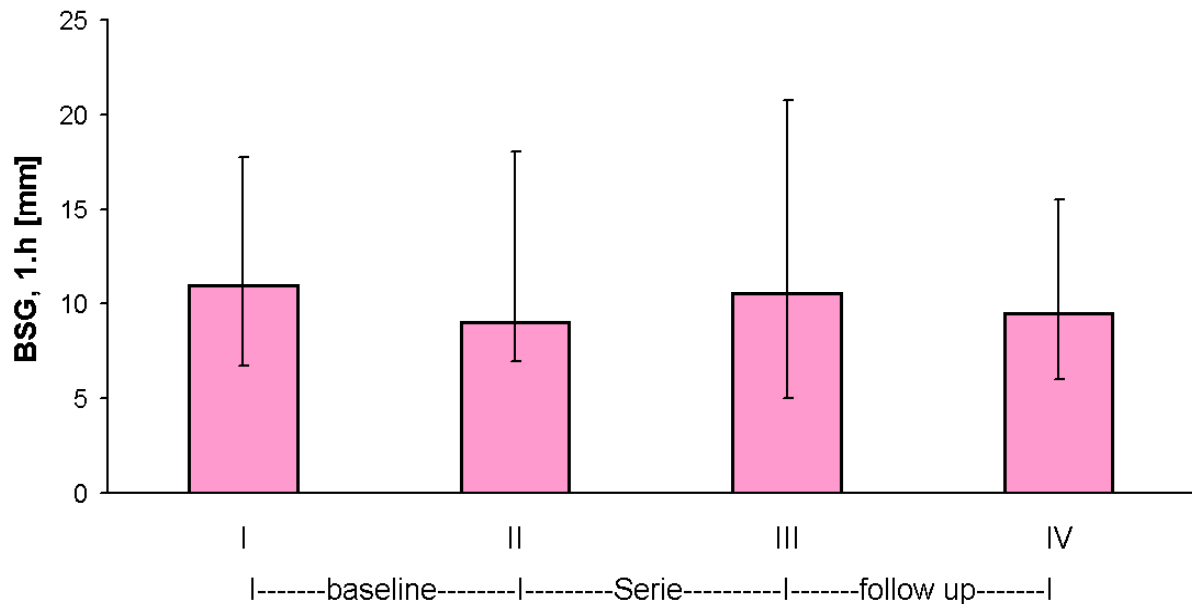


Abbildung 12: Verlauf der BSG, 1. h [mm] im Beobachtungszeitraum, Median, I. u. III. Quartil, n = 20.

Tabelle 15: Werte von BSG, 1.h und CRP im Studienverlauf, n = 20.

		Kontrollzeitpunkt			
		I	II	III	IV
CRP [mg/l]	Minimum	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0
	I.Quart.	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0
	Median	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0
	III.Quart.	5,2	5,9	<5,0	<5,0
	Maximum	8,1	6,7	8,7	8,1
BSG [mm], 1.h	Minimum	4,0	5,0	2,0	2,0
	I.Quartil	6,8	7,0	5,0	6,0
	Median	11,0	9,0	10,5	9,5
	III. Quartil	17,8	18,0	20,8	15,5
	Maximum	35,0	42,0	38,0	49,0

Die BSG nach der 1. Stunde lag im gesamten Studienzeitraum zwischen 9,0 und 11,0 mm (Median). Die Normwerte für die BSG der 1. Stunde bei Männern liegen zwischen 3 und 8 mm und bei Frauen zwischen 3 und 10 mm (Jakob M, 2000).

Da in dieser Studie der Anteil der Männer bei 85 % lag, ist die BSG mit durchschnittlich 10 mm als gering erhöht anzusehen.

5.2.2.2 Leukozyten und Differentialblutbild

Leukozyten

Die Leukozyten dienen der spezifischen und unspezifischen Immunabwehr. Eine Zunahme ihrer Anzahl kann auf Infektionsvorgänge im Organismus hinweisen.

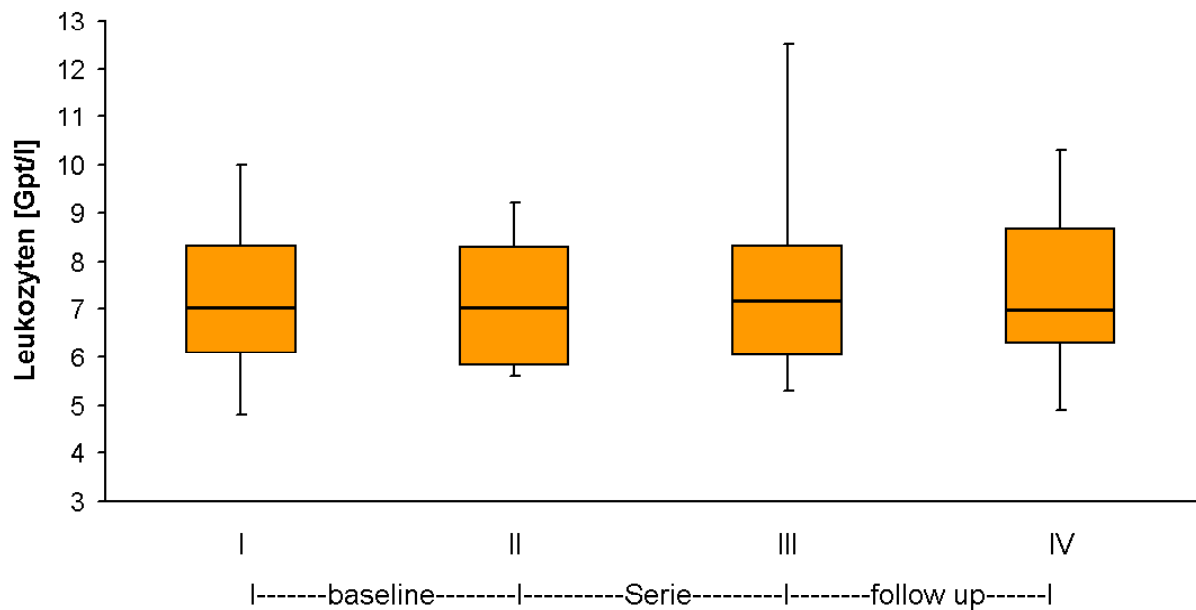


Abbildung 13: Verlauf der Leukozytenzahl im Beobachtungszeitraum [Gpt/l], Median, I. u. III. Quartil, n = 20.

Tabelle 16: Leukozytenzahl im Studienverlauf, n = 20.

		K o n t r o l l z e i t p u n k t			
		I	II	III	IV
Leukozyten in Gpt/l	Minimum	4,8	5,6	5,3	4,9
	I. Quartil	6,075	5,8	6,025	6,275
	Median	7	7	7,15	6,95
	III. Quartil	8,325	8,3	8,325	8,675
	Maximum	10	9,2	13,5	10,3

Im Verlauf der Hydrotherapie- Serie (zwischen KP II und KP III) stieg die Leukozytenzahl um 2% (Median) an. Während sie im Nachbeobachtungszeitraum um 4 % abfiel, damit lag sie 2% unter dem Ausgangswert von KP I. Diese Veränderungen waren nicht signifikant. Die Werte lagen im Beobachtungszeitraum zwischen 6,95 und 7,15 Gpt/l und damit im Normbereich, der 4,8 bis 10 Gpt/l beträgt.

Differentialblutbild

Die Zellen des Differentialblutbildes wurden in absoluten Zahlen und relativen Anteilen bestimmt. Zur graphischen Darstellung wurden ausschließlich die absoluten Werte verwendet. Am Ende dieses Kapitels befindet sich eine Tabelle, die die absoluten mit den relativen Werten vergleicht.

Monozyten

Monozyten werden zu Makrophagen bzw. antigenpräsentierenden Zellen, die Antigene beseitigen und diese anderen immunkompetenten Zellen präsentieren. Sie können durch die Zytokine IL-4 und IFN- γ der T- Lymphozyten aktiviert werden (Roitt I et al., 1995).

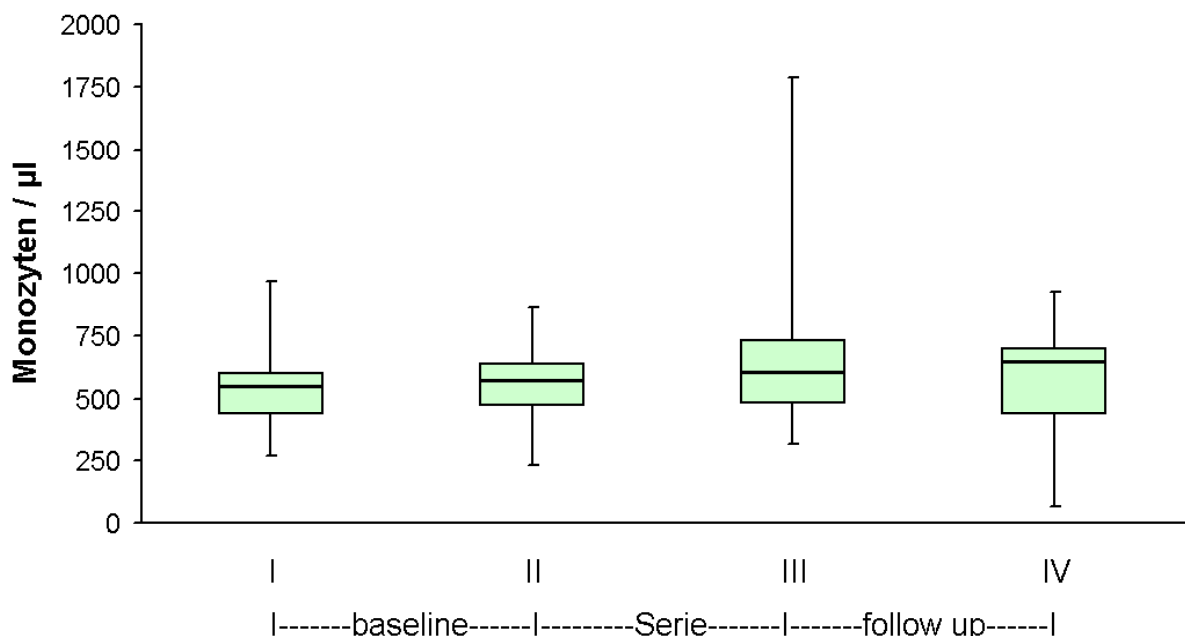


Abbildung 14: Verlauf der absoluten Zahl der Monozyten [pro μ l], Median, I. u. III. Quartil, n = 20.

Signifikante Veränderungen der absoluten Zahl sowie des relativen Anteils der Monozyten im Differentialblutbild waren nicht zu erkennen. Die absolute Monozytenzahl (Median) stieg im Studienverlauf tendentiell um insgesamt 18% (zwischen KP I und KP IV) an. Die absoluten Werte der einzelnen Kontrollzeitpunkte (Median) lagen im Normbereich von 0 - 800 Monozyten pro μl Blut. Der relative Anteil der Monozyten an Leukozyten lag mit 7 – 8% leicht über dem Normbereich von 2 – 6%.

Eosinophile Granulozyten

Eosinophile Granulozyten treten gehäuft bei allergischen Erkrankungen auf. Somit sind sie für die COPD- Erkrankung weniger relevant, als für das Asthma bronchiale (Roitt I et al., 1995).

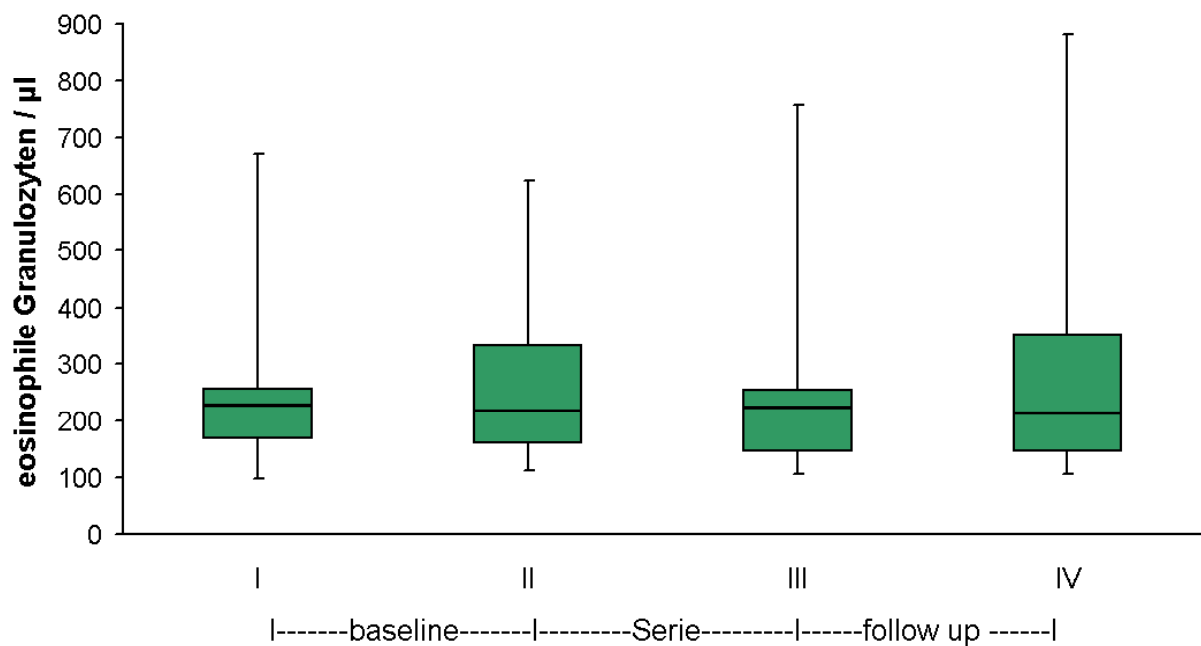


Abbildung 15: Verlauf der absoluten Zahl der eosinophilen Granulozyten [pro μl Blut]
Median, I. u. III. Quartil, n = 20.

Die eosinophilen Granulozyten zeigten keine signifikanten Schwankungen im Studienverlauf. Dabei lag der Wert zu KP IV (Median) um 6% unter dem Ausgangswert von KP I. Die Werte lagen zu den einzelnen Kontrollzeitpunkten im Normbereich von 0- 450 Eosinophilen pro μl Blut bzw. 2 – 4% der Leukozyten.

Neutrophile Granulozyten

Die neutrophilen Granulozyten dienen vor allem der Phagozytose von Mikroorganismen. Sie werden als pathognomisch für die COPD angesehen, da sie bei Erkrankten in größerer Anzahl im Bronchialepithel gefunden wurden (Pforte A, 2002, Stankiewicz W et al. 2002).

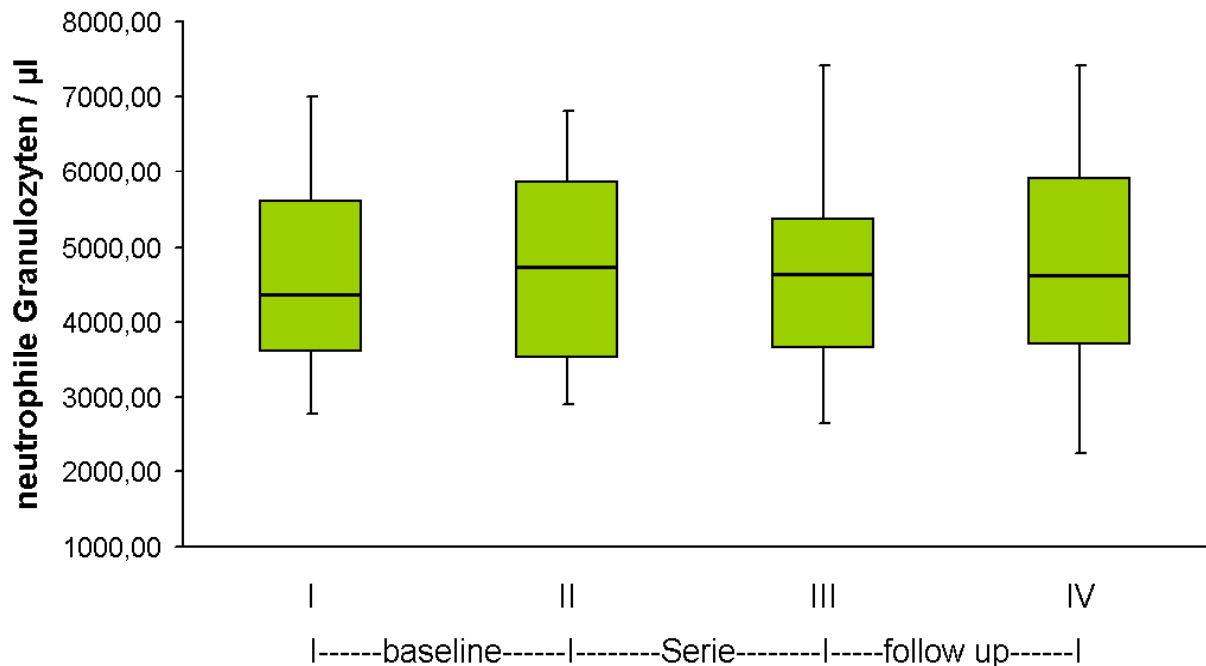


Abbildung 16; Verlauf der absoluten Zahl der neutrophilen Granulozyten [pro µl], Median, I. u. III. Quartil, n = 20.

Die Veränderungen der absoluten Zahl der Neutrophilen waren nicht signifikant. Sie nahm im Vorlaufzeitraum (baseline) tendentiell um 8% (von 4353 auf 4705 pro µl, Median) zu. Danach erfolgte zu KP III ein tendentieller Abfall um 2% auf 4624 pro µl. Auch zu Zeitpunkt KP IV fiel die Neutrophilenzahl nicht wieder auf den Ausgangswert, sondern blieb etwa auf dem Niveau von KP III.

Der relative Anteil der Neutrophilen an den Leukozyten fiel im Zeitraum der Serie signifikant ($p = 0,01$) um 6% ab. Danach stieg er tendentiell im Nachbeobachtungszeitraum wieder um 5% an.

Die Werte zu den einzelnen Kontrollzeitpunkten lagen im Normbereich von 1800 - 7700 pro µl Blut bzw. von 55 – 70% der Leukozyten.

Lymphozyten

Die Lymphozyten dienen der spezifischen humoralen und zellulären Immunabwehr. Sie produzieren zahlreiche Zytokine, wie zum Beispiel: IL-2, IFN- γ , IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 und beeinflussen damit andere immunkompetente Zellen (Roitt I et al., 1995, Pforte A, 2002).

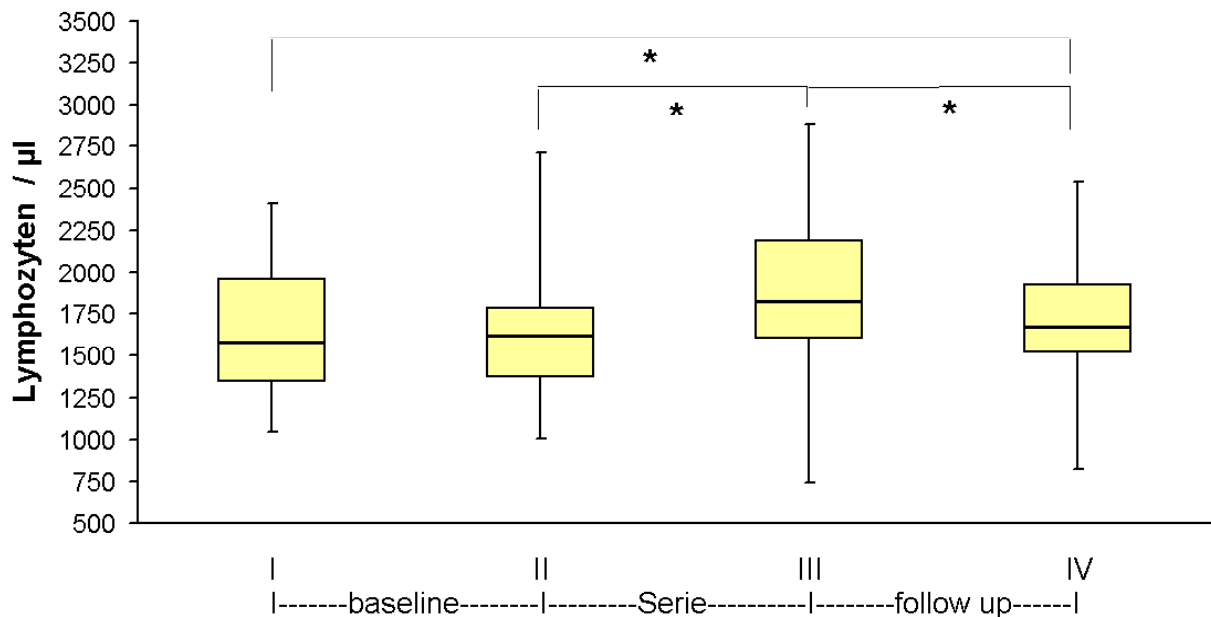


Abbildung 17; Verlauf der absoluten Zahl der Lymphozytenzyten [pro μ l], Median, I. u. III. Quartil, $n = 20$, * $p \leq 0,05$.

Die absolute Anzahl der Lymphozyten zeigte im Studienverlauf signifikante Veränderungen. Der Friedman-Test war mit $p = 0,01$ signifikant. Es kam zu einem tendentiellen Anstieg um 2% (KP I - KP II) und einem signifikanten Anstieg ($p = 0,01$) um 13% (KP II - KP III) von 1575 (KP I) auf 1613 auf 1819 (Median) pro μ l Blut. Im Nachbeobachtungszeitraum erfolgte ein signifikanter Abfall ($p = 0,04$) der Lymphozyten um 8% auf 1666 pro μ l, der Ausgangswert wurde nicht erreicht.

Der relative Anteil der Lymphozyten im Differentialblutbild stieg im Zeitraum der Hydrotherapie-Serie signifikant ($p = 0,03$) um 6% an, danach fiel er tendentiell auf den gleichen Wert von KP I und KP II zurück.

Insgesamt lag die Lymphozytenzahl zu allen Kontrollzeitpunkten im Normbereich von 1000 - 4800 pro μl Blut. Der relative Anteil an den Leukozyten befand sich mit Werten von 23,5 bzw. 25% an der unteren Grenze des Normbereiches.

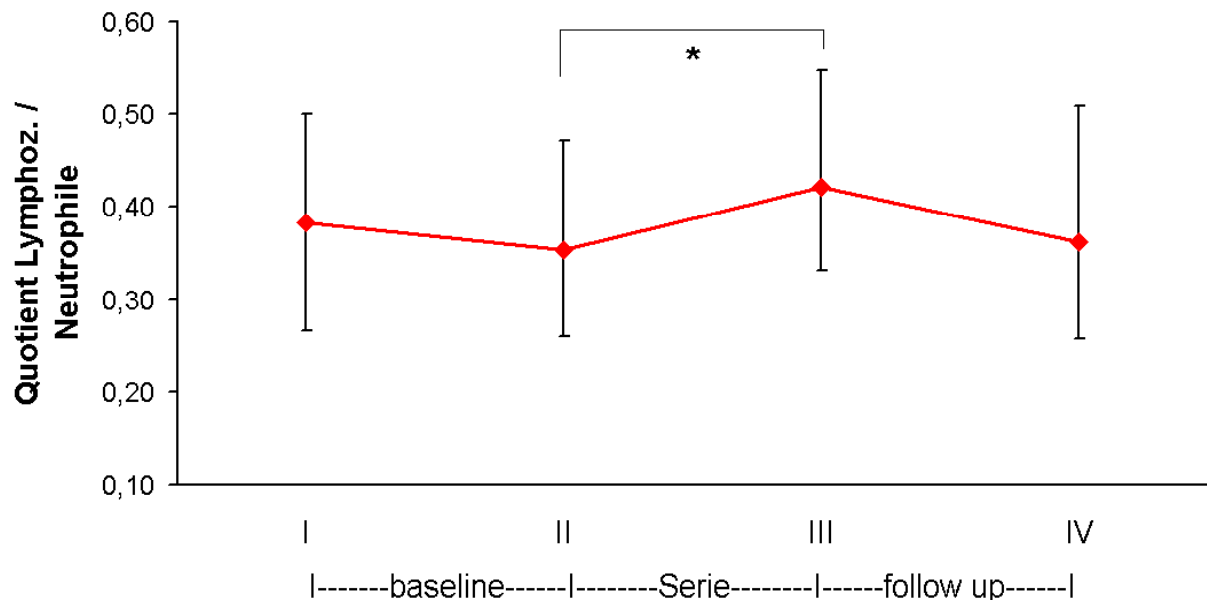


Abbildung 18: Verlauf des Quotienten aus absoluter Zahl der Lymphozyten und der neutrophilen Granulozyten, Median, I. u. III. Quartil, $n = 20$, * $p \leq 0,05$.

Aus den absoluten Zahlen der Lymphozyten und der Neutrophilen (Median) wurde ein Quotient gebildet, um die Veränderungen dieser beiden Zellarten als Vertreter der spezifischen bzw. unspezifischen Abwehr besser verdeutlichen zu können. Vor allem die signifikante Zunahme des Quotienten um 20% ($p = 0,03$) im Zeitraum der Serie (KP II - KP III) verdeutlicht die in den Einzeldiagrammen sichtbare signifikante Zunahme der Lymphozyten in diesem Zeitraum. Im Nachbeobachtungszeitraum erfolgte eine tendentielle Abnahme des Quotienten um 15% unter den Ausgangswert, als Folge des signifikanten Abfalls der Lymphozyten bei gleichgebliebener Neutrophilenzahl in diesem Zeitraum.

Auf dieser und der folgenden Seite befindet sich die Tabelle der absoluten und relativen Anzahl der Leukozyten und der Zellen des Differentialblutbildes.

Tabelle 17: Leukozyten u. Zellen des Differentialblutbildes, absolute Zahlen

[Gpt/l bzw. pro μ l Blut] und relative Zahlen [%], n = 20, **fett:** signifikante Änderung zum Vorwert.

		absolut in Gpt/l bzw. pro μ l Blut			
		K o n t r o l l z e i t p u n k t			
		I	II	III	IV
Leukoz. [Gpt/l]	Minimum	4,8	5,6	5,3	4,9
	I. Quartil	6,1	5,8	6,0	6,3
	Median	7,0	7,0	7,2	7,0
	III. Quartil	8,3	8,3	8,3	8,7
	Maximum	10,0	9,2	13,5	10,3
Monozyten / μl	Minimum	272,0	234,0	318,0	63,0
	I. Quartil	432,0	472,0	478,5	432,8
	Median	544,0	568,5	600,5	641,5
	III. Quartil	602,3	637,3	731,5	695,8
	Maximum	966,0	864,0	2295,0	927,0
Neutrophile / μl	Minimum	2784,0	2898,0	2650,0	2250,0
	I. Quartil	3612,0	3520,5	3653,8	3698,8
	Median	4353,5	4705,0	4624,5	4609,5
	III. Quartil	5613,8	5859,0	5370,0	5914,0
	Maximum	7000,0	6808,0	7425,0	7416,0
Eosinophile / μl	Minimum	98,0	114,0	106,0	106,0
	I. Quartil	167,0	158,5	144,5	145,8
	Median	226,5	216,0	222,0	212,0
	III. Quartil	256,3	332,0	254,3	351,0
	Maximum	672,0	624,0	756,0	1092,0
Lymphozyten / μl	Minimum	1040,0	1001,0	748,0	825,0
	I. Quartil	1343,5	1366,5	1602,5	1512,0
	Median	1575,0	1613,0	1818,5	1665,5
	III. Quartil	1959,3	1784,3	2187,8	1924,0
	Maximum	2409,0	2709,0	3375,0	2538,0
Lympho. / Neutro.	Minimum	0.20	0.17	0.15	0.21
	I.Quartil	0.27	0.26	0.33	0.26
	Median	0.38	0.35	0.42	0.36
	III.Quartil	0.50	0.47	0.55	0.51
	Maximum	0.75	0.93	0.70	0.82

		relativ in %			
		K I	o II	n t r o l l z e i t p u n k t I V	l z e i t p u n k t I V
Monozyten [%]	Minimum	4,0	3,0	5,0	1,0
	I. Quartil	6,0	6,8	6,0	6,8
	Median	8,0	7,0	8,0	8,0
	III. Quartil	8,0	9,3	10,3	9,0
	Maximum	14,0	14,0	17,0	15,0
Neutrophile [%]	Minimum	51,0	46,0	50,0	45,0
	I. Quartil	58,0	59,8	57,0	57,8
	Median	64,5	64,5	60,5	65,0
	III. Quartil	70,0	70,0	67,0	70,0
	Maximum	74,0	78,0	71,0	73,0
Eosinophile [%]	Minimum	2,0	2,0	1,0	2,0
	I. Quartil	2,8	2,0	2,0	2,0
	Median	3,0	3,0	3,0	3,0
	III. Quartil	4,0	4,0	4,0	4,5
	Maximum	8,0	8,0	9,0	14,0
Lymphozyten [%]	Minimum	14,0	13,0	11,0	15,0
	I. Quartil	18,8	17,8	21,8	18,0
	Median	23,5	23,5	25,0	23,5
	III. Quartil	30,3	28,5	30,3	30,3
	Maximum	38,0	43,0	35,0	37,0

5.2.3 Experimentelles Labor

Die Darstellung der Parameter des experimentellen Labors erfolgte vornehmlich durch Fehlerbalken- Diagramme. Zur Veranschaulichung wurden Parameter, aus denen ein Quotient (Ratio) gebildet wurde, in Liniendiagrammen dargestellt.

5.2.3.1 Lymphozytensubpopulationen

CD19 (B)- Zellen

Die B- Lymphozyten dienen der spezifischen humoralen Abwehr von Antigenen. Sie repräsentieren gemeinsam mit Th2- Zellen (v.a. CD4⁺- T- Zellen) und dem Leitzytokin IL-4 sowie IL-5, IL- 6, und IL-10 die Th2- Reaktion der spezifischen Immunantwort (Roitt I et al., 1995).

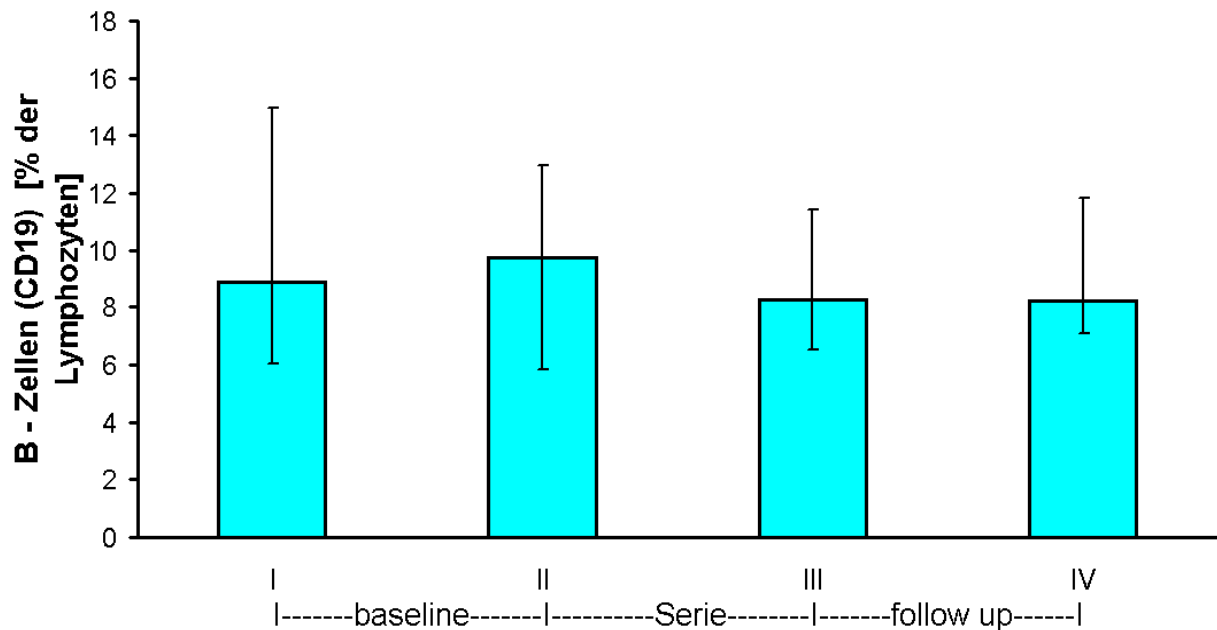


Abbildung 19: Verlauf der relativen Anteile der B- Zellen [%] an der Gesamtlymphozytenzahl im Beobachtungszeitraum, Median, I. u. III. Quartil, n = 20.

Der Anteil der B- Zellen an der Gesamtlymphozytenzahl zeigte im Studienverlauf keine signifikanten Veränderungen. Im Vorlaufzeitraum (baseline) kam es zu einem tendentiellen Anstieg um 1% (Median), im Zeitraum der Serie (KP II- KP III) fiel der Anteil tendentiell um 1,5% unter den Ausgangswert von KP I.

Im Nachbeobachtungszeitraum (follow up) blieben die Werte stabil. Der Anteil der B- Zellen an der Gesamtlymphozytenzahl lag zu jedem Kontrollzeitpunkt im Normbereich von 5 - 15% der Gesamtlymphozytenzahl.

CD3⁺ (T)- Zellen

Die T- Lymphozyten sind an zellulärer (Th1- Reaktion) und humoraler (Th2- Reaktion) Immunabwehr beteiligt. Zu ihnen gehören die CD4⁺- (Helfer-) und die CD8⁺- (zytotoxische bzw. Suppressor-) T- Zellen. Eine Zunahme der T- Zellzahl erfolgt bei Aktivierung des Immunsystems (Roitt I et al., 1995).

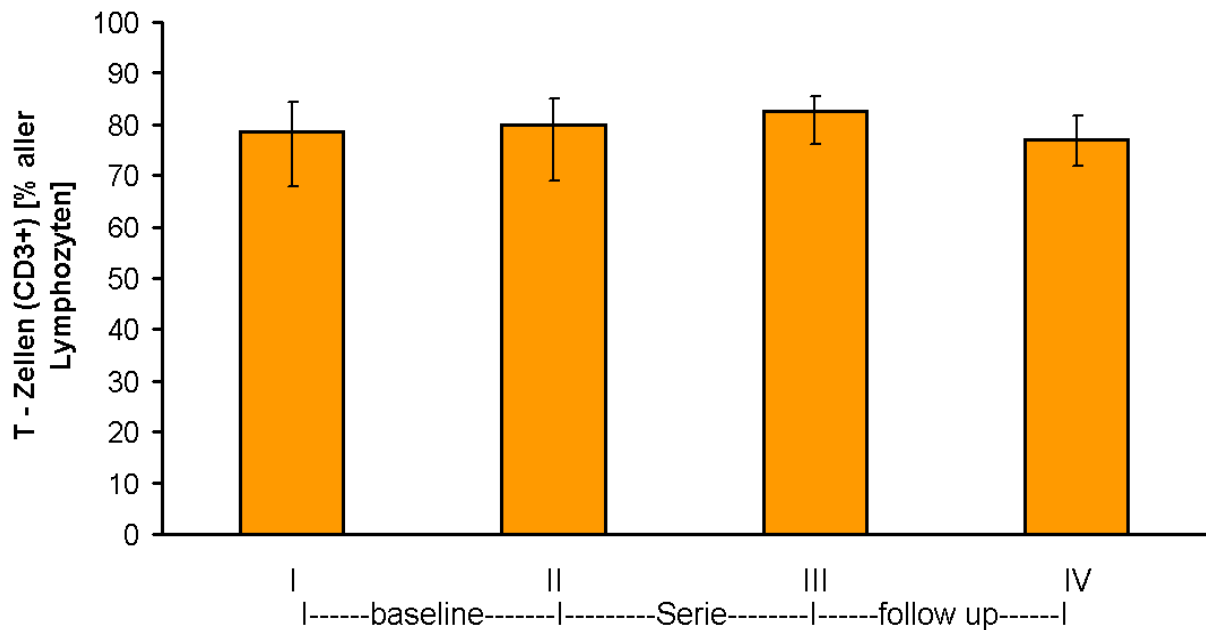


Abbildung 20: Verlauf der Anteile der T- Lymphozyten [%] an der Gesamtlymphozytenzahl im Beobachtungszeitraum, Median, I. u. III. Quartil, n = 20.

Im Studienverlauf zeigte der Anteil der T- Zellen an der Gesamtlymphozytenzahl nichtsignifikante Veränderungen. Die Messwerte der 4 Kontrollzeitpunkte lagen zwischen 77 und 82,5% (Median), das entspricht dem oberen Normbereich (= 68 - 82 %).

Der höchste Wert im Studienverlauf mit 82,5% der Gesamtlymphozytenzahl wurde zu KP III (nach Serie) gemessen. Zu KP IV erfolgte ein tendentieller Abfall auf 77% der Gesamtlymphozytenzahl, dieser lag unter dem Ausgangswert von KP I (78,5% der Gesamtlymphozytenzahl).

CD4⁺- und CD8⁺- T- Zellen

Die CD4⁺- und CD8⁺- T- Zellen sind die für die spezifische Immunabwehr entscheidenden Zellen. Die CD4⁺- T- Zellen werden eingeteilt einerseits in Th1- Zellen für die zelluläre Abwehrreaktion mit den Leitzytokinen IL-2 und IFN- γ und andererseits in Th2- Zellen für die humorale Abwehrreaktion mit dem Leitzytokin IL-4 sowie IL-5, IL-10. Die CD8⁺- T- Zellen haben die Aufgabe der Zelllyse und sind für das Immungedächtnis verantwortlich (Roitt I et al., 1995).

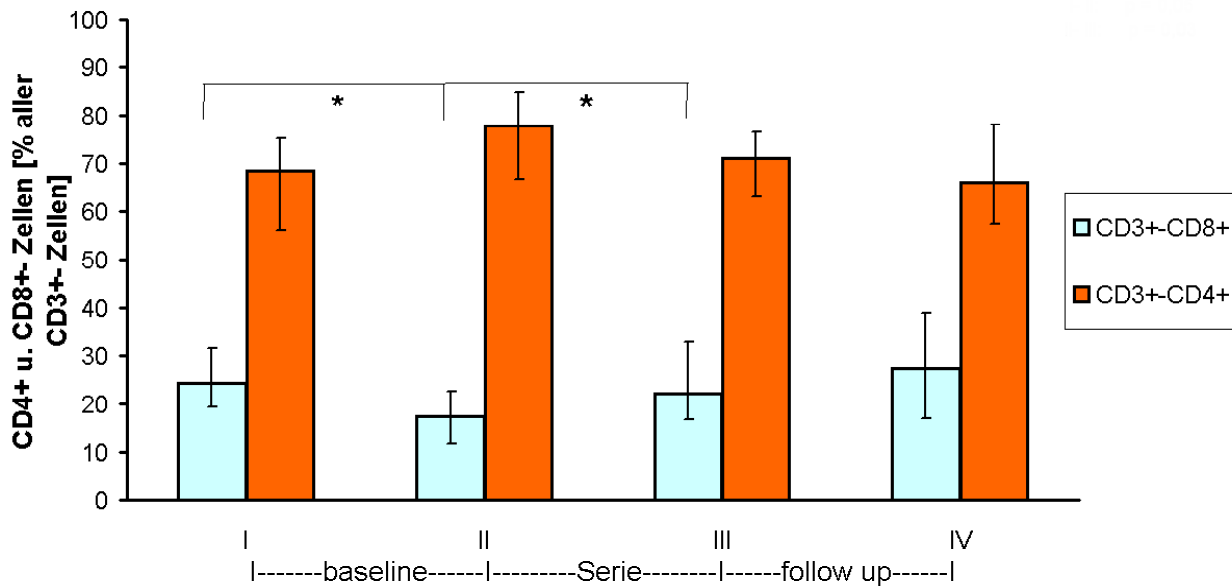


Abbildung 21: Verlauf der Anteile der CD4⁺- u. CD8⁺- T- Zellen [%] an der Zahl der CD3⁺- Lymphozyten im Beobachtungszeitraum, Median, I. u. III. Quartil, n = 20, *p ≤ 0,05.

Im Studienverlauf kam es zu signifikanten Veränderungen der Anteile der CD8⁺- T- Zellen an den CD3⁺- Lymphozyten. Die CD8⁺- T- Zellen fielen zwischen KP I und KP II (Vorlaufzeitraum) signifikant um 8% (Median) ab (p = 0,05). Danach erfolgte im Serienverlauf ein signifikanter Anstieg um 5% (p = 0,03). Der ansteigende Trend blieb auch im Nachbeobachtungszeitraum (follow up) erhalten, zu KP IV wurde ein um 3% höherer Wert, als der Ausgangswert von KP I gemessen.

Die Anteile der CD4⁺- T- Zellen an den T- Lymphozyten zeigten im Studienverlauf einen gegenläufigen Trend zu den CD8⁺- T- Zellen. Sie nahmen zu KP II um 9% zu, um in den Zeiträumen der Serie und der Nachbeobachtung tendentiell wieder auf den Ausgangswert von KP I abzufallen. Diese Veränderungen waren nicht signifikant.

Insgesamt lagen die Anteile von CD4⁺- T- Zellen mit 68 - 77% zu allen Kontrollzeitpunkten im oberen Normbereich (= 47 - 75%). Die Anteile der CD8⁺- T- Zellen befanden sich im Studienverlauf mit 17 - 27% teilweise unterhalb des Normbereichs von 25 - 48%.

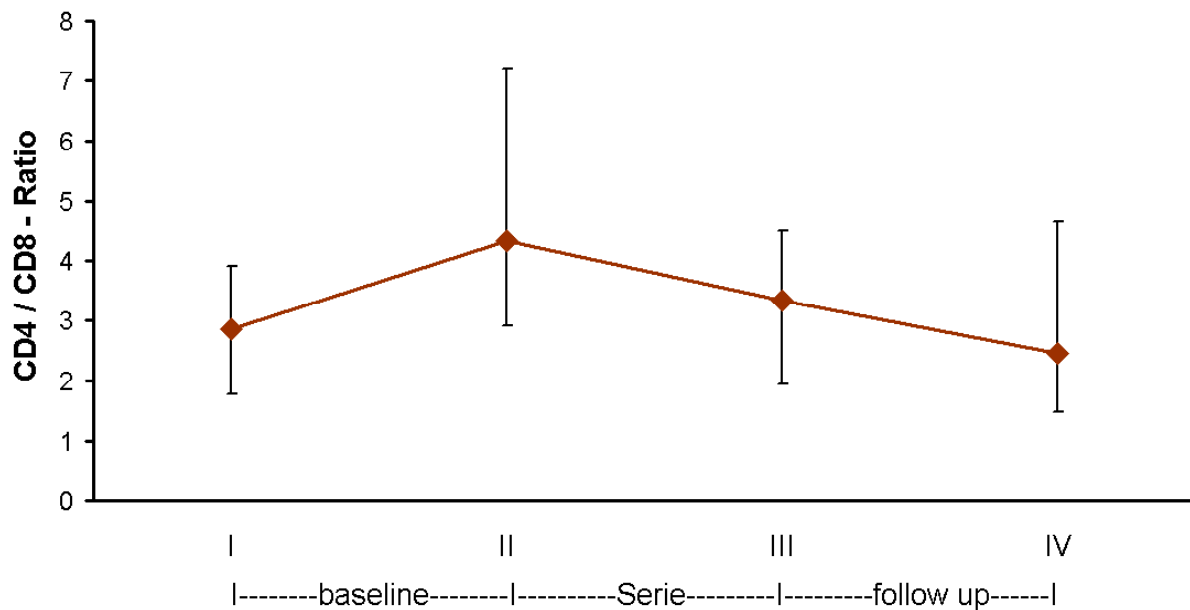


Abbildung 22: Verhältnis von CD4⁺- und CD8⁺- T- Zellen im Beobachtungszeitraum, Median I. u. III. Quartil, n = 20.

Das Verhältnis der CD4⁺- und CD8⁺- T- Zellen verdeutlicht die gegenläufigen Veränderungen der beiden Zellsubpopulationen. Die Patienten dieser Studie zeigten im Verlauf Werte von 2,45 bis 4,34 (Median); somit lag eine physiologische Verteilung (Norm > 2) der beiden Zellpopulationen vor.

Die tendentiellen Veränderungen des CD4 / CD8 - Quotienten im Verlauf der Studie gaben die Schwankungen der Anteile von CD4⁺- und CD8⁺- T- Zellen wieder. Der hohe Wert der Ratio zu KP II (Zunahme um 50% auf 4,34 gegenüber KP I) ist Ausdruck der signifikanten Abnahme des Anteils von CD8⁺- T- Zellen und der Zunahme des Anteil von CD4⁺- T- Zellen zu diesem Zeitpunkt. Danach fällt das Verhältnis der Zellsubpopulationen tendentiell ab und erreicht zu KP IV wieder den Ausgangswert.

NK- u. NKT- Zellen

NK- (CD16/56 CD3⁻) und NKT- (CD16/56 CD3⁺) Zellen dienen der spezifischen Immunabwehr, indem sie antikörperbeschichtete Antigene vernichten bzw. direkt Viruszellen angreifen. Sie können selbst IFN- γ und IL-1 freisetzen und damit andere Immunzellen beeinflussen (Roitt I et al., 1995).

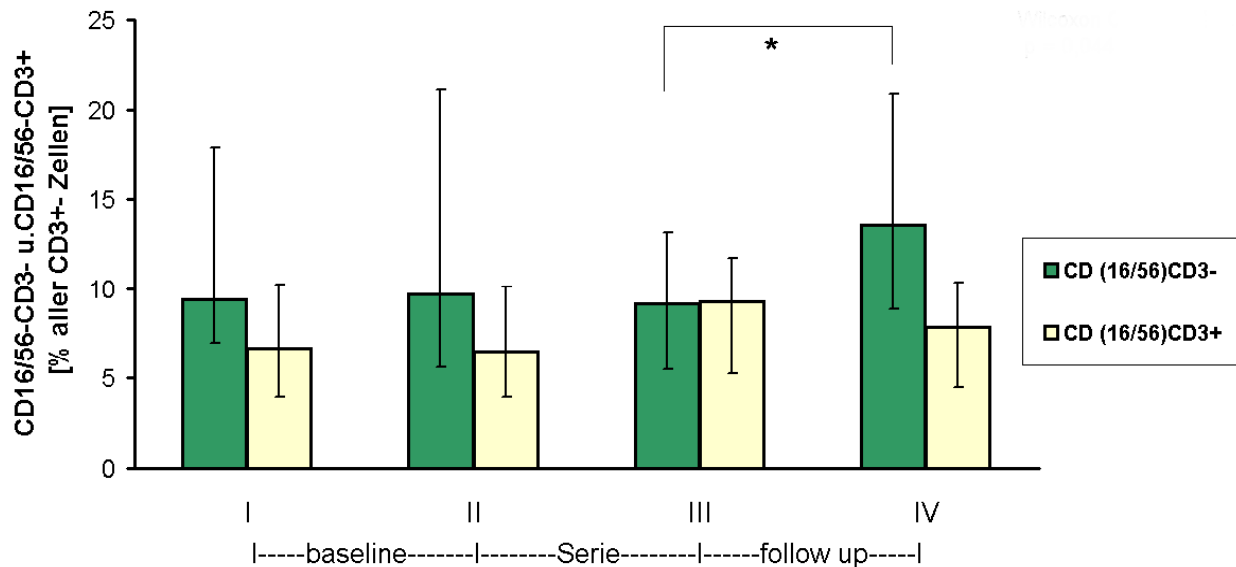


Abbildung 23: Verlauf der Anteile der NK- (CD 16/56 CD3⁻) und NKT- (CD16/56 CD3⁺) Zellen [%] innerhalb der CD3⁺- Lymphozytenpopulation, Median, I. u. III. Quartil, n = 20, * p \leq 0,05.

$\gamma\delta$ -T- Zellen

Die $\gamma\delta$ -T- Zellen kommen nur zu 10% im zirkulierenden Blut vor, sie sind vor allem in der Mukosa beheimatet und dienen deren Schutz (Roitt I et al., 1995). Dabei werden sie unspezifisch aktiviert und zerstören v.a. eingedrungene Viren.

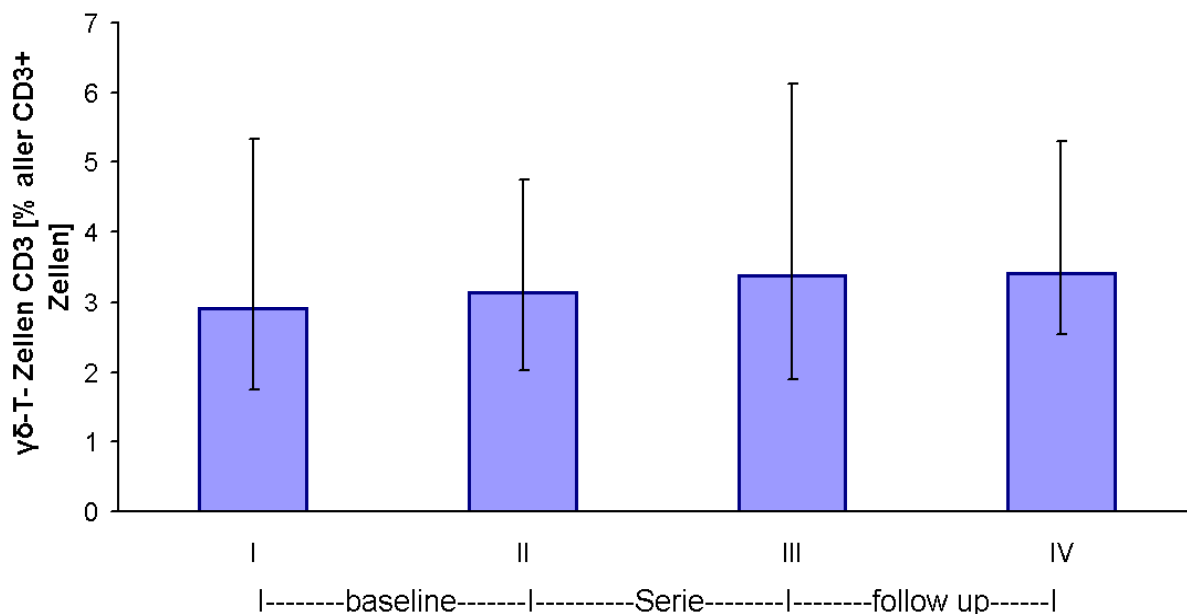


Abbildung 24: Verlauf des Anteils der $\gamma\delta$ -T- Zellen [%] innerhalb der $CD3^+$ - Lymphozytenpopulation, Median, I.u. III. Quartil, n = 20.

Im Verlauf der Studie zeigten die Anteile der NK- Zellen an den $CD3^+$ - Lymphozyten signifikante Veränderungen während der Nachbeobachtungsperiode ($p = 0,04$). Zu diesem Zeitpunkt stiegen die Werte um 4,5% auf 13,5% (Median) gegenüber jeweils im gleichen Niveau liegenden Werten zu den ersten drei Kontrollzeitpunkten.

Der Anteil der NKT- Zellen an den $CD3^+$ - Lymphozyten veränderte sich dagegen nicht signifikant. Er erreichte den höchsten Wert zu KP III. Danach erfolgte ein tendentieller Abfall um 1,5%, der Ausgangswert von KP I wurde nicht wieder erreicht. Der Anteil der $\gamma\delta$ -T- Zellen an den $CD3^+$ - Lymphozyten stieg zwischen KP I und KP II (Vorlaufzeitraum) um 0,5% an und blieb anschließend erhalten.

Tabelle 18: Werte der Lymphozytensubpopulationen [% aller CD3⁺- Lymphozyten], n = 20,

fett: signifikante Änderung zum Vorwert.

		K o n t r o l l z e i t p u n k t			
		I	II	III	IV
CD3⁺-T-Zellen [%]	Minimum	51,13	51,52	50,18	63,49
	I.Quartil	67,80	69,00	76,29	71,85
	Median	78,73	79,92	82,66	77,04
	III.Quartil	84,28	84,93	85,44	81,76
	Maximum	91,43	91,93	89,41	88,97
CD4⁺-CD3⁺-T-Zellen [%]	Minimum	41,20	49,25	48,09	31,25
	I.Quartil	56,14	66,68	63,06	57,42
	Median	68,40	77,76	71,18	66,01
	III.Quartil	75,12	84,78	76,56	78,09
	Maximum	88,66	89,05	86,67	92,47
CD8⁺-CD3⁺-T-Zellen [%]	Minimum	5,39	6,59	7,21	3,83
	I.Quartil	19,40	11,79	16,69	17,05
	Median	24,28	17,36	22,23	27,31
	III.Quartil	31,46	22,55	32,73	38,99
	Maximum	51,81	45,95	46,48	60,42
CD4/CD8-Ratio	Minimum	0,87	1,07	1,03	0,52
	I.Quartil	1,77	2,91	1,94	1,47
	Median	2,86	4,34	3,33	2,45
	III.Quartil	3,91	7,21	4,49	4,66
	Maximum	16,45	13,00	12,02	21,46
CD19⁺-CD3⁺-T-Zellen [%]	Minimum	4,64	3,83	4,43	4,45
	I.Quartil	6,06	5,84	6,54	7,11
	Median	8,90	9,76	8,26	8,22
	III.Quartil	15,00	12,97	11,42	11,84
	Maximum	36,80	40,76	49,37	35,60
CD16/56-CD3⁺-T-Zellen [%]	Minimum	0,44	2,56	1,86	2,49
	I.Quartil	6,96	5,64	5,49	8,84
	Median	9,39	9,69	9,17	13,56
	III.Quartil	17,84	21,07	13,10	20,88
	Maximum	32,46	43,90	33,40	25,17
CD16/56-CD3⁺-T-Zellen [%]	Minimum	1,56	0,78	1,17	0,14
	I.Quartil	3,98	3,93	5,24	4,48
	Median	6,70	6,49	9,26	7,87
	III.Quartil	10,25	10,11	11,69	10,37
	Maximum	24,42	28,83	29,95	21,29
γδ-T- Zellen [%]	Minimum	0,03	0,18	0,94	0,85
	I.Quartil	1,75	2,03	1,90	2,53
	Median	2,91	3,15	3,38	3,41
	III.Quartil	5,34	4,76	6,12	5,32
	Maximum	9,51	15,11	14,43	10,72

5.2.3.2 Zytokine

Interferon- γ und Interleukin-4

Diese beiden Zytokine können als Leitzytokine des zellulären (Th1) bzw. humoralen (Th2) Immunmusters bezeichnet werden. Das anti- inflammatorische Zytokin IFN- γ repräsentiert die Th1- Reaktion, das proinflammatorische Zytokin IL-4 die Th2- Reaktion der spezifischen Immunantwort. In dieser Studie wurde die intrazelluläre Expression der Zytokine durch CD4⁺- und CD8⁺- T- Lymphozyten bestimmt.

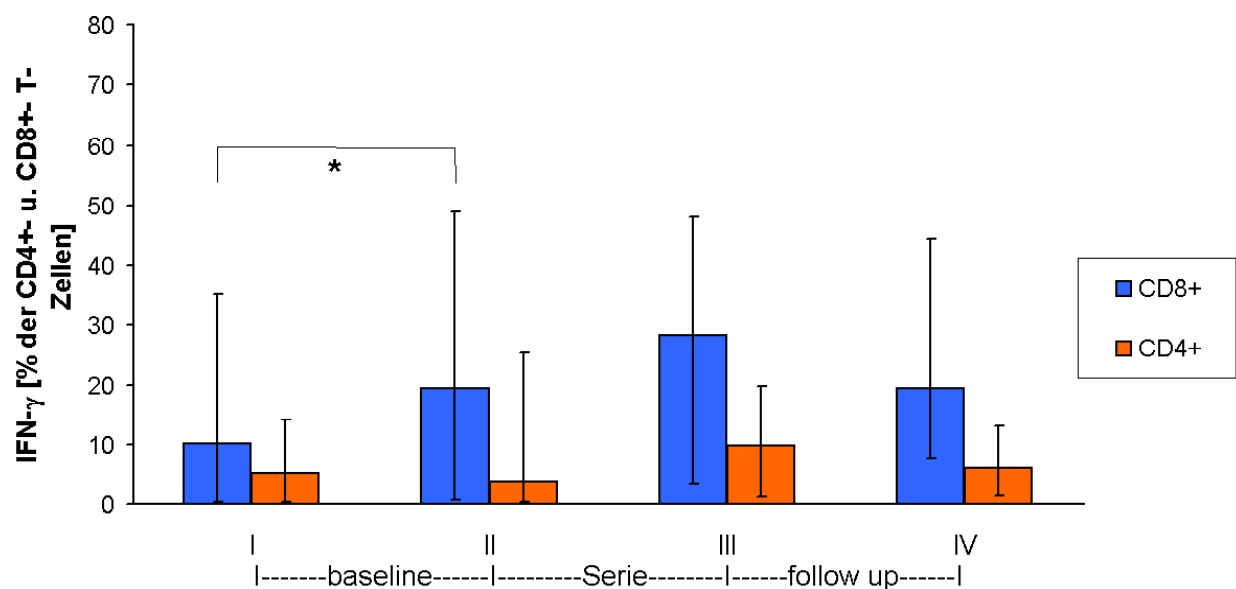


Abbildung 25: Intrazelluläre Expression von IFN- γ [% aller CD4⁺- u. CD8⁺- T- Zellen] im Beobachtungszeitraum, Median, I. u. III. Quartil, n = 20, * p \leq 0,05.

Die Interferon- γ - Expression durch die CD8⁺- T- Zellen war im Verlauf der Studie different zur Expression durch die CD4⁺- T- Zellen.

Der Anteil des IFN- γ aus den CD8⁺- T- Zellen (Median) stieg im Vorlaufzeitraum (KP I - KP II) signifikant um 9 % (p = 0,03). Auch im Zeitraum der Serie (KP II - KP III) erfolgte eine weitere, jedoch in diesem Falle nicht signifikante Zunahme um 9%. Im Nachbeobachtungszeitraum (follow up) fiel die Expression von IFN- γ aus CD8⁺- T- Zellen auf den Wert von KP II ab.

Demgegenüber änderte sich die Expression von IFN- γ aus CD4⁺- T- Zellen nur geringfügig. Der höchste Wert (Median) konnte zu KP III mit einem Anteil von 9,7% IFN- γ aus CD4⁺- T- Zellen gemessen werden. Danach erfolgte zu KP IV ein Abfall auf etwa den Ausgangswert von 5,5% aus CD4⁺- T- Zellen.

Insgesamt war zu jedem Kontrollzeitpunkt der Wert der IFN- γ - Expression aus CD4⁺- T- Zellen um das 2 - 5fache geringer, als der der IFN- γ - Expression aus CD8⁺- T- Zellen.

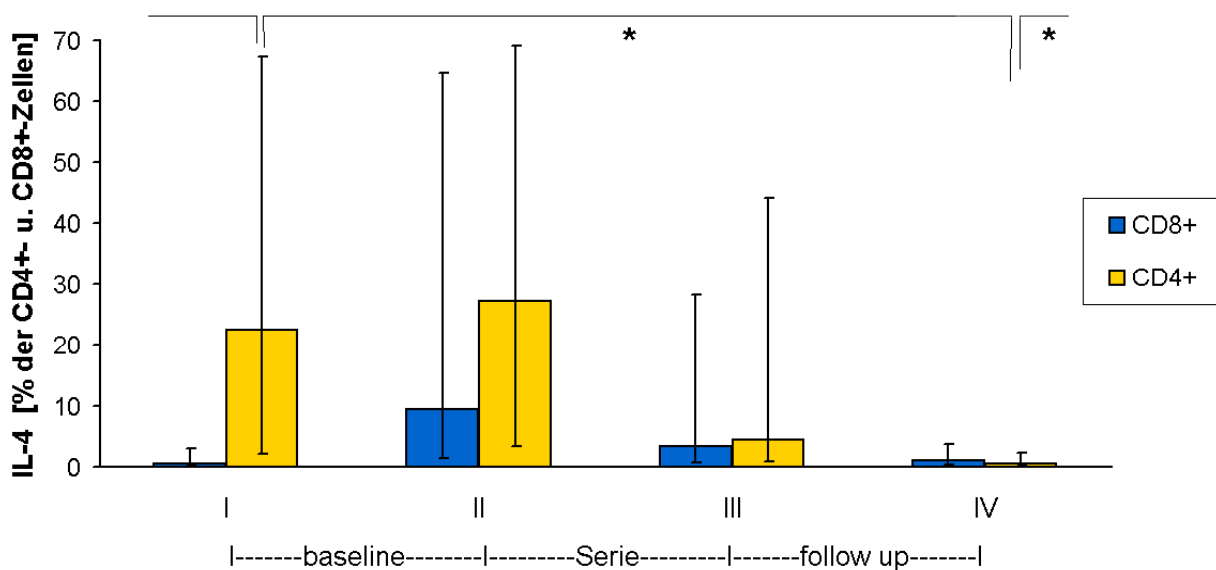


Abbildung 26: Intrazelluläre Expression von IL-4 [% aller CD4⁺- u. CD8⁺- T- Zellen] im Beobachtungszeitraum, Median, I. u. III. Quartil, n = 20, *p ≤ 0,05.

Im Verlauf der Studie veränderte sich die IL-4- Expression durch CD4⁺- und CD8⁺- T- Zellen etwa gleichsinnig, wobei prozentual höhere Werte, außer zu KP IV, bei der Sekretion von IL-4 durch CD4⁺- T- Zellen gemessen wurden.

Zu KP II erfolgte eine Zunahme beider Parameter (Median) gegenüber dem Ausgangswert von KP I um 5% bzw. 9% aller CD4⁺- u. CD8⁺- Zellen. Danach fielen beide Parameter im Zeitraum der Serie sowie des Nachbeobachtungszeitraums (follow up) auf 0,5% bzw. 1% aller CD4⁺- u. CD8⁺- Zellen.

Dabei nahm die Expression von IL-4 aus CD4⁺- T- Zellen signifikant (p = 0,004) ab und erreichte Werte unterhalb des Ausgangswertes von 22% aus CD4⁺- T- Zellen (KP I). Der Wert von IL-4 aus CD8⁺- T- Zellen lag zu KP IV um 0,5% über dem

Ausgangswert von KP I. Der Friedman- Test für IL-4 aus CD4⁺- T- Zellen zeigte eine signifikante Veränderung der Parameter im gesamten Studienzeitraum an ($p = 0,001$).

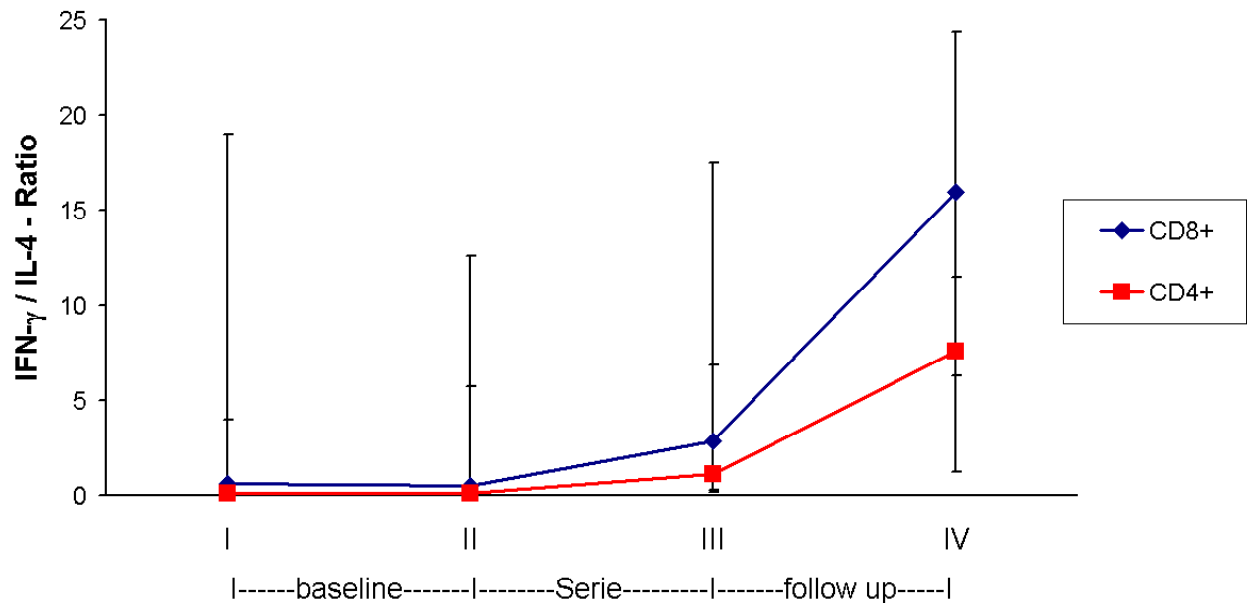


Abbildung 27: Verhältnis von IFN- γ und IL-4 aus CD4⁺- u. CD8⁺- T- Zellen im Beobachtungszeitraum, Median, I. u. III. Quartil, $n = 20$.

Im Trend erfolgte eine kontinuierliche Zunahme der Ratio IFN- γ / IL-4 für CD4⁺- und CD8⁺- T- Zellen im Studienverlauf. Dabei waren höhere Werte der Ratio für CD8⁺- T- Zellen zu verzeichnen. Zu KP IV erreichte die Ratio für CD8⁺- T- Zellen 30fach höhere Werte (Median), die Ratio für CD4⁺- T- Zellen 70fach höhere Werte als die Ausgangswerte von KP I (siehe Tabelle 20) .

Tabelle 19: Anteile der Zytokinexpression von IL-4 und IFN- γ durch CD4⁺- und CD8⁺- T-Zellen [% aller Lymphozyten], Ratio IFN- γ / IL-4 im Studienverlauf, n = 20, **fett:** signifikante Änderung zum Vorwert.

		K o n t r o l l z e i t p u n k t			
		I	II	III	IV
Interleukin-4 - CD4⁺-T-Zellen [%]	Minimum	0,00	0,10	0,10	0,00
	I.Quartil	2,17	3,31	0,80	0,12
	Median	22,47	27,23	4,45	0,53
	III.Quartil	67,25	69,19	44,26	2,35
	Maximum	81,50	99,01	98,47	62,36
Interleukin-4 - CD8⁺-T-Zellen [%]	Minimum	0,11	0,08	0,13	0,09
	I.Quartil	0,23	1,44	0,78	0,29
	Median	0,58	9,39	3,28	1,09
	III.Quartil	2,96	64,51	28,19	3,72
	Maximum	87,42	97,32	98,04	78,90
Interferon-γ - CD4⁺-T-Zellen [%]	Minimum	0,00	0,07	0,09	0,09
	I.Quartil	0,32	0,40	1,26	1,44
	Median	5,20	3,91	9,75	6,20
	III.Quartil	14,15	25,39	19,75	13,12
	Maximum	27,57	45,24	73,16	33,33
Interferon-γ - CD8⁺-T-Zellen [%]	Minimum	0,09	0,19	0,36	0,37
	I.Quartil	0,34	0,61	3,48	7,75
	Median	10,07	19,38	28,22	19,43
	III.Quartil	35,08	48,96	48,08	44,34
	Maximum	63,37	75,95	75,53	71,95
Ratio IFN-γ / IL-4 - CD4⁺-T-Zellen	Minimum	0,00	0,00	0,00	0,01
	I.Quartil	0,01	0,03	0,16	1,30
	Median	0,12	0,13	1,12	7,59
	III.Quartil	3,97	5,71	6,81	11,52
	Maximum	27,44	47,30	30,32	23,46
Ratio IFN-γ / IL-4 - CD8⁺-T-Zellen	Minimum	0,00	0,02	0,08	0,15
	I.Quartil	0,39	0,23	0,29	1,25
	Median	0,59	0,50	2,87	15,98
	III.Quartil	19,00	22,61	37,51	44,37
	Maximum	179,94	85,39	217,08	184,67

Interleukin-2 und Interleukin-5

Die Zytokine IL-2 und IL-5 sind ebenfalls Vertreter der beiden Seiten der spezifischen Immunabwehr. IL-2 repräsentiert die Th1- Reaktion und IL-5 die Th2- Reaktion (Roitt I et al., 1995).

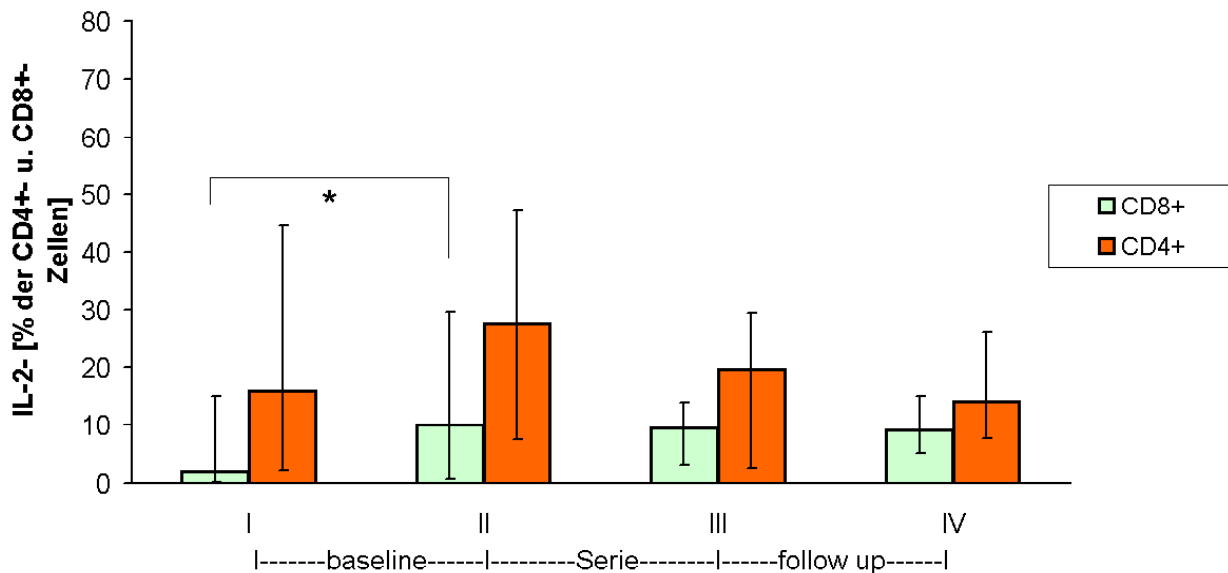


Abbildung 28: Intrazelluläre Expression von IL-2 [% aller CD4⁺- u. CD8⁺- T- Zellen] im Beobachtungszeitraum, Median, I. u. III. Quartil, n = 20, * p ≤ 0,05.

Die Veränderungen der IL-2- Expression verliefen im Beobachtungszeitraum für beide Lymphozytensubpopulationen etwa gleichartig. Dabei lagen die Werte (Median) der Expression von IL-2 durch CD4⁺- T- Zellen zu allen Kontrollzeitpunkten um 10 - 14% höher, als die durch CD8⁺- T- Zellen.

Im Vorlaufzeitraum (baseline) stiegen beide Parameter an, IL-2 aus CD8⁺- T- Zellen signifikant um 9% aus CD8⁺- T- Zellen (p = 0,04), IL-2 aus CD4⁺- T- Zellen nicht signifikant um 13% aus CD4⁺- T- Zellen.

Im weiteren Studienverlauf fielen die beiden Parameter tendentiell ab. Zu KP IV lag IL-2 aus CD8⁺- T- Zellen um 7% über Ausgangswert von KP I, IL-2 aus CD4⁺- T- Zellen fiel geringfügig um 1% unter den Ausgangswert ab.

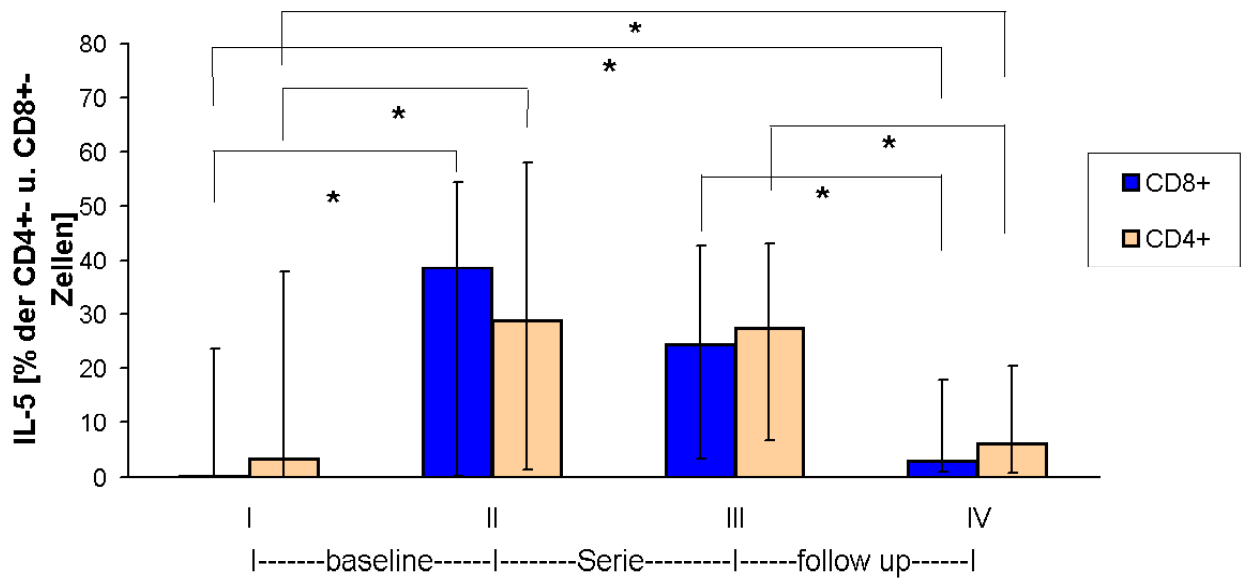


Abbildung 29: Intrazelluläre Expression von IL-5 [% aller CD4⁺- u. CD8⁺- T- Zellen] im Beobachtungszeitraum, Median, I. u. III. Quartil, n = 20, * p ≤ 0,05.

Die Veränderungen von IL-5 waren im Verlauf der Studie signifikant. Der Friedman-Test für die Expression aus CD4⁺- und CD8⁺- T- Zellen ergab p- Werte von 0,02 bzw. 0,04. Signifikant stiegen beide Parameter (Median) im Vorlaufzeitraum (baseline, KP I - KP II) um 25% bzw. 38% aller CD4⁺- u. CD8⁺- T- Zellen (p = 0,03 bzw. 0,004). Im Zeitraum der Serie fielen beide Parameter tendentiell ab, um im Nachbeobachtungszeitraum (follow up) weiter signifikant abzufallen (p = 0,03 bzw. 0,04). Sie erreichten zu KP IV jedoch nicht den Ausgangswert von KP I und lagen um 3 bzw. 2% höher, als dieser.

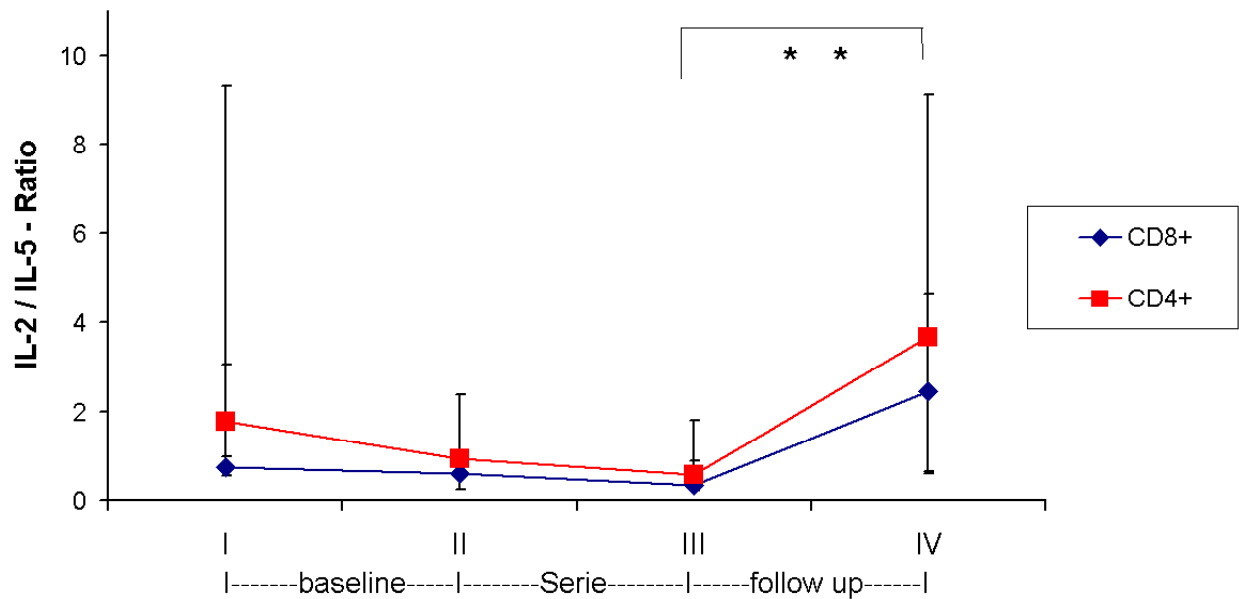


Abbildung 30: Verhältnis von IL-2 und IL-5 aus CD4⁺- u. CD8⁺- T- Zellen im Beobachtungszeitraum, Median, I. u. III. Quartil, n = 20, * p ≤ 0,05.

Im Studienverlauf erfolgte zunächst eine tendentielle Abnahme des Verhältnisses von IL-2 zu IL-5 für CD4⁺- und CD8⁺- T- Zellen in den Zeiträumen Vorlauf (baseline) und Serie auf insgesamt 50 bzw 75% des Ausgangswertes. Danach kam es im Nachbeobachtungszeitraum (follow up) zu einem signifikanten Anstieg (p = 0,01, für beide Parameter) beider Parameter auf das 6- bzw. 7-fache des Wertes von KP III. Das Verhältnis verdoppelte sich zu KP IV, verglichen mit dem Ausgangswert von KP I.

Tabelle 20: Expression der Zytokine IL-2 und IL-5 durch CD4⁺- und CD8⁺- T- Zellen [% aller CD4⁺- und CD8⁺- T- Zellen] sowie IL-2 / IL-5 - Ratio aus CD4⁺- u. CD8⁺- Zellen im Studienverlauf, n = 20, **fett:** signifikante Änderung zum Vorwert.

		K o n t r o l l z e i t p u n k t			
		I	II	III	IV
Interleukin-2 - CD4⁺-T-Zellen [%]	Minimum	0,00	0,00	0,94	0,86
	I.Quartil	2,19	7,49	2,52	7,66
	Median	15,98	27,51	19,56	14,02
	III.Quartil	44,54	47,15	29,46	26,13
	Maximum	58,61	66,80	58,92	48,12
Interleukin-2 - CD8⁺-T-Zellen [%]	Minimum	0,00	0,00	0,00	0,49
	I.Quartil	0,17	0,65	3,07	5,08
	Median	1,92	10,12	9,42	9,13
	III.Quartil	14,89	29,57	13,86	14,90
	Maximum	50,70	61,10	30,97	30,58
Interleukin-5 - CD4⁺-T-Zellen [%]	Minimum	0,00	0,06	0,00	0,29
	I.Quartil	0,03	1,43	6,72	0,81
	Median	3,25	28,97	27,62	6,05
	III.Quartil	37,73	57,92	43,10	20,47
	Maximum	77,31	76,66	80,13	48,70
Interleukin-5 - CD8⁺-T-Zellen [%]	Minimum	0,00	0,00	0,00	0,19
	I.Quartil	0,00	0,17	3,33	1,00
	Median	0,28	38,54	24,35	2,86
	III.Quartil	23,54	54,40	42,65	17,80
	Maximum	55,25	67,71	75,18	53,93
Ratio IL-2 / IL-5 - CD4⁺-T-Zellen	Minimum	0,35	0,00	0,04	0,32
	I.Quartil	0,98	0,65	0,29	0,65
	Median	1,78	0,94	0,57	3,67
	III.Quartil	9,30	2,38	1,79	9,10
	Maximum	38,85	12,49	28,80	77,43
Ratio IL-2 / IL-5 - CD8⁺-T-Zellen	Minimum	0,09	0,00	0,06	0,11
	I.Quartil	0,54	0,25	0,21	1,90
	Median	0,74	0,60	0,34	2,45
	III.Quartil	3,05	1,04	0,88	4,64
	Maximum	6,79	13,20	7,15	22,92

Tumornekrosefaktor- α

TNF- α ist ein von Makrophagen und Lymphozyten exprimiertes Zytokin (Roitt I et al., 1995). Es hat vor allem proinflammatorische Wirkungen und verursacht Katabolismus sowie Fibrose von Geweben. Für den Verlauf einer COPD ist es ein wichtiges Zytokin, es ist an der die Prognose verschlechternde Entstehung einer Kachexie beteiligt (Pforte A, 2002).

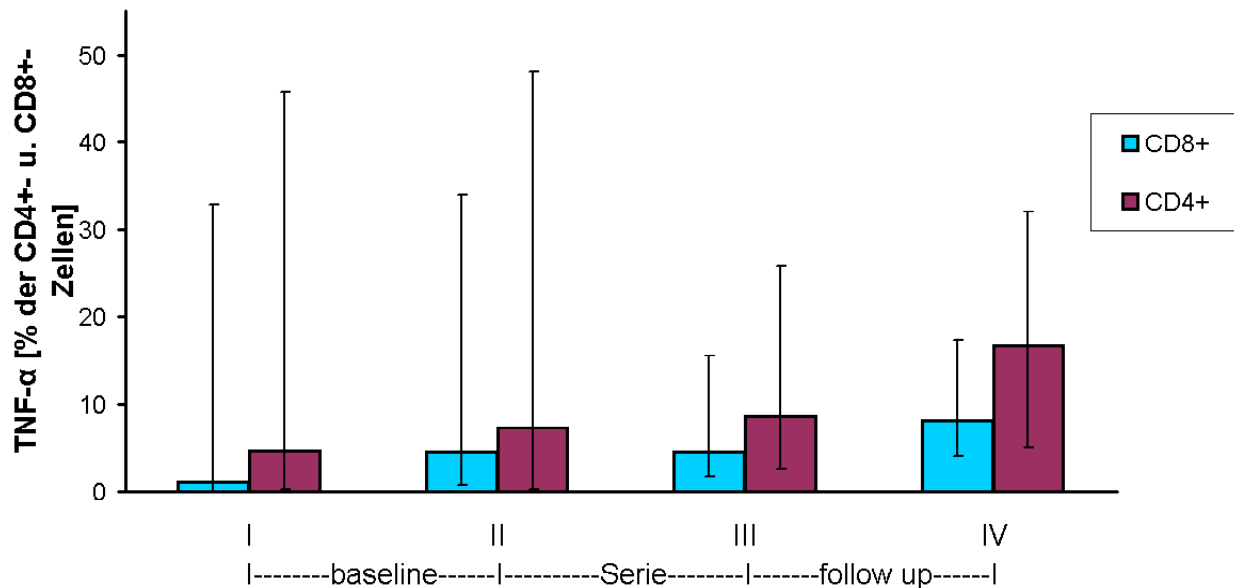


Abbildung 31: Intrazelluläre Expression von TNF- α [% aller CD4⁺- u. CD8⁺- T- Zellen] im Beobachtungszeitraum, Median, I. u. III. Quartil, n = 20.

Im gesamten Studienverlauf kam es zu einer tendentiellen Zunahme der TNF- α -Expression durch CD4⁺- und CD8⁺- T- Zellen um insgesamt 14% bzw. 8% aller CD4⁺- u. CD8⁺- T- Zellen (von KP I bis KP IV). Die Expression von TNF- α durch CD4⁺- T- Zellen war dabei jeweils um 4% - 8% höher, als die durch CD8⁺- T- Zellen. Diese Veränderungen waren nicht signifikant.

Tabelle 21: Expression von TNF- α durch CD4⁺- und CD8⁺- T- Zellen [% aller CD4⁺- und CD8⁺-T- Zellen] im Studienverlauf, n = 20.

		K o n t r o l z e i t p u n k t			
		I	II	III	IV
TNF- α -CD4 ⁺ -T- Zellen [%]	Minimum	0,00	0,06	0,14	0,11
	I.Quartil	0,26	0,27	2,60	5,05
	Median	4,63	7,35	8,72	16,76
	III.Quartil	45,77	48,05	25,90	32,03
	Maximum	69,24	70,87	54,53	76,68
TNF- α -CD8 ⁺ -T- Zellen [%]	Minimum	0,00	0,00	0,05	0,47
	I.Quartil	0,04	0,74	1,69	3,99
	Median	1,08	4,52	4,53	8,19
	III.Quartil	32,92	34,00	15,44	17,29
	Maximum	47,81	60,42	50,62	86,87

5.2.4 Infekthäufigkeit

Die Anzahl der Infekte der oberen Luftwege wurden zur Bestimmung der allgemeinen Abwehrlage erfragt.

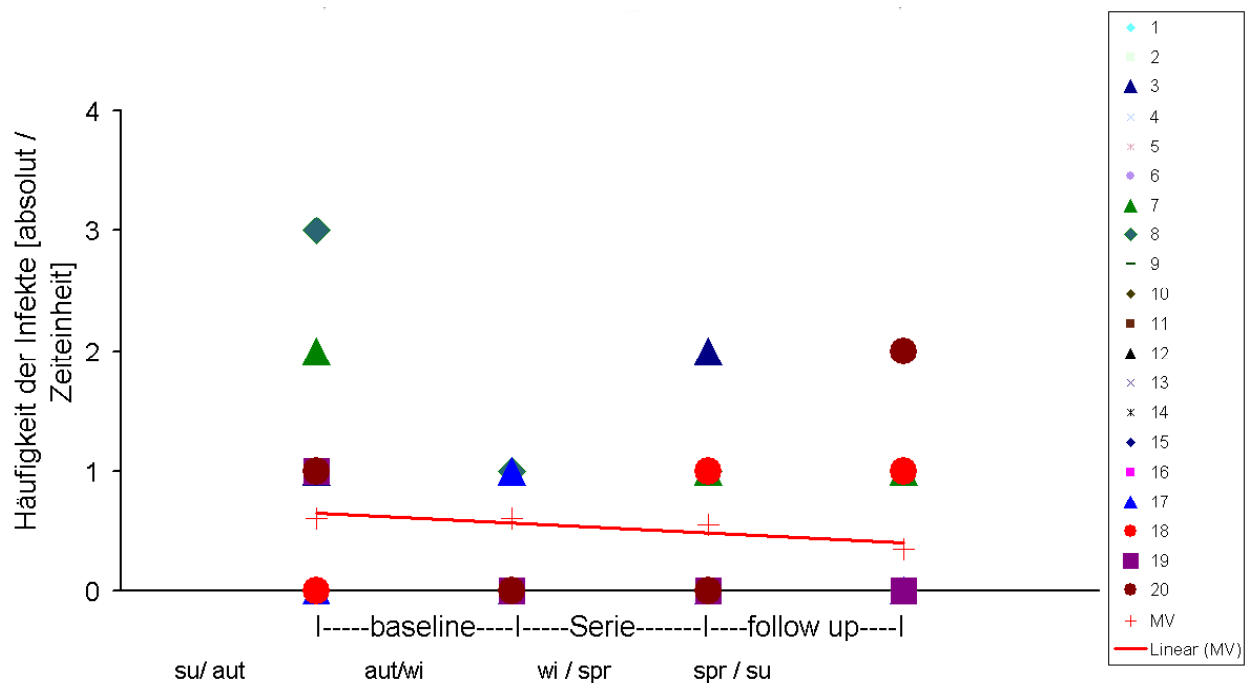


Abbildung 32: Anzahl der Infekte in Absolutwerten, MV und Trendlinie (MV), mit Angabe der Jahreszeiten, n = 20.

Anhand der errechneten Trends (MV) ist eine tendenzielle Abnahme der Infekte im Studienverlauf sichtbar (nicht signifikant). Die Anzahl der Infekte ist im Zeitraum „12 Wochen vor Studienbeginn“ (Messung zu KP I) und im Vorlaufzeitraum (baseline, KP I - II) im Mittel gleich (MV = 0,6). Während der Hydrotherapieserie traten im Mittel etwas weniger Infekte (MV = 0,55) auf. Deutlich ist die tendenzielle Abnahme der Infekte um 33% (auf MV = 0,35) im Nachbeobachtungszeitraum „follow up“ (KP III – IV).

Zu berücksichtigen ist, dass die Messzeiträume I – II (Vorlauf, baseline) und II – III (Serie) in den Jahreszeiten Herbst / Winter bzw. Winter / Frühjahr lagen. In diesen besteht das höchste Risiko, Infekte der oberen Luftwege zu erleiden.

Auf der folgenden Seite wird die Anzahl der Infektionen der oberen Luftwege im Studienzeitraum tabellarisch dargestellt.

Tabelle 22: Zahl der Atemwegsinfektionen der Studienpatienten in den angegebenen Messzeiträumen, Median und Mittelwert (MV).

Patient	0 - I 12 Wochen vor KP I	I - II Vorlauf (baseline)	II - III Serie	III - IV Nachbeobach tung (follow up)
1	0	1	1	0
2	0	0	0	0
3	1	0	2	0
4	0	0	0	1
5	1	0	1	0
6	1	1	0	0
7	2	1	1	1
8	3	1	1	0
9	0	1	1	0
10	0	0	0	0
11	1	1	1	0
12	1	1	0	0
13	0	1	1	0
14	0	1	0	0
15	0	1	1	1
16	0	1	0	1
17	0	1	0	0
18	0	0	1	1
19	1	0	0	0
20	1	0	0	2
Minimum	0	0	0	0
I. Quartil	0	0	0	0
Median	0	1	0.5	0
III. Quartil	1	1	1	1
Maximum	3	1	2	2
MV	0.6	0.6	0.55	0.35

5.2.5 Beurteilung der Lebensqualität

SF 36

Der SF 36 ist ein generischer Fragebogen zur Einschätzung der globalen Gesundheit. Durch ihn kann die Beeinträchtigung des Lebens durch einen Krankheitsverlauf dargestellt werden.

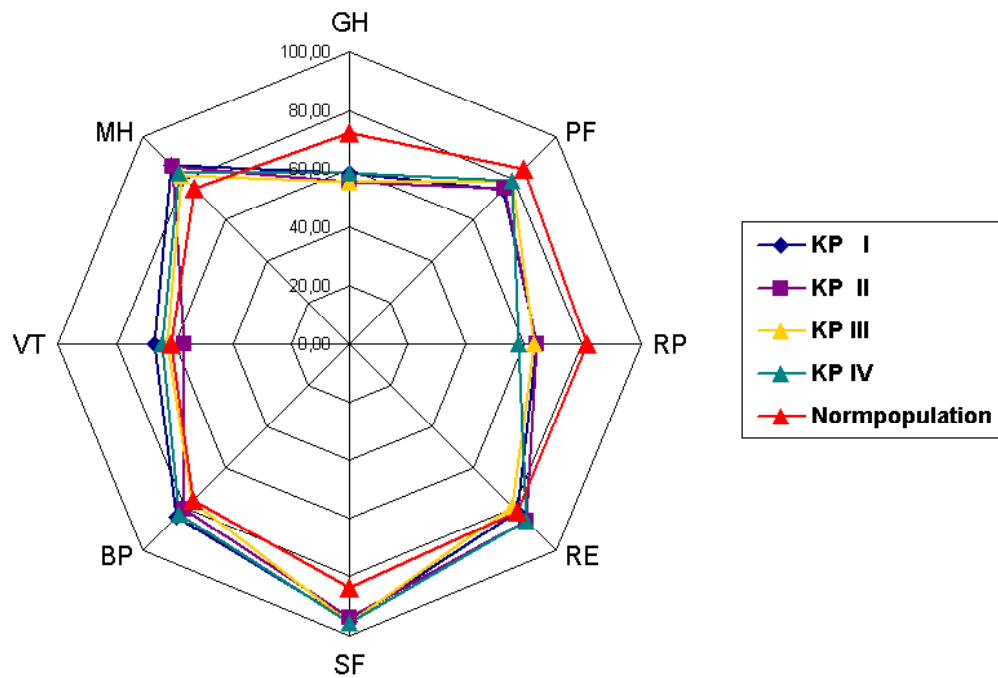


Abbildung 33: Subskalen des SF 36 im Beobachtungszeitraum, Vergleich mit einer Normpopulation der USA, MV, n = 20.

Bedeutung der einzelnen Subskalen des SF 36 (Bullinger M, 1995):

- PF körperliche Funktionsfähigkeit = "physical function"
- RP körperliche Rollenfunktion = "role position"
- BP körperliche Schmerzen = "body pain"
- GH allgemeine Gesundheit = "global health"
- VT Vitalität = "vitality"
- SF soziale Funktionsfähigkeit = "social function"
- RE emotionale Rollenfunktion = "role emotion"
- MH psychisches Gesundheitsempfinden = "mental health"
- CH Veränderung der Gesundheit = "change of health"

Tabelle 23: Werte der Subskalen des SF 36, MV, n = 20.

SF 36- Subskala	K o n t r o l l z e i t p u n k t				Normalpopulation
	I	II	III	IV	
GH (allgem. Gesundheit)	58,36	55,14	55,29	58,36	72,21
PF (körperl. Funktion)	74,43	75,00	78,57	78,57	84,52
RP (körperl. Rollenfunktion)	64,29	64,29	62,43	57,14	81,20
RE (emotionale Funktion)	71,43	85,71	78,57	85,71	81,29
SF (soziale Funktion)	95,00	93,75	95,54	95,54	83,60
BP (Schmerzen)	84,21	80,25	76,57	82,71	75,49
VT (Vitalität)	66,96	56,43	62,50	64,29	61,05
MH (psych. Gesundheitsempfinden)	86,21	85,71	81,43	82,14	74,84

Aus Abbildung 31 und Tabelle 23 werden die Punktwerte der Subskalen (MV) zu den verschiedenen Kontrollzeitpunkten deutlich. Es ergaben sich keine signifikanten Veränderungen der Subskalen des SF 36 im Zeitraum der Studie.

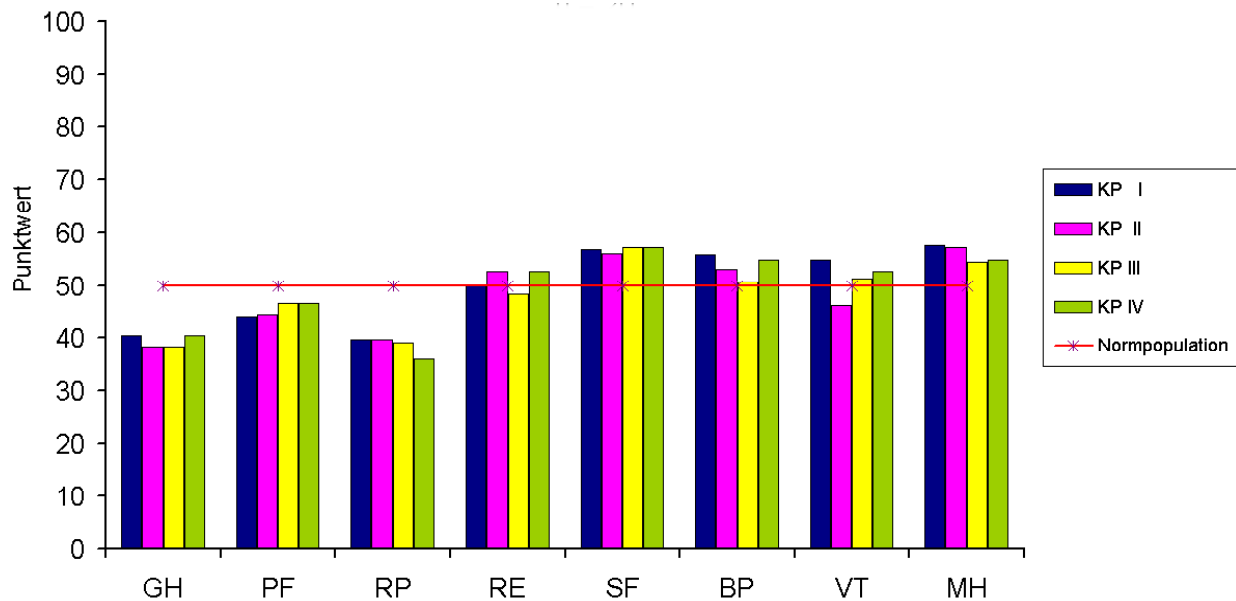


Abbildung 34: Verlauf und Verteilung der Subskalen des SF 36 im Beobachtungszeitraum, bezogen auf eine Normpopulation der USA (normiert auf 50), MV, n = 20.

Im Vergleich in dieser Studie erhobenen Daten mit den Werten einer auf 50 normierten Population der USA fällt auf, dass die Subskalen GH (allgemeine Gesundheit), PF (körperliche Funktionsfähigkeit) und RP (körperliche Rollenfunktion) im Durchschnitt unterhalb der normierten Population liegen. Das heisst, die Patienten dieser Studie fühlen in diesen Bereichen eine größere Einschränkung. Dagegen lagen die Werte der Subskalen SF (soziale Funktionsfähigkeit) und MH (psychisches Gesundheitsempfinden) im Durchschnitt über der Normpopulation. Die übrigen Aspekte wiesen mit der Normpopulation vergleichbare Werte auf.

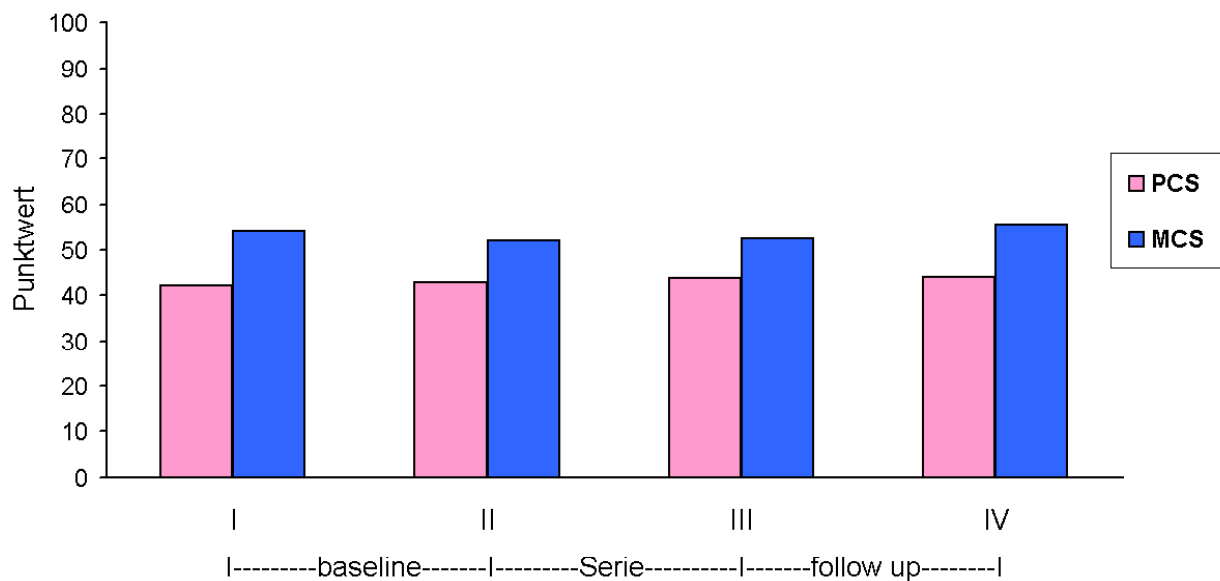


Abbildung 35: Verlauf von PCS (=physical component score) und MCS (=mental component score) im Beobachtungszeitraum, MV, n = 20.

Anhand der obigen Abbildung werden die Unterschiede der beiden Summenskalen "PCS" und "MCS" des SF 36 deutlich. Es zeigt sich, dass die Werte für die physische Komponente (PCS) jeweils im Mittel unter denen der mentalen Komponente (MCS) lagen (43 vs. 53, MV). Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p = 0,07$). Die COPD- Patienten dieser Studie empfanden eine stärkere Einschränkung der Lebensqualität im körperlichen Bereich.

Saint- George- Respiratory- Questionnaire (SGRQ)

Der SGRQ dient der Beurteilung der spezifischen Gesundheit. Er mißt Veränderungen der Lebensqualität von Patienten mit Atemwegserkrankungen.

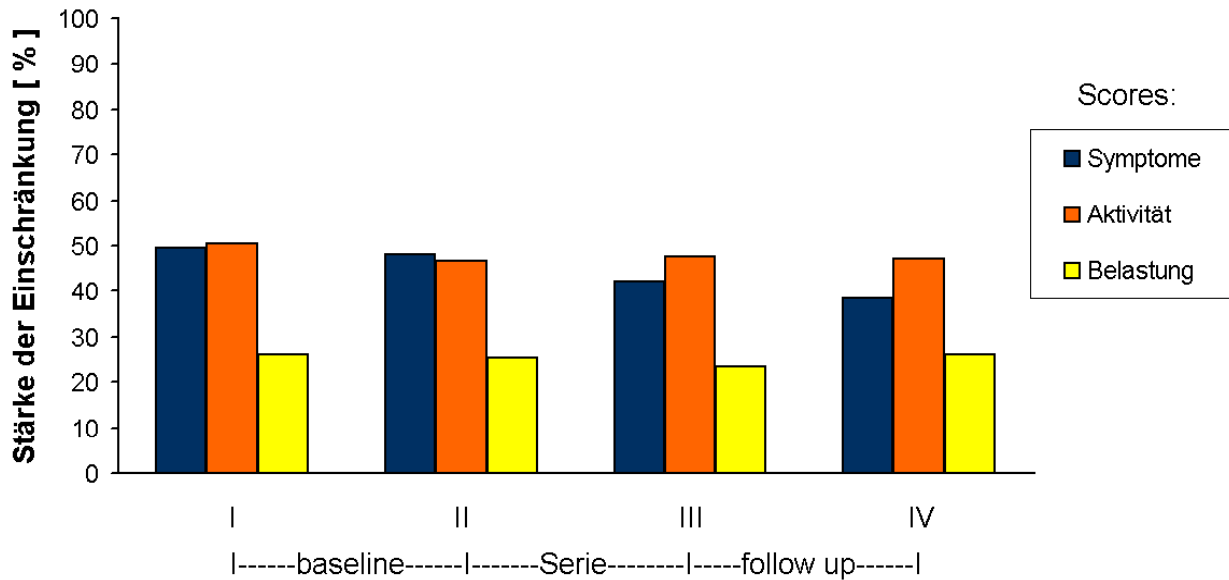


Abbildung 36: Verlauf der einzelnen Subskalen [% Einschränkung der Gesundheit] des SGRQ im Beobachtungszeitraum, MV, n = 20.

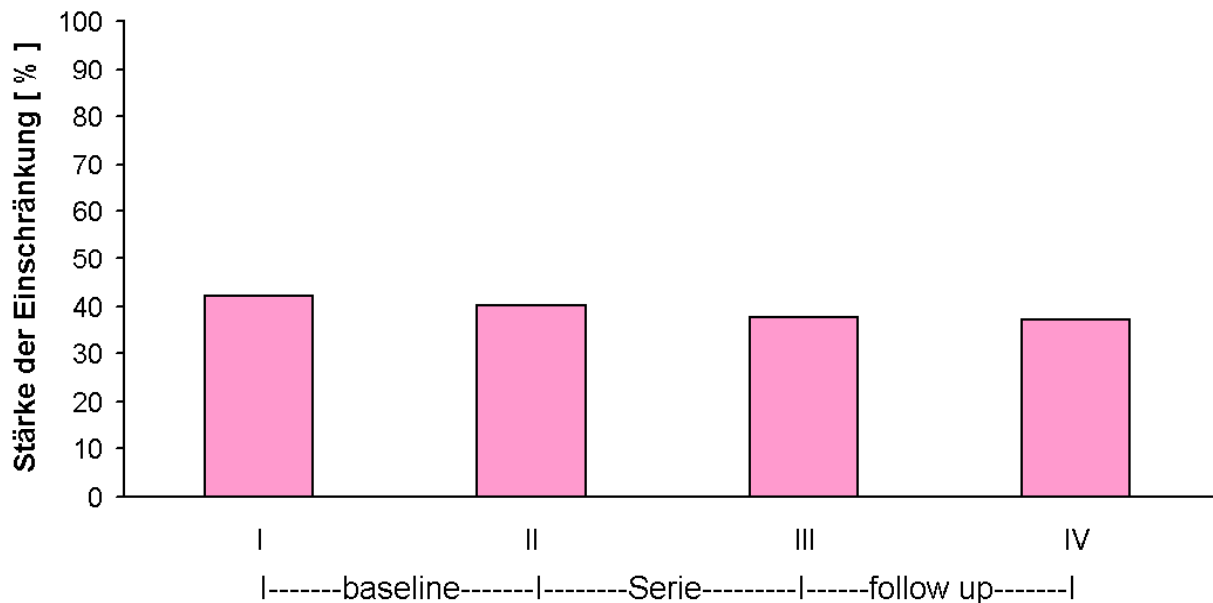


Abbildung 37: Verlauf des Summenwertes [% Einschränkung der Gesundheit] des SGRQ im Beobachtungszeitraum, MV, n = 20.

Tabelle 24: Werte der Subskalen und des Summenwertes des SGRQ im Beobachtungszeitraum, MV, n = 20.

	Symptome, MV	Aktivität, MV	Belastung, MV	Summenwert, MV
I	49,4	50,6	26,1	42,0
II	48,2	46,6	25,5	40,1
III	42,3	47,7	23,5	37,8
IV	38,5	47,2	26,1	37,3
MV	44,6	48,0	25,3	39,3
SE	19,3	23,6	13,1	18,6

Die Abbildungen 34 und 35 sowie Tabelle 24 zeigen die von den Patienten anhand des Saint George Respiratory Questionnaire eingeschätzte Einschränkung ihrer Lebensqualität im Verlauf der Studie.

Es kam zu keiner signifikanten Veränderung der einzelnen Subskalen bzw. des Summenwertes im Studienverlauf. Bemerkenswert ist die gegenüber "Symptome" und "Aktivität" im Mittel geringere Einschränkung der "Belastung" (um 19,3 bzw. 22,7 %, MV), die auch im Verlauf der Studie erhalten bleibt. Diese Unterschiede sind nicht signifikant ($p = 0,07$, für beide Parameter).

5.3 Veränderung der Zielparame-ter vor bzw. nach jedem einzelnen Ober-guss

5.3.1 Exspiratorischer Spitzenfluß (Peak- Flow)

Die Messung des expiratorischen Spitzenflusses mittels Peak- Flow- Meter erfolgte jeweils vor und nach jedem der insgesamt 30 Ober-güsse. Diese diente der Untersuchung möglicher Veränderungen der Peak- Flow- Werte im Verlauf der Ober-guss- Serie bzw. dem Vergleich der Peak- Flow- Werte vor und nach jedem Ober-guss.

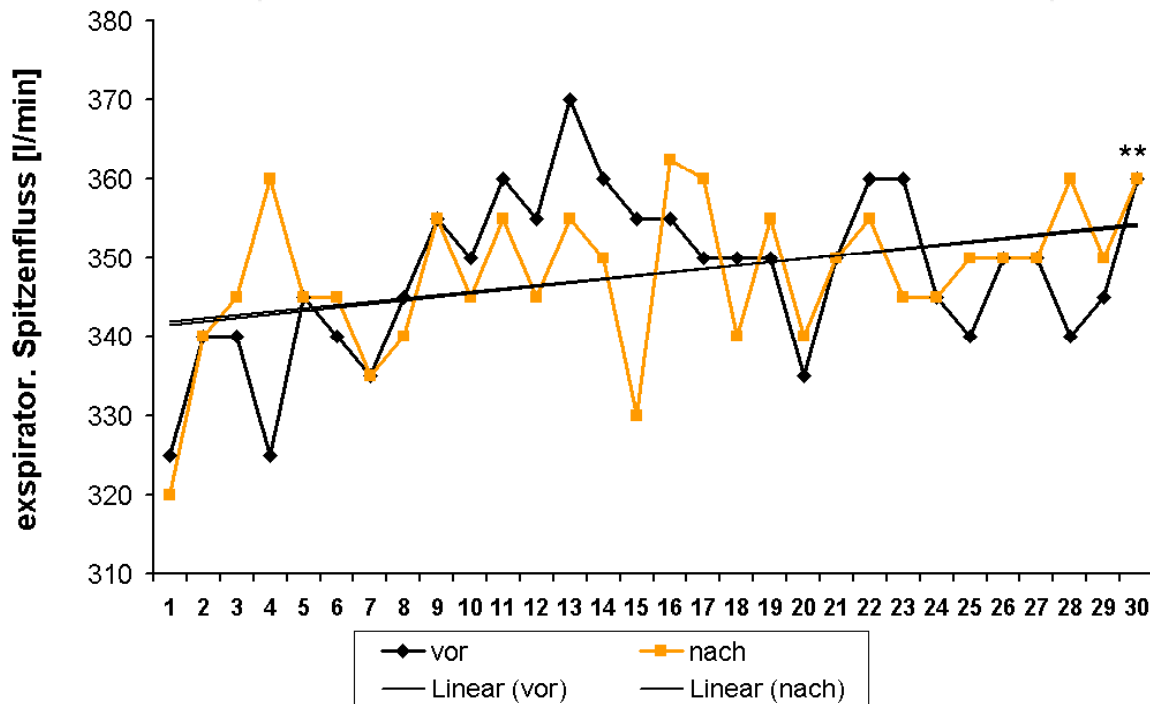


Abbildung 38 : Peak- Flow- Werte [l / min] vor und nach 30 Obergüssen sowie Trendlinien der Kurven vor und nach Oberguss, Median, n = 20, * $p \leq 0,05$.

Im Verlauf der Serie von 30 Obergüssen kam es zu einem Anstieg der Peak- Flow- Werte, wobei sich die Parameter vor den Obergüssen nicht gegenüber denen nach den Obergüssen unterschieden.

Die Peak- Flow- Werte vor und nach Oberguss änderten sich signifikant (Friedman-Test, beide $p < 0,001$) im Verlauf der Oberguss- Serie, es kam zu einem Anstieg um 4 % (von 342 auf 355 l / min, Median).

Der Unterschied zwischen den Werten vor und nach Oberguss war nicht signifikant ($p = 0,89$). Das zeigen die aufeinanderliegenden Trendlinien beider Kurven.

Tabelle 25: Expiratorischer Spitzenfluss[l / min] vor und nach 30 kalten Obergüssen, Median, n = 20.

Anzahl Güsse	Peak- Flow vor (Median) in l / min n = 20	Peak- Flow nach (Median) in l / min n = 20
1	325	320
2	340	340
3	340	345
4	325	360
5	345	345
6	340	345
7	335	335
8	345	340
9	355	355
10	350	345
11	360	355
12	355	345
13	370	355
14	360	350
15	355	330
16	355	363
17	350	360
18	350	340
19	350	355
20	335	340
21	350	350
22	360	355
23	360	345
24	345	345
25	340	350
26	350	350
27	350	350
28	340	360
29	345	350
30	360	360
Minimum	325	320
I. Quartil	340	345
Median	350	350
III. Quartil	355	355
Maximum	370	364

Die Befragung der Patienten zum Befinden während und nach jedem Guss ergab bei 13 der 20 Patienten eine Dyspnoe. Sieben Patienten gaben einen Hustenreiz von etwa 1minütiger Dauer an. Diese beiden Empfindungen wurden jedoch nur während der ersten 6 Güsse bemerkt.

Schwindel und Herzklopfen wurden nicht beobachtet, obwohl jeder Patient subjektiv den Anstieg der eigenen Herzfrequenz während des kalten Gusses bemerkte. In der Nachruhe- Phase sank die Herzfrequenz subjektiv rasch wieder ab.

5.3.2 Subjektives Befinden nach Hydrotherapie- Serie

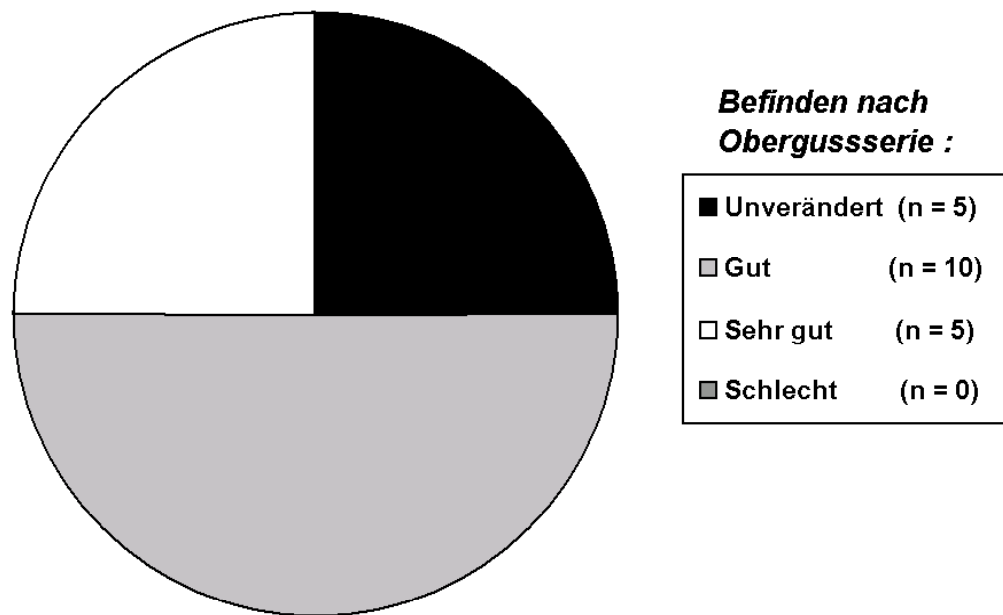


Abbildung 39: Bewertung des eigenen Befindens 1 Woche nach Hydrotherapie- Serie, n = 20.

Von 20 Patienten bewerteten 1 Woche nach Beendigung der Oberguss- Serie 15 den Einfluss der Hydrotherapie auf ihr derzeitiges Befinden als positiv, davon schätzten 10 Patienten ihr Befinden als gut und 5 Patienten als sehr gut ein. Die restlichen 5 Patienten empfanden keine Veränderung ihres Befindens nach bzw. durch Hydrotherapie- Serie.

6. Diskussion

Die in dieser Studie verfolgten Ziele dienten der Untersuchung der Wirkung von seriellen Kaltwasserreizen (Kneippsche Obergüsse) bei COPD- Patienten. Dazu erfolgte die Messung und Bewertung von Veränderungen der Lungenfunktion, des Immunsystems und der Lebensqualität der Patienten 10 Wochen vor, während und 12 Wochen nach der Oberguss- Serie. Besonderes Augenmerk wurde auf die "Abhärtung" (funktionelle Adaptation des Immunsystems) des Organismus gerichtet. Dadurch sollte festgestellt werden, ob eine Verringerung von Exazerbationen der COPD durch kalte Obergüsse möglich ist.

Zusammenfassend ergab die Studie, dass kalte Obergüsse die Anzahl der Infekte der oberen Luftwege, im Sinne einer Abhärtung, senken können. Eine Modulation der Immunantwort in Richtung der Th1- Reaktion war zu verzeichnen. Die Lebensqualität wurde nicht meßbar beeinflusst.

6.1 Die Physiotherapie als Therapiemöglichkeit der COPD

Die COPD ist eine systemische Erkrankung mit generalisierter, chronischer Entzündung, ihre Therapie umfasst ein weites Spektrum an Möglichkeiten. Diese können jedoch nur den Krankheitsverlauf aufhalten, eine Heilung ist nicht möglich. Sowohl eine adäquate, individuell angepaßte Medikamentengabe und Behandlung der akuten Exazerbationen, als auch die Raucherentwöhnung, Schutzimpfungen, operative Maßnahmen, die Sauerstoff- Langzeittherapie sowie umfangreiche Rehabilitationsmaßnahmen kommen zum Einsatz. Die Physiotherapie gehört neben der Sport- und Trainingstherapie, der Ernährungstherapie, der Psychotherapie und anderen zu den Rehabilitationsmöglichkeiten von COPD- Patienten.

Die Physiotherapie setzt durch ihre verschiedenen Maßnahmen elementare physikalische Reize. Im Rahmen der Behandlung der COPD dient sie der Sekretolyse und Sekretomotorik, der Ökonomisierung der Atmung, der Verminderung der Obstruktion, der Trophikverbesserung im Thoraxbereich sowie der Verbesserung der physischen Kondition. Die anwendbaren Maßnahmen sind zahlreich, ihre Wirksamkeit ist nur teilweise durch kontrollierte Studien belegt (Würtemberger et al., 2001, Steier et al., 2002). So gehören die Inhalationstherapie mit Aerosolen, die Abhustenschulung, die autogene Drainage, die apparative Vibration / Flutter, die Atmungstherapie, verschiedene Massagetechniken, Entspannungstechniken,

Wärmebehandlungen (heiße Rolle, heißer Wickel, Heusack), die Krankengymnastik, der Ausdauersport, die Hydrotherapie und die Sauna zu wichtigen therapeutischen Optionen (Uhlemann C, 2001).

Die Hydrotherapie wird in diesem Rahmen vor allem zur Verminderung der Obstruktion, Verbesserung der Durchblutung im Thoraxbereich und Steigerung der physischen Kondition und des vegetativen Status genutzt. Derzeit existieren zur Wirkung serieller Kaltwasserreize bei COPD- Patienten ausschließlich empirisch ermittelte Daten. Deshalb ist es das Anliegen dieser kontrollierten, klinischen Studie, die Wirkung der kalten Obergüsse auf die Lungenfunktion, das Immunsystem und die Lebensqualität von COPD- Patienten, wissenschaftlich exakt zu ermitteln.

6.2 Psychoneuroimmunologische Hintergründe der "Abhärtung"

Die wichtigsten neuroendokrinen Einflussfaktoren auf das Immunsystem stellen das autonome Nervensystem mit seinen Transmittern und die Hormonsysteme dar. Emotionale Prozesse greifen über diese Hauptvermittler in die Immunregulation ein. So wirkt der Hypothalamus als oberstes Steuerorgan des autonomen Nervensystems. Umgekehrt wirken Zytokine (Lymphokine und Interleukine) der Immunzellen auf Nervenendigungen des autonomen Nervensystems. Diese beeinflussen die Hypophyse und Zellen des Nebennierenmarks.

Inwieweit das Immunsystem durch die Hydrotherapie beeinflusst wird, darüber wird seit einigen Jahrzehnten hypothetisiert (Bühring, 1991, Bühring et al. 1998, Conradi et al. 1992). Dass eine gesteigerte Infektanfälligkeit tatsächlich durch die roborierenden hydrotherapeutischen Maßnahmen günstig beeinflusst werden kann, entspricht einer empirischen Wirksamkeit, die wissenschaftlich bewiesen werden muß.

Doch wie ist das Phänomen der "Abhärtung" wissenschaftlich zu erklären? Wie wird das Immunsystem mit seinem humoralen (Th2-) Anteil und seinem zellulären (Th1-) Anteil beeinflusst?

In den aktuellen 4 Studien zu diesem Thema (Gruber R et al, 1996, Bieger et al., 1998, Werner et al., 1998, Kreutzfeld et al., 2003) nahmen die Zahl und die Aktivität der CD3⁺T- und/ oder CD4⁺- T- Zellen nach Kaltwasser- Anwendungen zu. Wobei Gruber et al. (1996) diese Veränderungen bereits nach einmaliger Kaltwasser- Anwendung und Bieger et al. (1998), Werner et al. (1998) sowie Kreutzfeld et al. (2003) dies nach serieller Kaltwassertherapie beobachteten.

Die Aktivität der Zytokine IL-2, IL-4, IL-6 und IFN- γ wurde jeweils moduliert. Alle Studien konnten eine Aktivierung der zellulären (Th1-) Immunabwehr durch

Kneippsche Hydrotherapie (Kaltwasseranwendungen) nachweisen. Eine Aktivierung der humoralen (Th2-) Immunabwehr stand dabei nicht im Vordergrund. Die Aktivierung der unspezifischen Immunabwehr (NK- Zellen, Makrophagenaktivität) konnte nicht nachgewiesen werden. Auch der Einfluss auf die Höhe der ACTH- und Cortisolspiegel im Blut konnte nicht gezeigt werden. Von den Autoren wurde insgesamt angenommen, dass die Immunreaktion auf hydrotherapeutische Kaltreize als neuroimmunologischer Mechanismus abläuft. Im Gesamtkonsens propagieren diese wissenschaftlichen Arbeiten, dass eine durch Kaltwasserreize erreichte Abhärtung durch die Veränderung des Th1 / Th2- Gleichgewichtes in Richtung der Th1- Reaktion erfolgt. Dies geschieht über afferente Impulse der durch das kalte Wasser angeregten Thermorezeptoren der Haut. Die Hypophyse reagiert auf die „Stress“reize (Störung der Homöostase) mit Ausschüttung von POMC- Peptiden und Zytokinen, die auf die periphere Immunantwort wirken. Mit jeder Wasseranwendung kommt es zu einer ökonomischeren d.h. effizienteren homöostatischen Regulation dieses psychoneuroimmunologischen Systems, was als Lernvorgang (Konditionierung durch serielle Reizgebung) bezeichnet werden kann. Somit kann eine verbesserte Immunregulation als Grundlage der funktionellen Adaptation, die hier immunologisch interpretiert wird, eine Abhärtung durch Kaltwasserreiz erklären. Die Hydrotherapie spricht folglich das psychoneuroendokrine Netzwerk an, dies führt zu einer verbesserten homöostatischen Regulation des Anpassungssystems und damit zur funktionellen Adaptation im Sinne einer Abhärtung.

6.3 Bewertung der Parameter

In der vorliegenden Studie hatten die Obergüsse nach Kneipp von 10 Wochen keinen Einfluss auf die Parameter der **Spirometrie**. Auch Langzeiteffekte 12 Wochen nach der Oberguss- Serie konnten bei den Parametern der FEV1, der Vitalkapazität und des Tiffeneau- Index nicht beobachtet werden. Eine Verschlechterung der FEV1 durch die Kalt- Wasseranwendungen konnte nicht beobachtet werden, wie das Perk et al. (1996) bei einmaligen Übungen von 15 Minuten im Wasser beobachteten.

Obwohl in der Fachliteratur bei Erkrankungen der Atemwege im allgemeinen und der COPD im besonderen Methoden der Physikalischen Medizin als wichtige Säulen der Kuration und Rehabilitation empfohlen werden und in der Praxis deren empirische Wirksamkeit genutzt wird, besteht oft Unklarheit über wirkungsphysiologische Fakten einzelner Therapiemethoden auf die Lungenfunktionsparameter von COPD-Patienten (Uhlemann C, 2001, Pforte A, 2002). Dies liegt zum einen an den häufig

sehr widersprüchlichen bzw. unklaren Ergebnissen vorhandener Studien, deren Vergleichbarkeit kaum gegeben ist. Zum anderen muß darüber spekuliert werden, ob durch die Verbesserung der Lungenfunktionsparameter bei COPD- Patienten wirklich eine Progression der Erkrankung aufgehalten werden kann und sich die Lebenserwartung und -qualität dadurch erhöht.

Bei der Sichtung der Literatur wurden in einigen Studien durch individuell angepasste medizinische Rehabilitationsprogramme mit Sport, Atemtraining und gezieltem Ausdauertraining unter Anleitung durch Physiotherapeuten (Wijkstra PJ et al., 1994, Grosbois J-M et al., 1999, Bingisser RM et al., 2001, Muzembo NJ et al., 2001, Behnke M et al., 2003) die Lungenfunktionsparameter zum Teil signifikant verbessert. Dieser Effekt war jedoch nur bei Übungsprogrammen mit einer Dauer von über 8 Wochen zu erzielen. Andererseits blieben in einigen Studien die Lungenfunktionsparameter, besonders die der Spirometrie, unverändert, wobei aber bei Kontrollgruppen ohne Therapie die Lungenfunktionsparameter signifikant abfielen.

Die Parameter der **Peak-flow**- Messung (expiratorischer Spitzenfluss) stiegen im Verlauf der Oberguss- Serie signifikant um 4% an. Gründe hierfür könnten zum einen Übungseffekte und zunehmend bessere Mitarbeit sein, zum anderen aber auch die durch die Wasseranwendung erreichte Mobilisation von Lungenabschnitten sowie der ökonomischere Einsatz der Atemmuskulatur. Die Atemmuskulatur arbeitete effektiver, damit konnte eine größere Kraft bezüglich der Expiration entfaltet werden, die sich in einem höheren Peak- flow- Wert niederschlug. Ein Unterschied der Peak- flow- Werte vor und nach den Güssen konnte nicht festgestellt werden.

Die Parameter der **Blutgase** veränderten sich in der vorliegenden Studie zum größten Teil signifikant. Bereits im Vorlaufzeitraum (baseline) kam es zu einem Anstieg des pH- Wertes (nach 6- MGT: signifikant) und zum tendentiellen Anstieg des PaO₂ bzw. Abfall des PaCO₂ ohne Therapieeinfluss. Dies kann als ein Effekt der Erwartungshaltung der Patienten auf den Organismus diskutiert werden. Hierbei ist wahrscheinlich der Einfluss kognitiver Stimuli über Vermittlung durch Hormone der Hypophyse auf physiologische Vorgänge, wie hier die Atemfunktion, bedeutsam. Wird diesen chronisch kranken Patienten eine neue, andere und ihr Befinden möglicherweise verbessernde Therapie angeboten, könnte dies zur Hebung der Stimmungslage mit Zunahme der sympathischen Einflüsse führen (Birbaumer N, Schmidt RS, 2003). Durch Bindung von Katecholaminen und Neuropeptiden an

spezifische Rezeptoren der Leukozyten und anderer immunkompetenter Zellen können diese direkt beeinflusst werden (Koob GF et al., 1990). Das könnte die Erklärung für die Besserung einiger Symptome, wie der Dyspnoe, sein. Gleichfalls könnte dies den Einfluß der Erwartungshaltung auf den Organismus, ohne eine bereits durchgeführte Therapie, erklären.

Im Verlauf der Hydrotherapie- Serie blieben die Blutgase weitgehend auf einem gegenüber dem Ausgangswert erhöhten Niveau. Im Nachbeobachtungszeitraum (follow up) erfolgte ein Abfall des pH- Wertes und des PaO₂, wobei die Ausgangswerte nicht wieder erreicht wurden; der PaCO₂ fiel unter den Ausgangswert. Dies kann als ein positiver Hafteffekt auf die Blutgas- Parameter bezeichnet werden.

Somit konnte eine verbesserte Sauerstoffsättigung des Blutes mit verbesserter Abatmung des CO₂ während der Oberguss- Serie erreicht werden, woraus eine Zunahme des pH- Wertes im Blut erfolgte. Die Ursache hierfür könnte die durch das kalte Wasser ausgelösten tieferen Inspiration und Expiration sein. Es kam zur Mobilisation von Lungenabschnitten, die vorher nicht zum Gasaustausch beigetragen hatten. Dies führte zu einer Verbesserung der Atmungseffizienz.

Diese Ergebnisse beziehen sich auf eine COPD- Klientel mit Schweregrad II. Es kann spekuliert werden, dass COPD- Patienten mit höheren Schweregraden und stärkeren morphologischen Veränderungen der an der Atmung beteiligten Strukturen (bronchopulmonal, muskuloskelettal) auf den durch seriell angewendetes Kaltwasser ausgelösten Inspirationsreiz nicht adäquat reagieren können. Somit wären die in der vorliegenden Studie erzielten Ergebnisse, im Sinne einer Ressourcenförderung, für Patienten mit COPD- Stadium (III)- IV nicht erreichbar bzw. auf sie nicht übertragbar. Maßgeblich für eine adäquate Reaktion bei der Applikation kalter Güsse ist eine ausreichende Zwerchfellexkursion, diese garantiert für die Suffizienz der Atmung mit. Ist eine entsprechende Exkursion nicht mehr gegeben ("Atemhochlage") bei struktureller und funktioneller Beeinträchtigung der Atmung, ist diese Form von Kaltwasserstimuli nicht indiziert. Somit ist eine COPD Schweregrad (III)- IV keine Indikation für Kneippsche Obergüsse.

Das **CRP** zeigte in der vorliegenden Studie keine signifikanten Veränderungen. Es lag im gesamten Studienverlauf im Normbereich von <5,0 mg/l. Somit ist zu

konstatieren, dass keine akuten Entzündungen relevant waren und die bei COPD vorhandene chronische Entzündungsaktivität nicht exazerbierte.

Die **BSG** nach der 1. Stunde zeigte ebenfalls keine signifikanten Veränderungen im Studienzeitraum. Allerdings lagen die Werte geringfügig über den Normwerten. Damit wurden die bei COPD- Patienten latent vorhandenen generalisierten Entzündungsprozesse angezeigt. Die während der Studie stabilen Werte der BSG können schlussfolgern lassen, dass vorhandene Entzündungsaktivitäten durch die Kalt- Wasseranwendungen nicht erhöht wurden bzw. sich auf ein gleichbleibendes Niveau einstellten.

In ähnlichen Studien, die Kurpatienten mit Herz- Kreislauf- Erkrankungen vor und nach einer 4wöchigen Kneipp- Therapie untersuchten (Ring J, 1976, Karsch K, 1983), wurden ebenfalls keine Veränderungen von CRP und BSG nach der Therapie festgestellt, obwohl jeweils andere Akute- Phase- Proteine (α 2- Makroglobulin und saures α 1- Glucoprotein) signifikant anstiegen. Dies wurde als Einfluss der Kneipp- Therapie auf humorale Abwehrmechanismen gewertet. In neueren Studien zur Thematik "Serielle Kalt- Wasseranwendungen und Veränderung des Immunsystems" (Bieger et al., 1998, Werner et al., 1998, Kreutzfeld et al., 2003) wurde der Einfluss auf die Entzündungsparameter nur eingeschränkt bestätigt, vielmehr wurde vor allem eine Beeinflussung der Th1- Reaktion des Immunsystems diskutiert.

Im Rahmen der Bestimmung des **Routinelabors** zeigten die **Leukozyten** im Beobachtungszeitraum keine signifikanten Veränderungen auf und lagen im Normbereich.

Die **Monozyten** und **eosinophilen Granulozyten** veränderten sich ebenfalls nicht signifikant. Sie lagen, bis auf den im Beobachtungszeitraum konstant gering erhöhten relativen Anteil der Monozyten im Differentialblutbild, im Normbereich. In Verbindung mit der ebenfalls im Studienverlauf leicht erhöhten BSG, kann dies als Ausdruck der chronischen Entzündungsprozesse bei COPD- Patienten angesehen werden. Da aber die Werte der Monozyten im Studienzeitraum stabil blieben, ist von einer Exazerbation der vorhandenen Entzündungsprozesse nicht auszugehen. Es kam im Studienverlauf zu keiner vermehrten Aktivierung der Monozyten (Makrophagen). Die Eosinophilenzahl erhöht sich bei Abklingen einer Entzündung bzw. Infektion, dies wird als „Morgenröte der Genesung“ bezeichnet (Roitt et al.,

1995). Da während dieser Studie die Eosinophilenzahl nicht beeinflusst wurde, kann angenommen werden, dass die Patienten zu dieser Zeit an keiner relevanten Infektion bzw. Entzündung erkrankten.

Die **neutrophilen Granulozyten** veränderten sich teilweise signifikant im Studienverlauf. Die absolute Neutrophilenzahl zeigte ihren im Mittel höchsten Wert zu KP II, danach folgte ein tendentieller Abfall. Die relativen Anteile der Neutrophilen im Differentialblutbild zeigten nach dem Zeitraum der Serie einen signifikanten Abfall, um im Nachbeobachtungszeitraum (follow up) wieder auf den Ausgangswert anzusteigen. Da die Neutrophilen als für die COPD pathognomischen Zellen angesehen werden, kann der Abfall im Verlauf der Hydrotherapie- Serie als positiver Einfluss auf das Krankheitsgeschehen gesehen werden. Denn die Neutrophilen sind an der Aufrechterhaltung der chronischen Entzündung beteiligt. Eine Abnahme ihres Anteils im Differentialblutbild erfolgte hier während der Oberguss- Serie zu Gunsten der Lymphozyten, die die spezifische Immunabwehr repräsentieren. Damit kann eine Aktivierung der spezifischen Immunabwehr angenommen werden.

Die Abnahme der relativen Anzahl der Neutrophilen an der Leukozytenzahl könnte als Reaktion des Organismus auf die Kaltreize durch Ausschüttung von Neuropeptiden aus dem ZNS diskutiert werden. Diese bewirken eine stärkere Aktivierung an Lymphozyten sowie einen Abbau von neutrophilen Granulozyten (Birbaumer N, Schmidt RS, 2003, Koob GF et al., 1990).

Die Darstellung des Quotienten aus absoluten Zahlen von Lymphozyten und Neutrophilen bestätigt die Zunahme der Lymphozyten- und eine Abnahme der Neutrophilenzahl. Jedoch ist durch den Abfall des Quotienten im Nachbeobachtungszeitraum (follow up) auf Ausgangswerte davon auszugehen, dass keine messbaren Langzeiteffekte vorlagen. Der Ausgangszustand dieser Zellzahlen vor den Wasseranwendungen wurde demnach wieder erreicht.

Die **Lymphozyten** zeigten sowohl im relativen Anteil des Differentialblutbildes als auch in der Absolutzahl teilweise signifikante Veränderungen im Studienverlauf. Diese Veränderungen waren vor allem im Zeitraum der Oberguss- Serie zu verzeichnen, was möglicherweise auf einen direkten Einfluss der kalten Wasseranwendungen über die Vermittlung der Neuropeptide auf die Lymphozytenzahl schliessen läßt. So stieg nur im Verlauf der Serie der relative Anteil der Lymphozyten auf Normalwerte, im restlichen Studienzeitraum lag dieser geringfügig unterhalb des Normbereichs. Auch die Absolutzahl der Lymphozyten

stieg signifikant im Serienverlauf an. Die im Nachbeobachtungszeitraum tendentiell abfallenden Werte zeigen wiederum an, dass diese Veränderungen nur temporär waren.

Der Einfluss der Kaltwasserreize führte also nach der Oberguss- Serie zu einer lymphozytotischen Reaktion der weißen Blutzellen und v.a. der Anteil der Neutrophilen sank dadurch ab. Jedoch wurde im Nachbeobachtungszeitraum (follow up) durch Abfall der Anteile an Lymphozyten und Anstieg der Neutrophilen wieder der Ausgangszustand erreicht. Die anderen Zellen des Differentialblutbildes waren nicht an dieser Veränderung beteiligt.

Vergleichbare Studien zum Einfluss der Hydrotherapie auf das Immunsystem liefern zur vorliegenden Studie gegenteilige Daten. Bei Bieger et al. (1998), die jedoch Gesunde untersuchten, fanden sich nach der Hydrotherapie höhere Granulozytenzahlen und niedrigere Lymphozytenzahlen (zum Teil signifikant). Der gegenläufige Trend könnte dadurch erklärt werden, dass diese Studie COPD-Patienten untersuchte, bei denen als Ausdruck der vorhandenen chronischen Entzündung zum Teil andere Zellverteilungen und -reaktionen vorliegen. Werner et al. (1998) gaben an, keine Unterschiede hinsichtlich Blutbildveränderungen zwischen Verum- und Kontrollgruppe nach 14tägigem Wassertreten gefunden zu haben. Welcher Art jedoch die Veränderungen innerhalb der Guppen waren, wurde nicht dargestellt.

Bereits 1988 untersuchten Schnizer et al. die Wirkung von hydrotherapeutischen Anwendungen in Form eines einmaligen Wechselrückengusses auf die Zahl und Aktivierung von Lymphozyten im Blut. Die Studie zeigte erhöhte Lymphozytentransformationsraten. Es wurde der Anstieg von Faktoren im Blut vermutet, die die zellvermittelte Immunantwort durch Stimulierung der Lymphozyten aktivieren. Deren Identität war jedoch nicht bekannt. Auch die Verbindung zwischen den Kaltreizen auf die immunkompetenten Zellen der Haut und den dadurch angeregten vegetativen und hormonalen Reaktionen konnte nicht weiter abgeklärt werden. Bekannt war durch Untersuchungen zum Saunabad (z.B.: Conradi et al., 1992), dass Anzahl und Dauer der Infekte nach einem Jahr signifikant abnahmen und die IgA- Konzentration in der Nasenschleimhaut signifikant zunahm.

Wie bereits mehrfach erwähnt, existieren aktuell wenige Studien zu dem Thema "Abhärtung durch Kalt- Wasseranwendungen" (Gruber R et al, 1996, Bieger WP et

al., 1998, Werner GT et al., 1998, Kreutzfeld A et al., 2003) sowie ein Vergleich des Einflusses verschiedener physikalischer Verfahren auf die Immunabwehr (Kreutzfeldt A, Müller K, 2001). Wobei Gruber R et al. (1996) gegenüber den anderen aktuellen Studien den Einfluss eines einmaligen Kaltwasser- Reizes untersuchten und somit eingeschränkt relevant zur Beurteilung serieller Kaltwasserreize auf das Immunsystem sind.

Das **experimentelle Labor** zeigte am Anteil der **CD19 B- Zellen** an der Gesamtlymphozytenzahl keine signifikanten Veränderungen, die Schwankungen um den Ausgangswert waren minimal. Der größte Abfall der Werte erfolgte zum Zeitpunkt der Serie. Eine Erklärung dafür könnte die durch Kaltreize erreichte Verschiebung der Immunlage in Richtung der Th1- Reaktion sein. Vor allem die Zytokine der Th2- Reaktion (IL-4 und IL-5) fielen im Serien- Verlauf ab, das könnte die geringere Aktivierung der B- Zellen zu diesem Zeitpunkt erklären. In den oben genannten Studien konnten ebenfalls nur geringe Schwankungen der B- Zellen beobachtet werden, wobei diese dort im Trend nach der Hydrotherapie einen Anstieg zeigten.

Der Anteil der **CD3⁺ (T)- Zellen** an der Gesamtlymphozytenzahl zeigte in der vorliegenden Studie keine signifikanten Veränderungen im Studienverlauf. Der höchste Wert wurde nach der Oberguss- Serie gemessen, der im Nachbeobachtungszeitraum tendentiell unter den Ausgangswert abfiel . Trotz der nur geringen Veränderungen kann eine Aktivierung vor allem der Th1- Reaktion des Immunsystems angenommen werden, da im Differentialblutbild die Lymphozytenanteile nach der Oberguss- Serie zunahmen. Im Gegensatz zu der vorliegenden Studie kam es in der Studie von Bieger et al. (1998) nach einer Hydrotherapie- Serie zu fallenden Konzentrationen der CD3⁺- Fraktion.

Der Anteil der **CD8⁺- Zellen** an der T- Zellfraktion veränderte sich teilweise signifikant. Schon im Vorlaufzeitraum kam es zu einem signifikanten Abfall des Anteils, der ohne die Durchführung einer Therapie erfolgte und demzufolge als Ausdruck der Erwartungshaltung der Patienten diskutiert werden muß. Im Verlauf der Oberguss- Serie kam es zum signifikanten Anstieg der CD8⁺- T- Fraktion, der ansteigende Trend blieb auch im Nachbeobachtungszeitraum (follow up) erhalten. Dies könnte als typische Reaktion der für die COPD pathognomischen CD8⁺- T- Zellen bei Einwirkung physikalischer Reize gewertet werden, da in den schon

erwähnten Studien der Anteil der CD8⁺- T- Zellen bei Gesunden nach Hydrotherapie jeweils abnahm. Eine mögliche Erklärung wäre, dass es auf Grund der bestehenden bronchialen Hyperreagibilität bei Applikation des Kaltwasserreizes durch Änderung der Atemfrequenz zu einer bronchialen Reizung mit kurzzeitiger Obstruktion kam, die sich zum Beispiel als Husten zeigte. Diese bronchiale Reizung kann durch Mastzelldegranulation beantwortet werden (Pforte A, 2002). Durch Abgabe von Tryptase aus diesen Zellen kommt es zur Histaminfreisetzung und damit zur unspezifischen Entzündungsreaktion. Diese könnte für den Anstieg der CD8⁺- T- Zellen im Verlauf der Oberguss- Serie verantwortlich sein.

In den Studien von Bieger WP et al. (1998) und Werner GT et al. (1998) nahm der Anteil der CD8⁺- T- Zellen bei Gesunden nach einer Hydrotherapie- Serie jeweils ab. Jedoch konnten Werner GT et al. (1998) einen Anstieg des Aktivierungsmarkers CD38 für CD8⁺- T Zellen 14 Tage nach Ende der Hydrotherapie- Serie ermitteln.

Die Fraktion der **CD4⁺- T- Zellen** zeigte ausschließlich tendentielle Veränderungen, es war erneut der höchste Wert im Vorlaufzeitraum zu verzeichnen, der wiederum eventuell auf Grund der Erwartungshaltung der Patienten entstand. Im Zeitraum der Serie sowie der Nachbeobachtung kam es zu einem kontinuierlichen Abfall der Werte der CD4⁺- T- Anteile an den T- Lymphozyten. Auch dies differiert zu den Daten der oben genannten Studien und könnte eine für COPD- Patienten typische Reaktion sein.

Das Verhältnis der CD4⁺- und CD8⁺- T- Zellen wird noch einmal in der **CD4/CD8-Ratio** deutlich. Die kontinuierliche Abnahme des Verhältnisses von CD4⁺- zu CD8⁺- T- Zellen im Zeitraum der Serie und der Nachbeobachtung (follow up) kann erneut zu der These beitragen, dass die Immunlage in Richtung der Th1- Reaktion verschoben wurde, da durch eine abfallende CD4/CD8- Ratio der stimulierende Einfluss der CD4⁺- T- Zellen und ihrer Zytokine auf die B- Zellen als Vertreter der Th2- Reaktion abnimmt.

Die Anteile der CD4⁺- und CD8⁺- T- Lymphozyten an den T- Lymphozyten befanden sich während der Studie jeweils im Normbereich.

Im Studienverlauf zeigte die **NK (CD16/56-CD3)-** Zell- Fraktion einen signifikanten Anstieg im Nachbeobachtungszeitraum (follow up). Das kann bedeuten, dass erst nach der erfolgten Oberguss- Serie die NK- Zellen wieder zur Phagozytose von Erregern benötigt wurden. Somit kann die Hydrotherapie dazu beigetragen haben, dass Erreger während dieser Zeit nicht für das Immunsystem relevant wurden. Die

NK-T(CD16/56-CD3⁺)- Zellen und **$\gamma\delta$ -T- Zellen** zeigten keine signifikanten Veränderungen im Beobachtungszeitraum.

Diese Ergebnisse werden in den bereits oben genannten Studien nicht bestätigt, es kam dort zu tendentiellen Abnahmen der NK- und NK-T- Zellen sowohl nach einer Einzelreizapplikation (Gruber R et al., 1996) als auch nach einer Hydrotherapie-Serie (Bieger WP et al. 1998). Keine Veränderungen der NK- Zellfraktion beobachteten Werner GT et al. (1998). Als Grund dafür muß erneut die dortige Untersuchung an Gesunden gesehen werden, wobei die vorliegende Studie COPD-Patienten mit einer chronisch veränderten Immunlage untersuchte.

Zytokine werden von den verschiedenen immunkompetenten Zellen sezerniert und können den Organismus auf unterschiedliche Weise beeinflussen (Roitt I et al., 1995, Birbaumer N, Schmidt RS, 2003). In der vorliegenden Studie wurde die basale Zytokinexpressionsrate durch die CD4⁺- und die CD8⁺- T- Zellen untersucht. Es erfolgte keine Stimulierung der Sekretionsrate durch Mitogene. Da bei COPD-Patienten die Spiegel an CD8⁺- T- Zellen meist erhöht sind (Stankiewicz W et al., 2002), kommt diesen in der Bewertung ihres Expressionsverhaltens eine besondere Rolle zu. Vergleichbare Studien, die die Expression der Zytokine in ähnlicher Weise nach einmaligem Kaltwasser- Reiz (Gruber et al., 1996) sowie einer Hydrotherapie-Serie untersuchten, waren erneut die von Bieger et al. (1998) und Werner et al. (1998). Kreuzfeldt et al. (2003).

Es konnte eine tendentielle Zunahme der **IFN- γ** Expression nach der Hydrotherapie-Serie verzeichnet werden, wobei diese im Nachbeobachtungszeitraum (follow up) abfiel. Da im Gegenzug die **IL-4**- Expression im Zeitraum der Serie und der Nachbeobachtung teilweise signifikant unter die Ausgangswerte sank, kann eine Verschiebung der Leitzytokinexpression in Richtung der Th1- Reaktion der Immunabwehr angenommen werden.

In den bereits diskutierten Studien wurden vergleichbare Ergebnisse der basalen Sekretion von Zytokinen erzielt. Auch dort wurde eine Modulation des Immunsystems in Richtung der Th1- Reaktion durch serielle Kaltwasserreize angenommen. Jedoch erfolgte bei diesen zusätzlich eine Stimulierung der Zytokinexpression durch Mitogene. Hierbei kam es zu signifikanten Veränderungen der Zytokine IFN- γ (Zunahme) und IL-4 (Abnahme) nach einmaligem Kaltwasser- Reiz (Gruber R et al.,

1996) sowie nach einer Hydrotherapie- Serie (Bieger WP et al., 1998, Kreutzfeld et al., 2003).

Bei der Betrachtung der **Ratio aus IFN- γ und IL-4** wird ein tendentieller Anstieg dieser im Zeitraum der Serie für beide Zellarten CD4⁺ und CD8⁺ deutlich, der in der Periode der Nachbeobachtung noch stärker wird. Dieser Anstieg könnte die Zunahme der NK- Zellen im Nachbeobachtungszeitraum erklären, da diese durch IFN- γ aktiviert werden. Der insgesamt um das 0,5 bis 3fach höhere Wert der Ratio für CD8⁺- T- Zellen, unterstreicht die Dominanz dieses Zelltyps bei der Expression vor allem von IFN- γ in dieser Studie. Dies könnte wiederum ein Phänomen der für die COPD typischen Immunantwort sein. Die anderen Zytokine wurden jeweils in prozentual höherer Menge durch die CD4⁺- T- Zellen exprimiert. Eine Erklärung dafür ist deren größere Vermittlerrolle und umfangreichere Expressionsaktivität im Rahmen des Immunsystems.

Die **IL-2**- Expression durch die CD4⁺- und CD8⁺- T- Zellen nahm im Vorlaufzeitraum teilweise signifikant zu. Als Ursache muß erneut die bereits erwähnte Erwartungshaltung genannt werden. Im weiteren Studienverlauf fiel die IL-2- Expressionsrate tendentiell kontinuierlich auf den Ausgangswert ab. Ähnliche Veränderungen konnten bei der Expression des **IL-5** aus beiden Zelltypen CD4⁺ und CD8⁺ beobachtet werden, diese Veränderungen waren bis auf den Abfall während der Oberguss- Serie signifikant. Bei beiden Zytokinen konnte keine eindeutige Veränderung ihrer Expression durch die Hydrotherapie- Serie an sich gezeigt werden, da die Abnahme im Serienverlauf möglicherweise auch auf einem regulativen Abfall auf Normalwerte nach vorheriger Steigerung durch psychovegetative Vorgänge (Erwartungshaltung) beruht. Der Anstieg der IL-5- Expressionsrate im Vorlaufzeitraum (baseline) könnte durch den größeren Einfluss von IL-2 in dieser Zeit erklärt werden, da dieses alle T- Lymphozyten aktiviert, auch die der Th2- Seite. Die Abnahme der Expression von IL-5 im Zeitraum der Nachbeobachtung könnte als IL-2- bedingter aber auch als hydrotherapiebedingter Abfall gedeutet werden.

Die Beeinflussung der Immunlage der untersuchten COPD- Patienten durch IL-2 und IL-5 wird durch die Ermittlung der **Ratio aus IL-2 und IL-5** deutlicher. Während die Ratio im Vorlaufzeitraum (baseline) und im Therapiezeitraum (Serie) tendentiell abfällt, kommt es im Nachbeobachtungszeitraum (follow up) zu einem signifikanten

Anstieg. Dies könnte als Langzeiteffekt der Hydrotherapie mit Verschiebung der Immunlage in Richtung Th1- Reaktion gedeutet werden.

Die genannten vergleichbaren Studien zeigten hierzu eine unterschiedliche Datenlage: bei Bieger WP et al. (1998) nahm die Konzentration des basalen und des durch Mitogene stimulierten IL-2 nach der Hydrotherapie- Serie zu. In der Studie von Werner et al. (1998) war ausschließlich der Interleukin- 2- Rezeptor der Immunzellen nach einer Hydrotherapie- Serie untersucht worden, dieser stieg signifikant an und wurde als Helferzell- Aktivierung angesehen. Auch bei Kreuzfeldt A et al. (2003) stieg der Anteil der IL-2- sezernierenden Lymphozyten nach einer Hydrotherapie- Serie signifikant an.

Während des Studienzeitraums kam es zu einem nicht signifikanten, jedoch tendentiell kontinuierlichen Anstieg der **TNF- α** - Expression aus CD4⁺- bzw. CD8⁺- T- Zellen. Da TNF- α vor allem von Th1- Zellen gebildet wird, könnte der Anstieg im Studienverlauf als eine verzögerte Stimulierung dieser Zellen gedeutet werden. Eventuell ist dahinter auch eine typische Reaktion bei COPD- Erkrankten nach Anwendung eines physikalischen Reizes zu diskutieren. Eine Studie von Rabinovich et al (2003) zeigte nach Anwendung von moderaten sportlichen Übungen bei COPD- Patienten eine signifikante Zunahme des TNF- α - Plasmaspiegels im Vergleich zu unveränderten Spiegeln bei Gesunden nach 11minütiger Übung. Eine Kontrolle nach 8 Wochen dieser Sportübungen ergab weiterhin erhöhte TNF- α - Spiegel der COPD- Patienten im Gegensatz zu abgefallenen Plasmaspiegeln der Gesunden. Als Begründung für diese Ergebnisse wurde postuliert, dass bei COPD- Patienten auf Grund der systemischen, chronischen Entzündungsvorgänge nicht der übliche Abfall der TNF- α - Plasmaspiegel nach physikalischen Reizen zu beobachten ist. Da der Kaltwasserreiz ebenso ein physikalischer Reiz ist, auf den der Organismus reagieren muß, kann diskutiert werden, dass COPD- Patienten auf die Kalt- Wasseranwendungen ebenfalls mit einem TNF- α - Anstieg reagierten.

Die **Anzahl der Infekte** nahm im Studienverlauf tendentiell ab. Als ein Zeichen der „Abhärtung“ der Studienpatienten fiel jedoch die Infektanzahl im Nachbeobachtungszeitraum (follow up), das heißt, innerhalb von 12 Wochen nach den Obergüssen, am stärksten ab. Somit konnte ein Ziel der vorliegenden Studie, das Senken der Infekte der oberen Luftwege (Exazerbationen) bei COPD- Patienten zur Prognoseverbesserung durch Anwendung von kalten Kneippschen Obergüssen,

erfüllt werden. Das Fehlen von Signifikanz ist durch die kleine Stichprobe erklärbar. Zu beachten ist, dass der Zeitraum der Nachbeobachtung in den Jahreszeiten Frühjahr / Sommer gelegen hat, die vorhergehenden Untersuchungszeiträume Vorlauf und Serie jedoch in den kalten und infektreicheren Jahreszeiten Herbst / Winter bzw. Winter / Frühjahr und dadurch die Infektanzahl im Nachbeobachtungszeitraum (follow up) niedriger war.

Die Anzahl der Infekte bzw. deren Dauer und Stärke wurde in einigen Studien hinsichtlich der Abhärtung durch Hydrotherapie oder Saunabad untersucht (Conradi et al., 1992, Bühring et al., 1998, Werner et al., 1998, Kreutzfeldt et al., 2003). Eine teilweise signifikante Abnahme der Infektstärke und -dauer wurde in allen Studien beobachtet. Jedoch wurde auch vor einer Überbewertung dieser Parameter gewarnt, da die Einflüsse auf Erkältungskrankheiten sehr komplex sind und sichere Aussagen nur bei großen Patientenkollektiven von über 100 Personen zu treffen sind (Werner et al, 1998).

Die für die COPD- Patienten hinsichtlich Prognose und Lebensqualität relevanten Tage der stationären Aufenthalte auf Grund von Exazerbationen wurden nach pulmonalen Rehabilitationsprogrammen in Studien von Behnke et al., 2003 und Hui et al., 2003 signifikant gesenkt. Arztbesuche und stationäre Aufenthalte wurden in der vorliegenden Studie nicht erfragt. Die Patienten äußerten jedoch in abschließenden Gesprächen, vor allem nach der Oberguss- Serie weniger Infekte gehabt und dadurch den Arzt weniger konsultiert zu haben .

Zusammenfassend kann, auch im Vergleich mit ähnlichen Studien zur Wirkung der Hydrotherapie bei Gesunden auf Lymphozytensubpopulationen und Zytokine, anhand der Parameter des experimentellen Labors dieser Studie, eine Auslenkung des Immunsystems in Richtung der Th1- Seite der Immunabwehr auch bei COPD- Patienten beobachtet werden. Die tendentielle Abnahme der Infektzahl der untersuchten Patienten trägt zusätzlich zu der Annahme bei, dass eine „Abhärtung“ im Sinne einer funktionellen Adaptation erfolgte. Den Erkenntnissen der genannten Studien hinsichtlich des Ablaufes des Abhärtungsvorganges wird entsprochen.

Der krankheitsunspezifische SF 36 sowie der COPD- spezifische SGRQ zeigten keine signifikanten Veränderungen im Beobachtungszeitraum. Beide Fragebögen zur Lebensqualität, d.h. zur Beurteilung der Beeinträchtigung des Lebens durch Krankheit, gelten als valide Assessmentverfahren im Verlauf einer Therapie (Mühlig,

S, Petermann, F, 1998, Würtemberger, G, Hütter, BO, 2001). Die Kombination des generischen SF 36 (Ware JE, Sherbourne CD, 1992) und des für Atemwegserkrankungen spezifischen SGRQ (Jones P et al., 1991) erfolgte zur Fokussierung der Aussagekraft.

Aus den ermittelten Werten des **SF 36** ist ersichtlich, dass die COPD- Patienten in dieser Studie vor allem in den Bereichen "allgemeine Gesundheit", "körperliche Funktionsfähigkeit" und "körperliche Rollenfunktion" eingeschränkt waren, im sozialen und psychischen Bereich jedoch geringere Einschränkungen angaben, als die zum Vergleich herangezogene normierte Population der USA. Als Ursache für den im gesamten Studienverlauf verminderten Punktwert der physischen Summenskala (PCS) ist die körperliche Beeinträchtigung durch die Symptome der COPD (Dyspnoe, Husten, geringere körperliche Leistungsfähigkeit bei Infektexazerbationen) anzusehen. Der während des Studienverlaufs insgesamt höhere Punktwert der psychischen Summenskala (MCS) kann darauf hindeuten, dass die COPD- Patienten gut in familiäre und andere soziale Strukturen eingebunden sind, die die psychische Belastung durch die Erkrankung gut abfangen. Dabei ist auch die krankheitsbedingte psychopathologische Konstellation der COPD- Patienten zu diskutieren, die der eines "positiven Helden" entspricht, der alle Symptome heroisch verleugnet. Durch die Hydrotherapie wurde kein negativer Einfluss auf die soziale Integration dieser COPD- Patienten ausgeübt.

Der **SGRQ** zeigte im gesamten Studienverlauf einen tendentiellen Rückgang des Punktwertes der Subskala (Belastung durch) „Symptome“. Die Kaltwasseranwendungen konnten also die Stärke der COPD- Symptome senken. Der während des gesamten Studienzeitraumes im Mittel niedrigere Wert der Subskala „Belastung“ kann ähnlich, wie beim SF 36, durch eine gute soziale Einbindung der Patienten und eine relative Zufriedenheit mit ihrer Situation begründet werden. Die Patienten fühlten sich trotz Einschränkungen ihrer Aktivität durch ihre Symptome geringer belastet.

Als positiven Einfluss der Hydrotherapie auf die Lebensqualität kann ebenfalls das Ergebnis des Patientenurteils nach der Oberguss- Serie über das **subjektive Befinden** betrachtet werden. Denn 5 Patienten schätzten ihr Befinden 1 Woche nach der Hydrotherapie- Serie als sehr gut und 10 Patienten als gut ein. 5 Patienten empfanden keine Veränderung durch den Oberguss. Somit fühlte sich keiner der 20

Patienten in seinem Befinden durch die Güsse negativ beeinflusst. Diejenigen 15 Patienten, die die Hydrotherapie als positive Einwirkung bewerteten, wollten die kalten Wasseranwendungen zu Hause fortführen. Dadurch erwarteten sie eine anhaltende Stabilisierung ihres Gesundheitszustandes.

Diese Ergebnisse der Lebensqualitäts- Parameter lassen den Schluss zu, dass die Hydrotherapie auch wegen ihrer die Lebensqualität verbessernden Eigenschaften als Therapie von COPD- Erkrankungen obligat sein sollte. Die zunächst gewöhnungsbedürftige Kälte des Wassers führte bei längerer Dauer der Anwendung bei den meisten Patienten zu einem Wohlbefinden. Vor allem die Entspannung und Wiederaufwärmung des Körpers nach der Kaltwasseranwendung führte häufig zu dem Wunsch, dieses erneut erleben zu können. Auch das Gefühl, etwas für seine Gesundheit getan zu haben, verursacht eine Anhebung des Befindens und verschafft ein hedonisches Erlebnis, was wiederum psychoimmunologisch als positiv interpretiert werden kann. (Bühning M, 1991).

Vergleichbare Studien, die die Lebensqualität von Patienten nach Wasseranwendungen untersuchten, existieren nur in geringer Zahl. Einige haben die Lebensqualität von Patienten nach einer Kneipp- Kur untersucht (Herrmann M, Lehmann F, 1975 und Ring J, 1976) und kamen zu teilweise signifikanten Verbesserungen. Hier sind aber die Einflüsse der Kur mitzubeachten, so dass ein alleiniger Einfluss auf das Befinden durch die Hydrotherapie nicht angenommen werden kann. Kurabayashi et al (1997) fanden nach 30minütigem Atemtraining in einem Whirlpool für 2 Monate eine Verbesserung der Lebensqualität bei 23 % der behandelten COPD- Patienten (Schweregrad II).

Die Parameter der Lebensqualität können auf unterschiedliche Art und Weise bestimmt werden. Es stehen die "VAS" (Visuelle Analogskala), die "Borg- Skala" sowie eine Vielzahl von generischen und krankheitsspezifischen Fragebögen zur Verfügung. Diese werden auch zur Beurteilung der Effizienz von pulmonalen Rehabilitationsprogrammen genutzt. Zahlreiche Studien zur Verbesserung der Lebensqualität durch pulmonale Rehabilitation mit physikalischen Therapiemethoden - vornehmlich bewegungstherapeutische Konzepte - kamen zu dem Ergebnis, dass die Lebensqualitäts- Parameter nach einer Mindestdauer von 7 Wochen signifikant verbessert wurden (Wijksta et al, 1994, Perk et al., 1996, Grosbois et al, 1990, Ringbaek et al, 2000, Green et al., 2001, McDonnell et al, 2001, Bingisser et al., 2001, Spruit et al, 2002, Behnke et al., 2003, Hui et al., 2003, Salman et al., 2003,

Lacasse et al., 2004). Es zeigt sich damit deutlich die Relevanz der pulmonalen Rehabilitation, zu der auch die Hydrotherapie als abhärtende Maßnahme zählt, zur Verbesserung der Lebensqualität von chronisch erkrankten Patienten.

6.4 Einflüsse auf die erhobenen Parameter

Es wurde versucht, ausschaltbare Einflüsse auf die zu messenden Parameter der Studie, gering zu halten. Das war durch eine genaue Studienplanung erreichbar. Jedoch konnten nicht alle Einflüsse ausgeschlossen werden, diese sind abhängig von Begleiterkrankungen, der psychischen Verfassung der Patienten, Trainingseffekten während des Untersuchungszeitraumes, entstehendem sekundärem Krankheitsgewinn durch die Betreuung (Zuwendung) der Physiotherapeutinnen. Diese Einflüsse konnten sich sowohl negativ als auch positiv auf die Ergebnisse der Studie auswirken.

Beispielhaft seien hier drei Einflussfaktoren genannt, deren mögliche Beseitigung sowie die mögliche Beeinflussung der Ergebnisse.

6.4.1 Tages- und Jahreszeit

Da alle Funktionen des lebenden Organismus einer zirkadianen Rhythmik unterliegen, ändern sich auch alle messbaren Körperfunktionen und deren Parameter im Laufe eines Tages (Hildebrandt G, 1992).

Deshalb wurden die Blutentnahmen regelmäßig zwischen 8.00 – und 9.30 Uhr durchgeführt. Auch die Auswertung der Blutproben erfolgte regelmäßig spätestens eine Stunde nach Blutentnahme, um die Veränderungen der Blutbestandteile so gering wie möglich zu halten. Der menschliche Organismus unterliegt ebenfalls einem Tagesgang der Thermoregulation. Die Aufwärm- Phase liegt etwa zwischen 3.00 und 15.00 Uhr, in ihr wirken Kaltreize stärker auf den Organismus. Die Abkühlungsphase dauert etwa von 15.00 bis 3.00 Uhr, in ihr wirken Wärmereize stärker. Um bei allen Studienpatienten vergleichbar starke Reize durch das kalte Wasser zu setzen, wurden die Obergüsse jeweils vormittags – mittags, spätestens jedoch vor 15.00 Uhr durchgeführt.

Der Einfluss der Jahreszeiten auf die Infektzahl wurde bereits diskutiert. Die Planung der Studie ließ einen anderen Ablauf mit eventuellem Vergleich der Infektanzahl von Patienten, die die Oberguss- Serie einmal im Frühjahr und ein anderes Mal im Herbst erhielten, nicht zu. So muß der nicht unerhebliche Einfluss der Jahreszeiten auf die Infektanzahl und damit die Abhärtungsreaktion beachtet werden (siehe Diskussion

der Infektanzahl). Auch die Spirometrie- Parameter können durch den Wechsel der Jahreszeiten beeinflusst werden. Trigg et al. (1994) untersuchten regelmäßig die Veränderungen der Spirometrie- Werte bei Gesunden im Laufe von zwei Jahren. Es wurden geringe saisonale Unterschiede festgestellt. Es erfolgte v.a. bei den FEV1- Werten ein geringer Anstieg im Sommer und ein etwas größerer Abfall im Winter. Als wichtigste Ursache dafür wurde der Kälteeinfluss auf die Lungen gesehen. Da in der vorliegenden Studie die Spirometrie- Parameter nicht beeinflusst wurden, ist auch der Einfluss der Jahreszeiten nicht als relevant anzusehen.

6.4.2 Erkrankungen des Bewegungssystems

Affektionen im muskuloskelettalen Bereich sind für die Atmungsfunktion per se bedeutsam und für COPD- Patienten im Besonderen relevant. Vier der 20 Studienpatienten litten an muskuloskelettalen Affektionen des Bewegungssystems. Diese können die 6- Minuten- Gehstrecke dieser Patienten herabsetzen. Da in der vorliegenden Studie jedoch ausschließlich die Blutgase nach dem 6- Minuten- Gehstest gemessen wurden, wird der Einfluss der Erkrankungen des Bewegungssystems auf diesen als nicht relevant erachtet. Jedoch kann durch Störungen des Bewegungssystems an sich die Lebensqualität zusätzlich vermindert werden. Dieser Einfluss spiegelt sich wahrscheinlich in dem vom SF 36 dargestellten erniedrigten "physical component score" (PCS) wider.

6.4.3 Erwartungshaltung der Patienten

Die Erwartungshaltung der Patienten wurde in dieser Studie häufig als Grund für die Veränderung der Parameter im Vorlaufzeitraum bereits hypothetisch diskutiert. Natürlich können auch andere Faktoren dazu beigetragen haben. Bereits in der Einleitung wurde der Mechanismus der Psychoneuroimmunologie beschrieben. Dieser erklärt nicht nur die Wirkungsphysiologie der "Abhärtung" durch physikalische Reize, sondern kann auch zur Diskussion der Parameter- Veränderungen im Vorlaufzeitraum herangezogen werden.

Es erfolgte eine psychische Beeinflussung der Patienten durch die Aufnahme in die Studie. Sie empfanden eine bessere Zuwendung durch das medizinische Personal, zu ihren Krankheitsproblemen und hatten die Hoffnung, durch die bald durchgeführte Therapie würde sich ihr Zustand bessern. Diese „Glücksgefühle“ können zu neuroendokrinen Veränderungen führen. Es kommt zu vermehrter Ausschüttung von Beta- Endorphin und Katecholaminen, die direkt die Immunzellen beeinflussen und

dadurch eine Veränderung der Zytokinspiegel hervorrufen. Das könnte in dieser Studie meßbar gewesen sein.

6.5 Ausblick

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen den positiven Einfluß von Kneippschen Obergüssen auf das Immunsystem und das Befinden von Patienten mit COPD.

Die Anwendung und das Erlernen der relativ einfach durchführbaren und kostengünstigen Kneippschen Obergüsse ist somit im Rahmen von Rehabilitationsprogrammen als essentiell anzusehen. Voraussetzung zur Nutzung dieser abhärtenden Maßnahme ist eine Aufklärung der Patienten, um sie zur aktiven Mitarbeit zu motivieren. Kaltwasseranwendungen können ergänzend zu den etablierten Therapiemethoden, die oft sehr kostenintensiv sind, angewendet werden. Sie dienen damit gleichfalls der Verbesserung der Prognose, Lebenserwartung und Lebensqualität und leisten neben der medizinischen Relevanz auch einen gesundheitspolitischen Beitrag durch den Einsatz kostendämpfender Maßnahmen.

Um die Relevanz "abhärtender" Maßnahmen im Rahmen von medizinischer Rehabilitation noch stärker untermauern zu können, sind weitere Studien auf diesem Gebiet notwendig. Vor allem eine größere Patientenzahl und längere Nachbeobachtungszeiträume wären für eine allgemeine Akzeptanz durch die "Schulmedizin" wünschenswert.

Die Studie befaßte sich ausschließlich mit der "Abhärtung" durch Hydrotherapie. Für COPD- Patienten wird zur allgemeinen Stärkung und vegetativen Umstimmung außerdem die Sauna und die UV-B- Lichttherapie empfohlen. Auch die Wirkung dieser Methoden ist durch kontrollierte, klinische Studien noch nicht mit "harten" Daten belegt. Diese Aufgabe besteht weiterhin.

Die abweichenden Ergebnisse der immunologischen Laborparameter von den vorhandenen Studien zur Abhärtung durch Hydrotherapie wurden häufig dadurch versucht zu klären, dass es sich in dieser Studie um COPD- Patienten mit chronisch veränderter Immunlage handelt. Dieser Aspekt, inwiefern das Immunsystem der Patienten mit COPD auf physikalische Reize anders reagiert, als das von Gesunden, könnte durch weitere Studien genau geklärt werden.

7. Schlußfolgerungen

Die vorliegende Studie zeigte, dass serielle Kaltwasserreize (Kneippscher Oberguss) in mehrfacher Weise auf den Organismus der COPD- Patienten wirken. Die Effekte beziehen sich auf die Lungenfunktion, die Modulation zellulärer und immunologischer Parameter sowie die Infektanfälligkeit.

Die Beeinflussung der **Lungenfunktion** zeigte sich in stabil gebliebenen Spirometrie-Parametern und einer Verbesserung der Blutgase nach der Oberguss- Serie, wobei der pH- Wert und die Sauerstoffsättigung des Blutes zunahmen und der Kohlendioxidpartialdruck abnahm. Ein anhaltender Effekt dieser Verbesserung war nur teilweise 12 Wochen nach der Hydrotherapie- Serie zu verzeichnen, jedoch profitierten die Patienten mit vorher teilweise stark, im Sinne einer respiratorischen Insuffizienz veränderten Blutgasen, von diesen Veränderungen. Die während der Oberguss- Serie vor und nach jedem einzelnen Guss gemessenen Peak- flow- Werte (expiratorischer Spitzenfluss) stiegen im Verlauf kontinuierlich an. Das kann als eine Verbesserung der Effizienz der Atemmuskulatur gedeutet werden.

Das **Immunsystem** wurde durch die Hydrotherapie- Serie moduliert. Es kam zu Veränderungen der Lymphozytensubpopulationen und der Zytokine, die eine Verschiebung der Immunabwehr in Richtung der Th1- Reaktion andeuten. Darunter zählen die Zunahme der Lymphozyten und des Zytokins IFN- γ zum Zeitpunkt der Oberguss- Serie. Die zunehmende Verschiebung der Verhältnisse von IFN- γ zu IL-4 und IL-2 zu IL-5 in Richtung der Th1- typischen Zytokine IFN- γ und IL-2 im Zeitraum der Nachbeobachtung kann als Langzeiteffekt gedeutet werden. In diesem Kontext ist die Abnahme der für die Th2- Reaktion typischen Zytokine IL-4 und IL-5 im Zeitraum der Oberguss- Serie, wobei der fallende Trend hierbei auch noch 12 Wochen nach Abschluss der Anwendungen anhielt, zu interpretieren.

Diese Veränderungen entsprechen den Erkenntnissen über die Abläufe im Organismus bei der sogenannten Abhärtung. Damit kann eine funktionelle Adaptation immunologischer Regulationen der Patienten durch verbesserte homöostatische Abläufe angenommen werden. Es kann keine Aussage über die Dauer der Abhärtungswirkung gemacht werden. Dazu bedarf es größerer Zeitstrukturen für den Nachbeobachtungs- Zeitraum.

Es wurden auch Veränderungen durch die Hydrotherapie- Serie deutlich, die wahrscheinlich auf der für COPD- Patienten typischen Immunlage beruhen, die durch

eine ständig vorhandene systemische Entzündungsreaktion gekennzeichnet ist. So war ein relativer Abfall der für die COPD pathognomonischen neutrophilen Granulozyten zu beobachten. Dies kann als positives Ergebnis betrachtet werden, da dieser Zelltyp zur Aufrechterhaltung der chronischen Entzündungsvorgänge beiträgt. Jedoch wurden hier keine Langzeiteffekte erreicht, die relative Neutrophilenzahl stieg im Nachbeobachtungszeitraum wieder auf Ausgangswerte an. Ebenfalls war während der Oberguss- Serie ein Anstieg der pathognomonischen CD8⁺-T-Lymphozyten zu verzeichnen. Das kann für die mit bronchialer Hyperreagibilität auf die Kaltwasserreize reagierenden COPD- Patienten typisch sein. Weiterhin kam es im Studienverlauf zu einem kontinuierlichen Anstieg des TNF- α . Die NK- Zellen stiegen 12 Wochen nach Therapieende als mögliches Zeichen erneuter Aktivierung durch relevante, eingedrungene Krankheitserreger steil an.

Die Messung der Infektanzahl ergab im gesamten Studienverlauf tendentiell fallende Werte. Der steilste Abfall war 12 Wochen nach Beendigung der Hydrotherapie- Serie zu verzeichnen. Das kann als abhärtender Effekt auf das Immunsystem der Patienten gewertet werden.

Die mit den Meßinstrumenten SF 36 und SGRQ ermittelte **Lebensqualität** wurde nicht meßbar beeinflusst. Auffällig ist, dass die teilnehmenden Patienten ihre mentale Gesundheit höher beurteilten, als ihre physische Gesundheit. Das Urteil der Patienten eine Woche nach der Hydrotherapie über den Einfluß auf ihr Befinden fiel zu 75% positiv aus, wobei die restlichen 25% keine Veränderung angaben. Somit kann hier von einer positiven Beeinflussung der Lebensqualität durch die seriellen Wasseranwendungen ausgegangen werden.

Die Studie macht deutlich, dass eine Beeinflussung der Immunabwehr der COPD- Patienten durch serielle Hydrotherapie- Reize möglich ist. Die Abhärtung des Organismus gegenüber Noxen aus der Umwelt ist gerade für COPD- Patienten wichtig, um die häufigen Infektionen der oberen Luftwege, die zu akuten Exazerbationen führen, zu vermindern. Dadurch wird die Prognose verbessert und die Lebenserwartung der Patienten erhöht.

Die Ergebnisse dieser Studie lassen darauf schließen ,dass diesen Patienten empfohlen werden sollte, die Kaltwasseranwendungen lebenslang durchzuführen, um die gewonnenen Adaptate (verbesserte immunologische Abwehrreaktion), zudauerhaft zu erhalten. Auch die relative Unterdrückung der systemischen

Entzündungsvorgänge kann nur durch dauerhafte Reizeinwirkung des kalten Wassers erhalten bleiben.

Diese Studie hat gezeigt, dass kalte Obergüsse bei COPD- Patienten der Verbesserung der Prognose, Lebenserwartung und Lebensqualität dienen. Damit sollte angeregt werden, die Hydrotherapie regelmäßig entweder vom Patienten selbst zu Hause oder im Rahmen einer Rehabilitationsmaßnahme durch Physiotherapeuten anzuwenden.

8. Literatur- und Quellenverzeichnis

- Bachmann RM, Burghard L. 1986. Kneipp zum Kennenlernen, Einführung in die Kneipp- Therapie. Bad Wörrishofen: Sachon KG.
- Behnke M, Jörres RA, Kirsten D, Magnussen H. 2003. Clinical benefits of a combined hospital and home- based exercise programme over 18 months in patients with severe COPD. *Monaldi Arch Chest Dis*, 59:44-51.
- Bieger WP, Penz M, Gruber R.1998. Immunologie der Abhärtungsreaktion nach Hydrotherapie. *Phys Rehab Kur Med*, 8:37-45.
- Bingisser RM, Joos L, Frühauf B, Caravatti M, Knoblauch A, Villinger PM. 2001. Pulmonary rehabilitation in outpatients with asthma or chronic obstructive lung disease. A pilot study of a "modular" rehabilitation programme. *Swiss Med Wkly*, 131:407-411.
- Birbaumer N, Schmidt RS. 2003. Psychoneuroimmunologie. In: *Biologische Psychologie*. Fünfte Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, S.45-63.
- Bomski B, Franck O, Klinker L, Walther E. 1986. Über die Wirkung von kurzen Kaltreizen. *Z Physiother*, 38:165-169.
- Borg G. 1970. Perceived exertion as an indicator of somatic stress. *Scand J Rehab Med*, 2:92-98.
- Brüggemann W. 1980. *Kneipptherapie - Ein Lehrbuch*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag.
- Bühring M. 1991. *Naturheilkunde, Grundlagen - Ideen - Konzepte*. Stuttgart: Verlag Urachhaus J .M. Mayer GmbH.
- Bühring M, Grüber C, Riesberg A, Wils E, Eichhorn C, Kölbach R, Bisson S, Franke A, Resch K, Hurrelmann K, Guggenmoos- Holzmann I, Mansmann U, Wahn U. 1998. Kontrollierte Therapiestudie zur sog. Abhärtung durch Hydrotherapie bei Kindern mit rezidivierenden Infektionen der oberen Atemwege. Freie Universität Berlin.
- Bullinger M. 1995. Der deutsche SF - 36 Health Survey. *Z Gesundheitswiss* 3:21-36.

- Conradi E, Brenke R, Philipp S. 1992. Häufigkeit akuter respiratorischer Erkrankungen und sekretorisches Immunglobulin A im Speichel unter dem Einfluß regelmäßigen Saunabadens von Kindern. *Phys Rehab Kur Med*, 2:19-21.
- Cooper CB. 2001. Exercise in chronic pulmonary disease: limitations and rehabilitation. *Med Sci Sports Exerc*, 33 (7 Suppl):643-646.
- de Torres JP, Pinto- Plata V, Ingenito E, Bagley P, Gray A, Berger R, Celli B. 2002. Power of outcome measurements to detect clinically significant changes in pulmonary rehabilitation of patients with COPD. *Chest*, 121:1092-1098.
- Donner CF, Muir JF, Rehabilitation and Chronic Care Scientific Group of the European Respiratory Society. 1997. Selection criteria and programmes for pulmonary rehabilitation in COPD patients. *Eur Respir J*, 10:744-757.
- Doll R, Peto R. 2004. Smoking and lung cancer. *BMJ*, 328:1519.
- Ehrenberg H. 1988. Grundlagen zur krankengymnastischen Atemtherapie bei chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen. Dt. Verband für Physioth., Zentralverband der Krankengymnasten, AG Atemtherapie.
- Fendt M, Schnizer W. 1988. Experimentelle Untersuchungen zum peripheren Gefäßtraining durch Hydrotherapie. Die konsensuelle Gefäßreaktion der Haut. Sonderheft VI des Sebastian- Kneipp- Instituts, Bad Wörishofener Forschungsanstalt e.V., Bad Wörishofen: Holzmann-Druck.
- Franke K, Schumacher- Wandersleb O. 1986. Die Behandlung mit Kneippkuren, aus: "Kneippkuren", Deutscher Bäderverband e.V. Bonn. Kassel: Hans Meister KG.
- Gillert O. 1982. Hydro- und Balneotherapie in Theorie und Praxis. München: Richard Pflaum Verlag KG.
- Green RH, Singh SJ, Williams J, Morgan MDL. 2001. A randomised controlled trial of four weeks versus seven weeks of pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 56:143-145.
- Greenberg SB, Allen M, Wilson J, Atmar RL. 2000. Respiratory viral infections in adults with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 162:167-173.

- Grosbois JM, Lamblin C, Lemaire B, Chekroud H, Dernis JM, Douay B, Fortin F. 1999. Long-term benefits of exercise maintenance after outpatient rehabilitation program in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil*,19:216-225.
- Gruber R, Penz M, Bieger P. 1996. Immunologie der Abhärungsreaktion nach Hydrotherapie- Sofortreaktionen nach einmaligem Kaltreiz. *Phys Rehab Kur Med*, 6:72-79.
- Härtwig E. 1987. Physiotherapie bei Erkrankungen der Atemwege. *Ges. inn. Med.*, Jg. 42:109-111.
- Herrmann M, Lehmann F. 1975. Kreislaufumstellungen während der aktivierenden Kneippkurbehandlung. *Z für Physik Medizin*, 4:63-74.
- Hien P. 2000. *Praktische Pneumologie für Internisten und Allgemeinmediziner*. Heidelberg: Springer- Verlag.
- Hildebrandt G. 1992. *Chronobiologie in der Naturheilkunde: Grundlagen der Zirkaseptanperiodik*. Heidelberg: Springer- Verlag.
- Hui KP, Hewitt AB. 2003. A simple pulmonary rehabilitation program improves health outcomes and reduces hospital utilization in patients with COPD. *Chest*, 124:94-97.
- Jakob M. 2000. *Normalwerte pocket*. Grünwald: Börm Bruckmeier Verlag.
- Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. 1991. The St. George`s Respiratory Questionnaire. *Respiratory Medicine*, 85 (Suppl. B):25-31.
- Karsch K. 1984. Verhalten von Akute- Phase- Proteinen und humoralen Immunfaktoren unter komplexer Allgemeinthherapie (Kneipp) im Heilverfahren. Sonderheft V des Sebastian- Kneipp- Instituts Bad Wörishofen. Buchloe: Hans Obermayer GmbH.
- Kirchner, P. 2000. Physikalische Therapie bei COPD - Was macht der Physiotherapeut mit der Lunge? *Praktische Atemtherapie - was ist neu? Krankengymnastik*, 52:2024-2028.
- Kneipp, Sebastian. 1886 / 1889 . *Meine Wasserkur / So sollt ihr leben*. Siebte Aufl. 2002. Porvoo: Ehrenwirth, Verlagsgruppe Lübbe GmbH & Co.KG.

- Koob GF, Sandman CA, Strand FL. 1990. A decade of neuropeptides: past, present and future. New York: The New York Academy of Sciences.
- Kreutzfeldt A, Müller K. 2001. Verbesserung der Immunregulation durch Methoden der Physikalischen Therapie. Phys Med Rehab Kuror, 11:188-195.
- Kreutzfeldt A, Albrecht B, Müller K. 2003. Einfluss des Wassertretens nach Kneipp auf die Immunregulation. Phys Med Rehab Kuror, 13:208-214.
- Kroegel C. 2004. Die "Globale Initiative für chronisch- obstruktive Lungenerkrankungen" (GOLD). Aktualisierung der GOLD- Empfehlungen. Pneumologie, 58:65-68.
- Kurabayashi H, Kubota K, Machida I, Tamura K, Take H, Shirakura T. 1997. Effective physical therapy for chronic obstructive pulmonary disease. Am J Phys Med Rehabil, 76:204-207.
- Kurabayashi H, Machida I, Kubota K. Division of Rehabilitation, Kusatu Branch H. 1998. Improvement in ejection fraction by hydrotherapie as rehabilitation in patients with chronic pulmonary emphysema. Physiother Res Int, 3:284-91.
- Kühn G.1999. Hydrotherapie nach Kneipp- Immunologische Abwehr bei Onkologischen Patienten, Pilotstudie bei Patientinnen mit operiertem Mamma-Carcinom. nicht veröffentlicht. Freie Universität Berlin, Universitätsklinikum Benjamin Franklin.
- Lacasse Y, Brosseau L, Milne S, Martin S, Wong E, Guyatt GH, Goldstein RS, White J. 2004. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. The Cochrane Library.
- Lisboa C, Munoz V, Beroiza T, Leiva A, Cruz E. Inspiratory muscle training in chronic airflow limitation: comparison of two different training loads with a threshold device. Eur Respir J, 7:1266-1274.
- Lode H, Stahlmann R. 2004. Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Neue Aspekte der Pathogenese und Antiinfektiven Therapie von Exazerbationen. Med Welt, 4:99-103.
- Löllgen H, Ulmer H-V. 2004. Das "Gespräch" während der Ergometrie: Die Borg-Skala. Deutsch Ärztebl 101: 838-845.

- McDonnell TJ, Concannon D, Connor MC, O`Driscoll MF, O`Shea FD. Irish Medical Journal, 94:1-6.
- MacNee W. 2003. Acute Exacerbations of COPD. Swiss Med Wkly, 133:247-257.
- Mägdefrau D, Schnizer W. 1987. Kreislaufreaktionen bei Kneippschen Güssen. Sonderheft VI des Sebastian- Kneipp- Instituts Bad Wörishofen. Bad Wörishofen: Holzmann- Druck.
- Meek PM, Lareau SC. 2003. Critical outcomes in pulmonary rehabilitation: Assessment and evaluation of dyspnea and fatigue. J of Rehab Res Dev, 40 (Suppl.2):13-24.
- Meister R, Hrsg. 2000 Entzündliche Erkrankungen des Bronchialsystems. Ergebnisse der II. Sylter Sekretolyse- Gespräche. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
- Mensen H. 1983. Kneipptherapie ist kein Kaltwasser- Heroismus. Ärztliche Praxis, XXXV:2470-2471.
- Muzembo NJ, Nkakudulu BH, Frans A. 2001. Respiratory rehabilitation in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Kinshasa. Rev Pneumol Clin, 57:209-218.
- Mühlig S, Petermann F. 1998. Krankheitsspezifische Erhebungsverfahren zur Lebensqualität bei Patienten mit Asthma und chronisch- obstruktiver Bronchitis. Rehab, 37:XXV-XL.
- Nieman DC, Pedersen BK. 1999. Exercise and immune function (Recent Developments). Sports Med, 27:73-80.
- Nosedá A, Carpiaux JP, Schmerber J, Valente F, Yernault JC. 1994. Dyspnoe and flow- volume curve during exercise in COPD patients. Eur Respir J, 7:279-285.
- Ott C. 2004. COPD entpuppt sich als Systemerkrankung (Bericht zum Pneumologen- Kongreß 2004). Forschung und Praxis, 388:3-4.
- Perk J, Perk L, Boden C. 1996. Cardiorespiratory adaptation of COPD patients to physical training on land and in water. Eur Respir J, 9:248-252.

- Peter A. 1975. Über einige Probleme und Ergebnisse der Immunologie und Resistenzsteigerung im Hinblick auf die Kurorttherapie. Zschr. f. Physiotherap., 27:31-35.
- Petermann F, Hrsg. 1996. Lebensqualität und chronische Krankheit, München-Deisenhofen: Dystri- Verlag Dr. Karl Feistle.
- Pforte A, Hrsg. 2002. COPD - Chronisch- obstruktive Lungenerkrankungen und Komplikationen. Berlin, Wien: Blackwell Wissenschafts- Verlag.
- Rabinovich RA, Figueras M, Ardite E, Carbo N, Troosters T, Filella X, Barbera JA, Fernandez- Checa JC, Argiles JM, Roca J. 2003. Increased tumor necrosis factor- alpha plasma levels during moderate- intensity exercise in COPD patients. Eur Respir J, 21:789-94.
- Rasche K. 1996. Nächtliche Hypoxämien bei chronisch- obstruktiven Lungenerkrankungen. Stuttgart: Thieme- Verlag.
- Ries AL, Carlin BW, Carrieri-Kohlman V, Casaburi R, Celli BR, Emery CF, Hodgkin JE, Mahler DA, Make B, Skolnick J - Pulmonary Rehabilitation Guidelines Panel, Pulmonary Rehabilitation - Joint ACCP / AACVPR Evidence-Based Guidelines. 1997. Chest, 112 :1363-96.
- Ring J. 1976. Änderungen der humoralen und zellulären Immunitätslage unter Hydrotherapeutischer Kurbehandlung. Sonderheft II des Sebastian- Kneipp- Institutes, Bad Wörishofener Forschungsanstalt e.V. Bad Wörishofen: Verlag E. Geyer.
- Roche- Lexikon, Lexikon- Redaktion. 1999. Lexikon der Medizin. München: Urban u. Schwarzenberg.
- Roitt I, Brostoff J, Male DK. 1995. Kurzes Lehrbuch der Immunologie. Stuttgart: Thieme- Verlag.
- Salman GF, Mosier MC, Beasley BW, Calkins DR. 2003. Rehabilitation for patients with chronic obstructive pulmonary disease, Metaanalysis of Randomized Controlled Trials. J Gen Intern Med, 18:213-221.
- Schauer J, Schleusing G, Voigt H. 1990. Bewegungstherapie bei Herz-, Kreislauf- und Lungenkrankheiten. Leipzig: Barth Verlag.

- Schettler G, Greten H. 1998. Innere Medizin. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
- Schlegel J und Buhl R. 1997. Volumenreduzierende OP ist ultima ratio bei Lungenemphysem. Forschung und Praxis, 248:3-6.
- Schlegel J. 1993. Diagnostik der obstruktiven Atemwegserkrankungen in der Praxis, Aktuelles Wissen Hoechst. Hoechst AG.
- Schnizer W, Ring J, Reichert D, Knorr HJ, Schöps P. 1988. Einfluß einer hydrotherapeutischen Anwendung auf die zelluläre Immunantwort: In- vitro- Untersuchungen an Lymphozytenkulturen. Z Phys Med Baln Med Klim, 17:364-365.
- Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, Yernault JC, Decramer M, Higenbottam T, Postma DS, Rees J. 1995. Optimal assessment and mangement of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Eur Respir J, 8:1398-1420.
- Sorichter S, Vogel M. 2002. Lungenfunktion kompakt. Freiburger Reihe, Freiburg: IA- Verlag.
- Spruit MA, Gosselink R, Troosters T, De Paepe K, Decramer M. 2002. Resistance versus endurance training in patients with COPD and peripheral muscle weakness. Eur Respir J, 19:1072-1078.
- Stammberger K, Pfaffenberg R. 1976. Zur Therapie der chronischen unspezifischen Lungenkrankheiten. Ärztl Fortbild, 69.Jg (H 14):730-732.
- Stankiewicz W, Dabrowski M P, Chcialowski A, Plusa T. 2002. Cellular and cytokine immunoregulation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma. Mediators of Inflammation, 11:307-312.
- Steier J, Petro W. 2002. Physical therapy in COPD - Evidence based medicine? Pneumol, 56:388-396.
- Steiner AW, Fransen J, Stucki G, Aeschlimann AG. 1998. An alternative way to display SF- 36 results for individual patients. Phys Ther, 78:1118-1119.
- Testa MA, Simonson D. 1996. Assessment of quality- of- life outcomes, review articles. The New Engl J of Med, 334:835-838.

- Thomas L, Hrsg. 2000. Labor und Diagnose. 5. Auflage. Frankfurt / Main: TH-Books Verlagsgesellschaft mBh.
- Trigg CJ, Tooley M, D`Souza MF, Herdman MJ, Thomas JM, Davies RJ. 1994. Factors affecting the long-term variability of bronchial responsiveness in an adult general practice population. Eur Respir J, 7:703-709.
- Uhlemann C. 2001. Pneumologische Physiotherapie. Symposium Medical, 12. Jg.:16-17.
- Uhlemann C. 2001. Die heilende Kraft des Wassers. Kosmet Medizin, 6:298-305.
- Ware JE, Sherbourne CD. 1992. The MOS 36- item short form Health Survey (SF- 36). Conceptual framework and item selection. Medical Care, 30:473.
- Werner GT, Drinovac V, Penz MG. 1998. Immunologische Untersuchungen zu Wirkungen der Kneippschen Hydrotherapie. Münch med Wschr, 140:566-569.
- Wijkstra PJ, van Altena R, Kraan J, Otten V, Postma DS, Koeter GH. 1994. Quality of live in patients with chronic obstructive pulmonary disease improves after rehabilitation at home. Eur Respir J, 7:269-273.
- Würtemberger G, Hutter BO. 2001. The significance of health related quality of life for the evaluation of interventional measures with COPD. Pneumologie, 55:91-99.
- Yedidya O, Baum G. 1992. What can chest physical therapie offer your patients? J Respir Dis,13:850-856.

9. Anhang

9.1 Erhebungsmaterialien

Informationsblatt

Prospektive, kontrollierte klinische Studie
zum Einfluß serieller Kaltwasserreize
(Kneippscher Oberguß)
auf die Lungenfunktion, die Immunabwehr und
die Befindlichkeit von Patienten mit
chronisch obstruktiver Bronchitis (COPD)

Die Studie soll Veränderungen in der Stärke des Immunsystems und in der Lebensqualität von Patienten mit COPD erfassen. Es wird die Hydrotherapie angewendet. Dabei wird kaltes Wasser über den Oberkörper gegeben. Der Kältereiz soll der Abhärtung dienen.

Die hydrotherapeutische Anwendung erfolgt 3x in der Woche in der physiotherapeutischen Abteilung der Klinik für Innere Medizin. Außerdem sollten 2x pro Woche zu Hause kalte Waschungen durchgeführt werden.

Die Dauer der Hydrotherapie beträgt 10 Wochen.

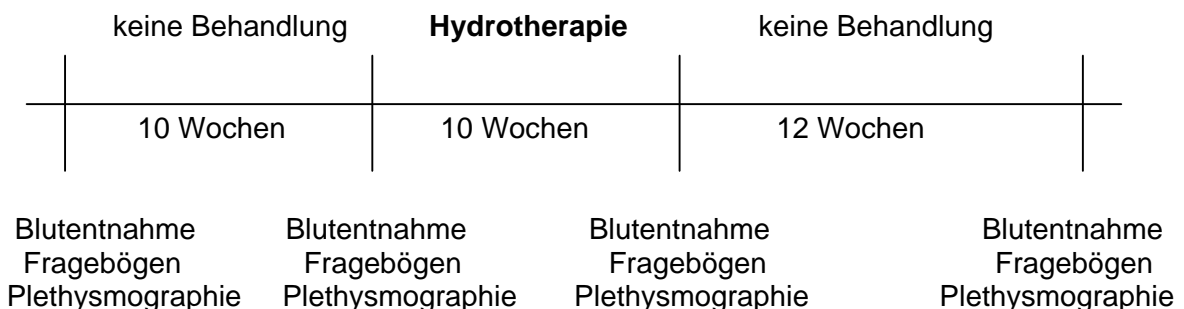
10 Wochen vor Beginn der Behandlung wird von jedem Teilnehmer Blut entnommen, eine Ganzkörperplethysmographie durchgeführt und er wird durch Fragebögen zu seinem derzeitigen Befinden befragt.

Die Erfassung der weiteren Werte für die Studie erfolgt vor und nach der Hydrotherapie sowie einen bzw. drei Monate nach Therapie. Es werden Ihnen Fragebögen wieder vorgelegt, es erfolgen Blutentnahmen und Ganzkörperplethysmographie.

Ansprechpartner für Fragen bezüglich der Studie ist Schw. Christine/Pulmologische Ambulanz der KIM.

Wir würden uns sehr freuen, Sie zur Teilnahme an dieser Studie gewinnen zu können.

Die Studie beginnt am 16.10.2000.



Patienteninformation zur klinischen Studie:

Prospektive, kontrollierte klinische Studie zum Einfluß serieller Kaltwasserreize (Kneippscher Oberguß) auf die Lungenfunktion, die Immunabwehr und die Befindlichkeit von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis (COPD)

Liebe Patientin, lieber Patient,

Wir möchten Sie fragen, ob Sie an dieser klinischen Studie teilnehmen würden. Anhand der Studie soll die **Stärke des Immunsystems** und die **Veränderung der Lebensqualität** von **Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis** vor und nach einer Physiotherapie erfaßt werden.

Die chronisch obstruktive Bronchitis führt zu Veränderungen an der Lunge. Dadurch kann es zu vermehrter Schleimbildung, verminderter Sauerstoffaufnahme und Entzündungen der Atemwege kommen. Die Filterfunktion der Lunge und Atemwege ist nicht mehr voll vorhanden. Dies sind vor allem Ursachen, welche zu einer Schwächung des Immunsystems und damit zu einer erhöhten Infektanfälligkeit führen.

In dieser Studie wird an einer Gruppe von 30 Patienten die Hydrotherapie angewendet. Der Reiz des kalten Wassers soll der Abhärtung dienen und wird oft neben der medikamentösen Behandlung eingesetzt. Die Studie dient der genauen Untersuchung dieses Einflusses auf das Immunsystem. Die Behandlung erfolgt in der Physiotherapie der KIM Jena. Sie dauert 10 Wochen, Sie würden 3x pro Woche einen kalten Oberguß erhalten (Dauer etwa ½ Stunde) und sollten 2x pro Woche zu Hause selbständig kalte Waschungen durchführen.

Allen teilnehmenden Patienten werden Fragebögen zur Erfassung ihrer Lebensqualität vorgelegt, bei allen Patienten wird die Ganzkörperplethysmographie (Lungenfunktionsprüfung) durchgeführt. Zur Erfassung der immunologischen Werte sind 4 Blutentnahmen vorgesehen. Dies erfolgt 10 Wochen vor der Behandlung (Hydrotherapie), außerdem kurz vor und nach der Behandlung sowie einen bzw. drei Monate nach abgeschlossener Behandlung.

Alle Ergebnisse der Fragebögen, der Blutwerte und der Lungenfunktionsprüfung werden gesammelt, verglichen und anhand eines Studienprotokolls ausgewertet.

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Diese Einwilligung kann jederzeit von Ihnen widerrufen werden, ohne daß Nachteile für Sie entstehen.

Bitte teilen Sie mit, ob Sie an dieser Untersuchung teilnehmen möchten. Für weitere Fragen steht Ihnen der Studienleiter jederzeit zur Verfügung.

Herzlichen Dank für Ihre Mitarbeit!

Einwilligungserklärung

Lfd. Nr.:

Datum:

.....
Ort, Datum

FSU Jena / KIM II

Name Vorname

Geburtsdatum

zur Teilnahme an der Klinischen Studie:

Einfluss serieller Kaltwasserreize (Kneippscher Oberguss) auf die Lungenfunktion, die Immunabwehr und die Befindlichkeit von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis (COPD)

Ich habe die von
Herrn/Frau..... unternommene Aufklärung über die Art und Durchführung der klinischen Studie verstanden. Ferner hatte ich die Gelegenheit, die Patienteninformation durchzulesen. Ich hatte die Möglichkeit Fragen zu stellen. Diese wurden mir korrekt und verständlich beantwortet. Für die Entscheidung, an dieser Studie teilzunehmen, konnte ich mir genügend Zeit nehmen.

Eine Kopie der Einwilligungserklärung sowie eine schriftliche Patienteninformation wurden mir ausgehändigt.

Meine Daten werden anonym und ohne Hinweis auf meine Person verwendet.
Die Teilnahme an dieser klinischen Studie ist freiwillig, ich kann jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile aus der Studie aussteigen.

Ich erkläre mich damit einverstanden, daß die Untersuchungen und Behandlungen im Rahmen dieser Studie, an mir durchgeführt werden.
Ich bin vom Studienleiter über Art , Zweck und Ablauf der klinischen Studie zu meiner Zufriedenheit informiert worden.

.....
Ort, Datum

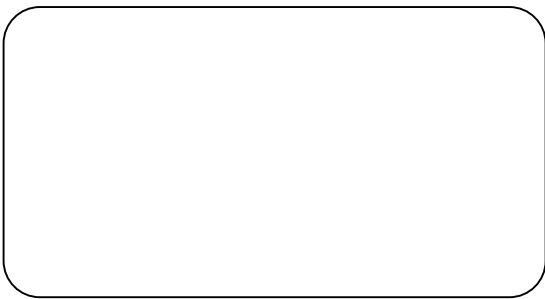
.....
Patient

Protokoll für Peak- flow- Werte vor und nach jedem kalten Oberguss sowie subjektive Empfindungen

Lfd-Nr.

Name: geb.:.....

Guss - Nr.	Datum	Peak flow vor	Peak flow nach	Subjektive Empfindungen
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				
21				
22				
23				
24				
25				
26				
27				
28				
29				
30				



Datum:

SF - 36

(deutsche Version 2.0)

Untersucher:

Fragebogen zum Gesundheitszustand

In diesem Fragebogen geht es um Ihre Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.

Bitte beantworten Sie jede der folgenden Fragen, in dem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

1. Wir würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?
(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an!)

- Ausgezeichnet: 1
- Sehr gut: 2
- Gut: 3
- Weniger gut: 4
- Schlecht: 5

2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?
(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an!)

- Derzeit viel besser als vor einem Jahr: 1
- Derzeit etwas besser als vor einem Jahr: 2
- Etwa so wie vor einem Jahr: 3
- Derzeit etwas schlechter als vor einem Jahr: 4
- Derzeit viel schlechter als vor einem Jahr: 5

3. Im Folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?
(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an!)

TÄTIGKEITEN	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
a) anstrengende Tätigkeiten, z. B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	1	2	3
b) mittelschwere Tätigkeiten, z. B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3
c) Einkaufstaschen heben oder tragen	1	2	3
d) mehrere Treppenabsätze steigen	1	2	3
e) einen Treppenabsatz steigen	1	2	3
f) sich beugen, knien, bücken	1	2	3
g) mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	1	2	3
h) mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	1	2	3
i) eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	1	2	3
j) sich baden oder anzuziehen	1	2	3

4. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?
(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an!)

SCHWIERIGKEITEN	Immer	Meisten s	Manchm al	Selten	Nie
a) Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2	3	4	5
b) Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2	3	4	5
c) Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	1	2	3	4	5
d) Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung (z.B. Ich mußte mich besonders anstrengen)	1	2	3	4	5

5. Hatten Sie **in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme** irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z. B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?
(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an!)

SCHWIERIGKEITEN	Immer	Meisten s	Manchm al	Selten	Nie
a) Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2	3	4	5
b) Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2	3	4	5
c) Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	1	2	3	4	5

6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelische Probleme **in den vergangenen 4 Wochen** Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunde, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?
(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an!)

- Überhaupt nicht: 1
- Etwas: 2
- Mäßig: 3
- Ziemlich: 4
- Sehr: 5

7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den vergangenen 4 Wochen?
(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an!)

- Ich hatte keine Schmerzen: 1
- Sehr leicht: 2
- Leicht: 3
- Mäßig: 4
- Stark: 5
- Sehr stark: 6

8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeit zu Hause und im Beruf behindert?
(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an!)

- Überhaupt nicht: 1
- Ein bisschen: 2
- Mäßig: 3
- Ziemlich: 4
- Sehr: 5

9. In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen

4 Wochen gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht!) Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen ...

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

BEFINDEN	Immer	Meistens	Manchmal	Selten	Nie
a) ... voller Schwung?	1	2	3	4	5
b) ... sehr nervös?	1	2	3	4	5
c) ... so niedergeschlagen, dass Sie nichts aufheitern konnte?	1	2	3	4	5
d) ... ruhig und gelassen?	1	2	3	4	5
e) ... voller Energie?	1	2	3	4	5
f) ... entmutigt und traurig?	1	2	3	4	5
g) ... erschöpft?	1	2	3	4	5
h) ... glücklich?	1	2	3	4	5
i) ... müde?	1	2	3	4	5

10. Wie häufig haben Ihre **körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme** in den vergangenen 4 Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an!)

Immer: 1

Meistens: 2

Manchmal: 3

Selten: 4

Nie: 5

11. Inwieweit trifft **jede** der folgenden Aussagen auf Sie zu?
(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an!)

AUSSAGEN	Trifft ganz zu	Trifft weitgehend zu	Weiß nicht	Trifft weitgehend nicht zu	Trifft überhaupt nicht zu
a) Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	1	2	3	4	5
b) Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne	1	2	3	4	5
c) Ich erwarte, daß meine Gesundheit nachläßt	1	2	3	4	5
d) Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit	1	2	3	4	5

„St George’s Hospital“ - Fragebogen über Atemwegsbeschwerden (SGRQ)

Mit diesem Fragebogen möchten wir mehr darüber erfahren, welche Beschwerden Ihnen Ihre Atmung bereitet und wie diese sich auf ihr Leben auswirken. Wir möchten dadurch herausfinden, was Ihnen an Ihrer Erkrankung aus Ihrer Sicht die meisten Probleme bereitet, und nicht, was die Ärzte und das Pflegepersonal dazu meinen.

Lesen Sie bitte die Anleitung sorgfältig durch und fragen Sie nach, wenn Sie etwas nicht verstehen. Denken Sie nicht zu lange über Ihre Antworten nach.

TEIL 1

Diese Fragen beziehen sich auf die Häufigkeit Ihrer Atemwegsbeschwerden in den vergangenen 3 Monaten. Bitte kreuzen Sie für jede Frage 1 Kästchen an.

Während der letzten 3 Monate ...	An den meisten Tagen der Woche	An mehreren Tagen der Woche	An ein paar Tagen im Monat	Nur bei Infektionen der Atemwege	Gar nicht
1. habe ich gehustet :	<input type="checkbox"/> (4)	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)
2. habe ich Schleim (Auswurf) ausgehustet :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. war ich kurzatmig :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. hatte ich Anfälle von Keuchen und Pfeifen beim Atemholen (Atemgeräusch) :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. hatte ich schwere oder sehr unangenehme Anfälle von Atemwegsbeschwerden:	Mehr als 3 <input type="checkbox"/> (4)	3 Anfälle <input type="checkbox"/> (3)	2 Anfälle <input type="checkbox"/> (2)	1 Anfall <input type="checkbox"/> (1)	keine Anfälle <input type="checkbox"/> (0)
6. Wie lange dauerte der schlimmste Anfall von Atemwegsbeschwerden? <i>(Wenn Sie keine schweren Anfälle hatten, gehen Sie weiter zu Frage 7)</i>	1 Woche oder länger <input type="checkbox"/> (4)	3 Tage oder länger <input type="checkbox"/> (3)	1 oder 2 Tage <input type="checkbox"/> (2)	Weniger als 1 Tag <input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)
7. Wie viele gute Tage (d.h. Tage mit wenig Atemwegsbeschwerden) hatten Sie in einer durchschnittlichen Woche in den vergangenen 3 Monaten?	Kein Tag war gut <input type="checkbox"/> (4)	1 oder 2 gute Tage <input type="checkbox"/> (3)	3 oder 4 gute Tage <input type="checkbox"/> (2)	Fast jeder Tag war gut <input type="checkbox"/> (1)	jeder Tag war gut <input type="checkbox"/> (0)
8. Wenn Sie pfeifend atmen oder Keuchen, ist es morgens schlimmer?	Nein <input type="checkbox"/> (1)	Ja <input type="checkbox"/> (0)			

TEIL 2

- | | | | | | |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Abschnitt 1 | <i>Wie würden Sie Ihr Atemleiden beschreiben? Bitte ein Kästchen ankreuzen:</i> | Das wichtigste Problem, das ich habe | Bereitet mir ziemlich viele Probleme | Bereitet mir ein paar Probleme | Bereitet mir keine Probleme |
| 9. | | <input type="checkbox"/> (3) | <input type="checkbox"/> (2) | <input type="checkbox"/> (1) | <input type="checkbox"/> (0) |
| | <i>Wenn Sie berufstätig sind oder waren, bitte ein Kästchen ankreuzen:</i> | Ich habe wegen meiner Atemwegsbeschwerden ganz aufgehört zu arbeiten | Meine Atemwegsbeschwerden beeinträchtigen mich bei der Arbeit oder haben mich veranlasst, meinen Beruf/ meine Stelle zu wechseln | Meine Atemwegsbeschwerden wirken sich nicht auf meine Arbeit aus | |
| 10. | | <input type="checkbox"/> (2) | <input type="checkbox"/> (1) | <input type="checkbox"/> (0) | |
| Abschnitt 2 | <i>Diese Fragen beziehen sich darauf, bei welchen Tätigkeiten Sie <u>derzeit</u> gewöhnlich in Atemnot geraten. Bitte geben Sie in jeder Zeile an, was auf Sie zutrifft, indem Sie „Richtig“ oder „Falsch“ ankreuzen:</i> | | | | |
| | | | Richtig | Falsch | |
| 11. | Still sitzen oder ruhig liegen | | <input type="checkbox"/> (1) | <input type="checkbox"/> (0) | |
| 12. | Sich waschen oder anziehen | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| 13. | Im Haus herumgehen | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| 14. | Draußen auf ebenen Wegen gehen | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| 15. | Einen Treppenabsatz hinaufgehen | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| 16. | Bergaufgehen | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| 17. | Sport treiben | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Abschnitt 3 | Nun folgen weitere Fragen zu Ihrem <u>derzeitigen</u> Husten und Ihrer <u>derzeitigen</u> Kurzatmigkeit. Bitte geben Sie in jeder Zeile an, was auf Sie zutrifft, indem Sie „Richtig“ oder „Falsch“ ankreuzen: | | | | |
| | | | Richtig | Falsch | |
| 18. | Mein Husten tut weh | | <input type="checkbox"/> (1) | <input type="checkbox"/> (0) | |
| 19. | Mein Husten macht mich müde | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| 20. | Ich gerate außer Atem, wenn ich rede | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| 21. | Ich gerate außer Atem, wenn ich mich vornüber beuge | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| 22. | Mein Husten oder mein Atem stören meinen Schlaf | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |

23. Ich bin schnell erschöpft

Abschnitt 4 Bei diesen Fragen geht es um weitere Auswirkungen, die Ihre Atemwegsbeschwerden derzeit möglicherweise auf Sie haben.
Bitte geben Sie in jeder Zeile an, was auf Sie zutrifft, indem Sie „Richtig“ oder „Falsch“ ankreuzen:

	Richtig	Falsch
24. Mein Husten oder mein Atem ist mir in der Öffentlichkeit peinlich Meine Atemwegsbeschwerden sind lästig für meine Familie, meine Freunde und Nachbarn	<input type="checkbox"/> (1) <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> (0) <input type="checkbox"/>
25. Wen ich keine Luft kriege, bekomme ich Angst oder gerate in Panik	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Ich habe das Gefühl, meine Atemwegsbeschwerden nicht im Griff zu haben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Ich rechne nicht damit, dass es mit meinen Atemwegs- beschwerden besser wird	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Durch meine Atemprobleme bin ich anfällig oder invalid geworden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Es ist für mich riskant, mich sportlich zu betätigen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Alles erscheint mir zu mühsam	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Abschnitt 5 *Diese Fragen betreffen Ihre Medikamente. Wenn Sie keine Medikamente nehmen, gehen Sie bitte gleich zum nächsten Abschnitt weiter.*
Bitte geben Sie in jeder Zeile an, was auf Sie zutrifft, indem Sie „Richtig“ oder „Falsch“ ankreuzen:

	Richtig	Falsch
32. Meine Medikamente helfen mir nicht viel	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)
33. Es ist mir peinlich, meine Medikamente in der Öffentlichkeit zu benutzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34. Meine Medikamente verursachen mir unangenehme Nebenwirkungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35. Meine Medikamente beeinträchtigen mein Leben erheblich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Abschnitt 6 Bei diesen Fragen geht es darum, wie sich Ihr Atemleiden möglicherweise auf Ihre Aktivitäten auswirkt.
Bitte kreuzen Sie bei jedem Satz „Richtig“ an, wenn darin eine oder mehrere Feststellungen aufgrund Ihres Atemleidens auf Sie zutreffen; sonst kreuzen Sie „Falsch“ an:

	Richtig	Falsch
36. Ich brauche lange, um mich zu waschen oder anzuziehen	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)
37. Ich kann kein Bad bzw. keine Dusche nehmen, oder ich brauche lange dazu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
38. Ich gehe langsamer als andere, oder ich halte an, um mich auszuruhen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
39. Aufgaben wie Hausarbeit dauern sehr lange, oder ich muss mich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

zwischen durch ausruhen

- | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 40. Wenn ich einen Treppenabsatz hinauf gehe, muss ich langsam gehen, oder mich zwischendurch anhalten | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 41. Wenn ich mich beeile oder schnell gehe, muss ich danach anhalten oder langsamer gehen | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 42. Wegen meines Atemleidens fällt es mir schwer, bergauf zu gehen, etwas die Treppen hoch zu tragen, leichte Gartenarbeit zu verrichten wie Unkraut jäten, zu tanzen, Bowling oder Golf zu spielen | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 43. Wegen meines Atemleidens fällt es mir schwer, schwere Lasten zu tragen, den Garten umzugraben oder Schnee zu schippen, zu joggen oder schnell zu gehen(8 km/Stunde), Tennis zu spielen oder zu schwimmen | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 44. Wegen meines Atemleidens fällt es mir schwer, schwere körperliche Arbeit zu verrichten, zu laufen, Rad zu fahren, schnell zu schwimmen oder anstrengenden Sport zu treiben | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Abschnitt 7 *Wir wüsten gerne, wie Ihre Atemwegsbeschwerden normalerweise Ihr tägliches Leben beeinflussen*
Bitte kreuzen Sie bei jeder Frage „Richtig“ oder „Falsch“ an („Richtig“ trifft nur zu, wenn Sie aufgrund Ihrer Atemwegsbeschwerden etwas nicht tun können):

- | | Richtig | Falsch |
|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 45. Ich kann keinen Sport treiben | <input type="checkbox"/> (1) | <input type="checkbox"/> (0) |
| 46. Ich kann nicht ausgehen, um mich zu unterhalten oder zu erholen | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 47. Ich kann das Haus nicht verlassen, um einkaufen zugehen | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 48. Ich kann keine Hausarbeit verrichten | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 49. Ich kann mich nicht weit von meinem Bett oder meinem Stuhl entfernen | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Es folgt eine Liste von weiteren Tätigkeiten, die Sie wegen Ihrer Atemwegsbeschwerden möglicherweise nicht ausüben können.
Sie brauchen diese nicht ankreuzen! Die Liste soll Ihnen nur helfen, sich daran zu erinnern.

- 50. Spaziergehen oder den Hund spazieren führen
- 51. Etwas im Haus oder im Garten erledigen
- 52. Geschlechtsverkehr
- 53. In die Kirche gehen oder an einen ort , an dem Unterhaltung geboten wird
- 54. Bei schlechtem Wetter draußen gehen oder verrauchte Räume betreten
- 55. Familie oder Freunde besuchen oder mit Kindern spielen

Bitte notieren Sie, welchen anderen wichtigen Tätigkeiten sie möglicherweise wegen ihrer Atemwegsbeschwerden nicht nachgehen können:

Wir möchten Sie nun bitten, eine Feststellung anzukreuzen, die am besten beschreibt, wie sich Ihre Atemwegsbeschwerden auf Sie auswirken:

Sie hindern mich daran, etwas zu tun, was ich gerne möchte

(0)

Sie hindern mich an ein oder zwei Dingen, die ich gerne möchte

(1)

Sie hindern mich an den meisten Dingen, die ich gerne möchte

(2)

Sie hindern mich an allem, was ich gerne möchte

(3)

56.

9.2 Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. med. C. Uhlemann für die Idee, die Konzeption und Planung der Studie sowie für die umfassende, hochwertige und zeitintensive Betreuung während der Studiendurchführung und der Erstellung der Dissertationsarbeit bedanken. Ihre regelmäßigen konstruktiven und kritischen Vorschläge sowie ihre freundlichen Aufmunterungen halfen über manche Hürde hinweg und führten letztendlich zu einem zügigen Abschluß der zeitintensiven Arbeit.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. Dr. C. Kroegel, dem zweiten Betreuer dieser Arbeit, für die engagierte Planung und hochwertige Beratung vor allem hinsichtlich der Daten des experimentellen Labors, der Hilfe bei der Rekrutierung und Untersuchung der Patienten sowie die Unterstützung bei der Erstellung dieses Skriptes.

In diesem Zusammenhang bin ich den Mitarbeitern der pneumologischen Ambulanz der Klinik für Innere Medizin der FSU Jena, vor allem den Ärzten Herrn OA Dr. P. R. Grahmann und Frau Dr. B. Bartuschka, Schwester Christine Michaelis und den medizinisch-technischen Assistentinnen bei ihrer Hilfe hinsichtlich Rekrutierung, Betreuung und Untersuchung der Patienten zu großem Dank verpflichtet.

Auch den Mitarbeitern des experimentellen Labors der pneumologischen Abteilung, vor allem Herrn Martin Förster sowie Frau Y. Schlenker und Frau Hartmann, möchte ich für die Unterstützung durch zahlreiche wissenschaftliche Hinweise und Anregungen sowie die Untersuchung und Auswertung der Blutproben danken.

Den Physiotherapeutinnen Frau Mutschke und Frau Hoppe danke ich für die Durchführung der Kneippschen Güsse und die mit viel Empathie verbundene Betreuung der Patienten während der Therapiephase der Studie.

Ebenso danke ich allen UntersuchungsteilnehmerInnen.

Für die Hilfe und Beratung bei der statistischen Auswertung der Untersuchungsergebnisse danke ich herzlich Frau Loth sowie meinem Lebensgefährten Herrn S. Kube, der mir mit zahlreichen computertechnischen Tips zu Seite stand.

Mein besonderer Dank gilt allen Mitgliedern meiner Familie. Durch ihre Unterstützung und ihre Anwesenheit hatte ich einen nicht zu übertreffenden Rückhalt vor allem in schwierigen Phasen der Erstellung der Dissertationsarbeit.

9.3 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Katrin Goedsche
Geburtsdatum 30.05.1970
Geburtsort Jena
Familie Lebensgefährtin,
1. Kind: Till, geb. 18.02.2000
2. Kind: Maike, geb. 19.02.2002
Konfession evangelisch

Schulbildung

Sept. 1976 – Aug. 1986 Polytechnische Oberschule „Dr. Friedr. Wolf“ Jena
Abschluß: 10. Klasse

Berufsbildung und – tätigkeit

Sept. 1986 – Aug. 1989 Medizinische Fachschule der FSU Jena
Abschluß: Medizinisch – technische Radiologieassistentin
Note: „sehr gut“

Sept. 1989 – Aug. 1993 Tätigkeit als MTRA in folgenden Einrichtungen:
1. Kreispoliklinik in Jena
2. Neurologische Klinik in Bad Neustadt
3. Klinikum Bayreuth
4. Radiologische Praxis in Jena

Erweiterte Schulbildung

Sept. 1993 – Aug. 1996 „Thüringen – Colleg“ Weimar
Abschluß: Hochschulreife (Abitur)
Note: 1,2

Studium und Famulaturen:

seit Okt. 1996 Studium der Humanmedizin an der Friedrich – Schiller-
Universität Jena
Sept. 1999 1. Staatsexamen: Note: „gut“
Sept. 2001 2. Staatsexamen: Note: „gut“
Nov. 2004 3. Staatsexamen: Note: "gut"
Gesamtnote: "gut"
Famulaturen:
1. Internistische Onkologie in der Klinik für Tumorbiologie
Freiburg
2. Allgemeinmedizin in einer Praxis in Weimar
3. Radiologie (besonders Magnetresonanztomographie)
in einer Praxis in Jena
4. Innere (Pneumologie) in der Klinik für Innere Medizin
Jena

Apr. 2003 – März 2004

Praktisches Jahr:

1. Terial: Klinik für Innere Medizin Jena, Pneumologie
2. Terial: Klinik für Chirurgie Jena, Handchirurgie
3. Terial: Klinik für Dermatologie Jena

Promotionsarbeit:

seit Okt. 2000

Arbeit an einer gemeinsamen Studie der Abteilungen für Physiotherapie und Pneumologie der Klinik für Innere Medizin Jena

-Titel: „*Prospektive, kontrollierte klinische Studie zum Einfluß serieller Kaltwasserreize (Kneippscher Oberguß) auf die Lungenfunktion, die Immunabwehr und die Befindlichkeit von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis (COPD)*“

Voraussichtl. Abschluß: Dez. 2004

-Teilnahme am 107.(2002) und 108.(2003) Kongress der Deutschen Gesellschaft für physikalische Medizin und Rehabilitation (DGPMR)

-Veröffentlichungen:

1. „Physikalische Medizin und Rehabilitation“ 2002; 12;215- 234 (Goedsche K, Kroegel C, Uhlemann C)
2. „Physikalische Medizin und Rehabilitation“ 2003;13;226-244 (Goedsche K, Förster M, Kroegel C, Uhlemann C)

Weitere Tätigkeiten und Kenntnisse:

Okt. 1996 – Juni 1999

Nachtdienste auf der Intensivstation der Klinik für Chirurgie in Jena

Juli 1999

Grundkurs in pädiatrischer kardiopulmonaler Reanimation

Gute PC- Kenntnisse (Word, Excel, SPSS 10.0, PowerPoint)

Jena, den 03.03.2005

9.4 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Katrin Goedsche, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich- Schiller- Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönliche Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Frau Prof. Dr. med. C. Uhlemann,

Herr Prof. Dr. Dr. K. Kroegel,

Herr M. Förster,

Frau Loth,

Herr S. Kube und Herr H. Kube

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für die Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe,

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den 03.03.2005

Katrin Goedsche